

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Maraviroc Waymade 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Maraviroc Waymade 300 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Maraviroc Waymade 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de maraviroc.

Maraviroc Waymade 300 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de maraviroc.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

#### Maraviroc Waymade 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimidos recubiertos con película, de color blanco a blanco roto, ovalados, biconvexos, grabados con "NAV" y "125" en un lado y lisos en el otro lado con dimensiones aproximadas de 8,7 mm x 15,8 mm.

#### Maraviroc Waymade 300 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimidos recubiertos con película, de color blanco a blanco roto, ovalados, biconvexos, grabados con "NAV" y "124" en un lado y lisos en el otro lado con dimensiones aproximadas de 10,7 mm x 19,2 mm.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Maraviroc, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de adultos, adolescentes, y niños a partir de 2 años de edad con un peso mínimo de 10 kg, con tratamiento previo e infectados solamente por el VIH-1 con tropismo CCR5 detectable (ver secciones 4.2 y 5.1).

#### 4.2. Posología y forma de administración

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

#### Posología

Antes de administrar Maraviroc Waymade se tiene que haber confirmado, con un método de detección debidamente validado y sensible, y utilizando una muestra de sangre obtenida recientemente, que el VIH-1 detectable es virus con tropismo CCR5 únicamente (es decir, que no se detecta virus con tropismo CXCR4 o dual/mixto). En los ensayos clínicos de Maraviroc Waymade se utilizó el test Monogram Trofile (ver secciones 4.4 y 5.1). No se puede predecir de forma segura el tropismo viral mediante la historia del tratamiento ni mediante el análisis de muestras almacenadas.

No hay datos relativos a la reinstauración del tratamiento con Maraviroc Waymade en pacientes en los que actualmente sólo se detecta VIH-1 con tropismo CCR5, y con historia previa de fallo a Maraviroc Waymade (o a otros antagonistas CCR5) con virus CXCR4 o con tropismo dual/mixto. No hay datos relativos a la sustitución de un medicamento de otra clase de antirretrovirales a Maraviroc Waymade en pacientes con carga viral indetectable. Deben considerarse opciones alternativas de tratamiento.

### *Adultos*

La dosis recomendada de Maraviroc Waymade es de 150 mg, (con inhibidor potente del CYP3A y con o sin un inductor potente del CYP3A), 300 mg (sin inhibidores o inductores potentes del CYP3A) ó 600 mg dos veces al día (con un inductor potente del CYP3A y sin un inhibidor potente del CYP3A) dependiendo de las interacciones con el tratamiento antirretroviral concomitante y con otros medicamentos (ver sección 4.5).

### *Niños a partir de 2 años de edad con un peso mínimo de 10 kg*

La dosis recomendada de Maraviroc Waymade debe estar basada en el peso corporal (kg) y no debe exceder la dosis recomendada en adultos. Si un niño no puede tragar de forma fiable los comprimidos de Maraviroc Waymade, se deben prescribir otros comprimidos de menor concentración (25 mg y 75 mg) o solución oral (20 mg por ml) disponibles en el mercado.

La dosis recomendada de Maraviroc Waymade difiere dependiendo de las interacciones con la terapia antirretroviral concomitante y con otros medicamentos. Consultar la sección 4.5 para la dosificación correspondiente en adultos.

Muchos medicamentos tienen importantes efectos en la exposición a maraviroc debido a interacciones medicamentosas. Antes de decidir la dosis de Maraviroc Waymade en función del peso, por favor, consultar la Tabla 2 de la sección 4.5 para determinar cuidadosamente la dosis correspondiente en adultos. La dosis pediátrica correspondiente se puede obtener de la Tabla 1 que se muestra a continuación. Si todavía tiene dudas, contacte con el farmacéutico para pedir consejo.

**Tabla 1 Pauta de dosis recomendada en niños a partir de 2 años con un peso mínimo de 10 kg**

| Dosis en adultos*       | Medicación concomitante                                                                                      | Dosis de Maraviroc Waymade en niños según el peso                                                                                                                                                                  |                              |                              |                         |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------|
|                         |                                                                                                              | Entre 10 kg y menos de 20 kg                                                                                                                                                                                       | Entre 20 kg y menos de 30 kg | Entre 30 kg y menos de 40 kg | Mínimo 40 kg            |
| 150 mg dos veces al día | Maraviroc Waymade con medicamentos que son inhibidores potentes del CYP3A (con o sin inductor CYP3A)         | 50 mg dos veces al día                                                                                                                                                                                             | 75 mg dos veces al día       | 100 mg dos veces al día      | 150 mg dos veces al día |
| 300 mg dos veces al día | Maraviroc Waymade con medicamentos que no son inhibidores potentes del CYP3A o inductores potentes del CYP3A | No hay datos que avalen esta dosis                                                                                                                                                                                 |                              | 300 mg dos veces al día      | 300 mg dos veces al día |
| 600 mg dos veces al día | Maraviroc Waymade con medicamentos inductores del CYP3A (sin inhibidor potente CYP3A)                        | No hay datos que avalen esta dosis, Maraviroc Waymade no está recomendado en niños que tomen medicamentos que interaccionen de forma concomitante, que en adultos requeriría una dosis de 600 mg dos veces al día. |                              |                              |                         |

\* Basado en interacciones medicamentosas (consultar sección 4.5)

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada*

La experiencia en pacientes >65 años de edad es limitada (ver sección 5.2), por lo tanto, Maraviroc Waymade debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

##### *Insuficiencia renal*

En pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina de <80 ml/min, que reciben también inhibidores potentes del CYP3A4, el intervalo de dosis de maraviroc se debe ajustar a 150 mg una vez al día (ver secciones 4.4 y 4.5).

Ejemplos de agentes/regímenes con potente actividad de inhibición del CYP3A4 son:

- inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir (con la excepción de tipranavir/ritonavir),
- cobicistat,
- itraconazol, voriconazol, claritromicina y telitromicina,
- telaprevir y boceprevir.

Maraviroc Waymade se debe utilizar con precaución en pacientes adultos con insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min) que están recibiendo inhibidores potentes del CYP3A4 (ver secciones 4.4 y 5.2).

No hay datos disponibles para recomendar una dosis específica en pacientes pediátricos con insuficiencia renal. Por tanto, Maraviroc Waymade debe utilizarse con precaución en esta población.

#### *Insuficiencia hepática*

Los datos disponibles en pacientes adultos con insuficiencia hepática son limitados y no hay datos disponibles para recomendar una dosis específica en pacientes pediátricos, por tanto, Maraviroc Waymade debe ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2).

#### *Población pediátrica (niños menores de 2 años de edad o con un peso inferior a 10 kg)*

La seguridad y eficacia de Maraviroc Waymade en niños menores de 2 años de edad o con un peso inferior a 10 kg no ha sido establecida (ver sección 5.2). No hay datos disponibles.

#### Forma de administración

Vía oral.

Maraviroc Waymade puede tomarse con o sin alimentos.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Enfermedad hepática

La seguridad y la eficacia de maraviroc no han sido estudiadas específicamente en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos.

Se han notificado casos de hepatotoxicidad e insuficiencia hepática con características alérgicas en asociación con maraviroc. Asimismo, se ha observado un aumento en las reacciones adversas hepáticas con maraviroc en los ensayos en sujetos previamente tratados con infección por el VIH, aunque no se produjo un incremento global en ACTG Grado 3/4 de las anomalías de las pruebas de función hepática (ver sección 4.8). Los casos de trastornos hepatobiliares notificados en pacientes naïve fueron poco frecuentes y equilibrados entre los grupos de tratamiento (ver sección 4.8). Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluida hepatitis activa crónica, pueden experimentar un incremento de las anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deben ser monitorizados de acuerdo con la práctica estándar.

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

Existen datos limitados en pacientes co-infectados con el virus de las hepatitis B y/o C (ver sección 5.1). Se debe tener precaución al tratar estos pacientes. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B y/o C, por favor consulte la ficha técnica del producto para estos medicamentos.

La experiencia en pacientes con función hepática reducida es limitada y, por lo tanto, maraviroc debe ser utilizado con precaución en esta población (ver secciones 4.2 y 5.2).

### Reacciones graves de la piel e hipersensibilidad

En pacientes que toman maraviroc se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones graves y potencialmente amenazantes para la vida, en la mayoría de los casos cuando se administró concomitantemente con otros medicamentos a los que se asocia estas reacciones. Estas reacciones incluyen erupciones, fiebre y a veces insuficiencia orgánica e insuficiencia hepática. Si se desarrollan signos o síntomas de reacciones graves de la piel o hipersensibilidad, se debe discontinuar inmediatamente maraviroc y los otros medicamentos sospechosos. Se debe monitorizar el estado clínico y bioquímico de la sangre e iniciar la apropiada terapia sintomática.

### Seguridad cardiovascular

Existen datos limitados sobre el uso de maraviroc en pacientes con enfermedad cardiovascular grave, por lo que se debe tener precaución cuando estos pacientes sean tratados con maraviroc. En los estudios pivotaes con pacientes previamente tratados, los acontecimientos de enfermedad coronaria fueron más frecuentes en los pacientes tratados con maraviroc que en los pacientes del brazo placebo (11 en 609 Pacientes-Año vs 0 en 111 Pacientes-Año de seguimiento). En pacientes naïve estos acontecimientos ocurrieron en una proporción baja similar con maraviroc y control (efavirenz).

### Hipotensión postural

En los ensayos con voluntarios sanos se observaron casos de hipotensión postural sintomática con una mayor frecuencia cuando se administró maraviroc a dosis más altas que la dosis recomendada, que con placebo. Se debe tener precaución al administrar maraviroc en pacientes que están recibiendo de forma concomitante medicación que se sabe que disminuye la tensión arterial. Maraviroc también se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes que tengan factores de riesgo o antecedentes de hipotensión postural. Los pacientes con co-morbilidades cardiovasculares podrían presentar un riesgo aumentado de reacciones adversas cardiovasculares desencadenadas por la hipotensión postural.

### Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal grave que están en tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A o inhibidores de la proteasa (IPs) potenciados y con maraviroc pueden presentar un mayor riesgo de hipotensión postural. Este riesgo es debido al incremento potencial de las concentraciones máximas plasmáticas de maraviroc cuando se co-administra maraviroc con inhibidores potentes del CYP3A o IPs potenciados en estos pacientes.

### Síndrome de reconstitución inmune

Cuando se instaura un tratamiento antirretroviral combinado (TARC) en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del tratamiento antirretroviral combinado. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones por micobacterias generalizadas y/o localizadas y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente conocido como *Pneumocystis carinii*). Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e iniciar un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

### Tropismo

Solo debe utilizarse maraviroc si se detecta únicamente VIH-1 con tropismo CCR5 (es decir, cuando no se detecta virus con tropismo CXCR4 ni dual/mixto), determinado por un método de detección debidamente validado y sensible (ver las secciones 4.1, 4.2 y 5.1). En los ensayos clínicos de maraviroc se utilizó el test Monogram Trofile. No se puede predecir el tropismo viral mediante la historia del tratamiento ni mediante análisis de muestras almacenadas.

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

Se ha visto que el patrón de resistencias es similar en virus CXCR4 de poblaciones virales minoritarias inicialmente indetectables, que en virus con tropismo CCR5.

No se recomienda el uso de maraviroc en pacientes no tratados previamente (naïve), en base a los resultados obtenidos en un ensayo clínico en esta población (ver sección 5.1).

#### Ajuste de dosis

Los médicos deben asegurarse de que se hace un ajuste de dosis apropiado de maraviroc cuando se administra concomitantemente con inhibidores y/o inductores potentes del CYP3A4 puesto que las concentraciones de maraviroc y sus efectos terapéuticos pueden verse afectados (ver secciones 4.2 y 4.5). Por favor, consulte también el Resumen de las Características del Producto o Ficha Técnica de los otros medicamentos antirretrovirales utilizados en la combinación.

#### Osteonecrosis

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

#### Efecto potencial sobre la inmunidad

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

#### Excipientes

Maraviroc Waymade contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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

Maraviroc se metaboliza por el citocromo P450 CYP3A4 y CYP3A5. La administración concomitante de maraviroc con medicamentos inductores del CYP3A4 puede disminuir las concentraciones de maraviroc y reducir sus efectos terapéuticos. La administración conjunta de maraviroc con medicamentos inhibidores del CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de maraviroc. Se recomienda realizar un ajuste de dosis de maraviroc cuando se administra maraviroc de forma concomitante con inhibidores y/o inductores potentes del CYP3A4. A continuación se proporciona más información sobre la administración concomitante de medicamentos (ver Tabla 2).

Maraviroc es un sustrato de los transportadores glicoproteína-P y OATP1B1, pero el efecto de estos transportadores en la exposición a maraviroc no se conoce.

De acuerdo a los datos *in vitro* y datos clínicos, la posibilidad de que maraviroc afecte a la farmacocinética de medicamentos administrados de forma conjunta es baja. Los estudios *in vitro* han demostrado que maraviroc no inhibe OATP1B1, MRP2 ni ninguna de las principales enzimas P450 a las concentraciones clínicamente relevantes (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4). Maraviroc no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de midazolam, de los anticonceptivos etinilestradiol y levonorgestrel, ni sobre la proporción de 6β-hidroxycortisol/cortisol en orina, lo que sugiere que

no hay inhibición ni inducción del CYP3A4 *in vivo*. A exposiciones mayores de maraviroc no se puede descartar una inhibición potencial del CYP2D6.

El aclaramiento renal representa aproximadamente el 23% del aclaramiento total de maraviroc, cuando se administra maraviroc sin inhibidores del CYP3A4. Los estudios *in vitro* han demostrado que maraviroc no inhibe ninguno de los principales transportadores de recaptación renal a concentraciones clínicamente relevantes (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 y OCTN2). Además, la administración concomitante de maraviroc con tenofovir (un sustrato para la eliminación renal) y cotrimoxazol (contiene trimetoprim, un inhibidor del transporte de cationes a nivel renal) no demostró ningún efecto sobre la farmacocinética de maraviroc. Además, en la administración concomitante de maraviroc y lamivudina/zidovudina no se observó ningún efecto de maraviroc sobre la farmacocinética de lamivudina (aclaramiento principalmente renal) o zidovudina (metabolismo no-P450 y aclaramiento renal). Maraviroc inhibe la glicoproteína-P *in vitro* (IC<sub>50</sub> es 183 µM). Sin embargo, maraviroc no afecta de manera significativa a la farmacocinética de la digoxina *in vivo*. No puede excluirse que maraviroc puede aumentar la exposición al sustrato de la glicoproteína-P, dabigatrán etexilato.

**Tabla 2: Interacciones y recomendaciones de dosis en adultos<sup>a</sup> con otros medicamentos**

| Medicamento por áreas terapéuticas (dosis de Maraviroc utilizada en el estudio)            | Efectos sobre los niveles de principio activo Cambio en la media geométrica, si no se especifica otra cosa                                         | Recomendaciones relativas a la coadministración en adultos                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ANTINFECCIOSOS</b>                                                                      |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                   |
| <b>Antirretrovirales</b>                                                                   |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                   |
| <b>Potenciadores farmacocinéticos</b>                                                      |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                   |
| Cobicistat                                                                                 | Interacción no estudiada.<br><br>Cobicistat es un potente inhibidor del CYP3A.                                                                     | Cuando se administre conjuntamente con un tratamiento que contenga cobicistat, se debe disminuir la dosis de Maraviroc a 150 mg dos veces al día  |
| <b>Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (INTIs)</b> |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                   |
| Lamivudina 150 mg dos veces al día (BID) (maraviroc 300 mg BID)                            | Lamivudina AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,13<br>Lamivudina C <sub>max</sub> : ↔ 1,16<br>Concentraciones de maraviroc no determinadas, no se espera efecto | No se ha visto/no se espera interacción significativa. Maraviroc 300 mg dos veces al día y los INTIs se pueden coadministrar sin ajuste de dosis. |
| Tenofovir 300 mg una vez al día (QD) (maraviroc 300 mg BID)                                | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,03<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↔ 1,03<br>Concentraciones de tenofovir no determinadas, no se espera efecto.  |                                                                                                                                                   |
| Zidovudina 300 mg BID                                                                      | Zidovudina AUC <sub>12</sub> : ↔ 0,98                                                                                                              |                                                                                                                                                   |

|                        |                                                                                                           |  |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| (maraviroc 300 mg BID) | Zidovudina C <sub>max</sub> : ↔ 0,92<br>Concentraciones de maraviroc no determinadas, no se espera efecto |  |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

| <b><i>Inhibidores de la integrasa</i></b>                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Elvitegravir/ritonavir 150/100mg QD (maraviroc 150 mg BID)                                | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,86 (2,33-3,51)<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,15 (1,71-2,69)<br>Maraviroc C <sub>12</sub> : ↑ 4,23 (3,47-5,16)<br>Elvitegravir AUC <sub>24</sub> : ↔ 1,07 (0,96-1,18)<br>Elvitegravir C <sub>max</sub> : ↔ 1,01 (0,89-1,15)<br>Elvitegravir C <sub>24</sub> : ↔ 1,09 (0,95-1,26) | Elvitegravir como agente único, sólo está indicado en combinación con ciertos IPs potenciados con ritonavir.<br><br>No se espera que elvitegravir por si solo afecte a la exposición de maraviroc en un grado clínicamente relevante y el efecto observado se atribuye a ritonavir.<br><br>Así, se debe modificar la dosis de Maraviroc en consonancia con la recomendación para la co- administración con la respectiva combinación IP /ritonavir (ver “Inhibidores de la proteasa”). |
| Raltegravir 400 mg BID (maraviroc 300 mg BID)                                             | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↓ 0.86<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0.79<br><br>Raltegravir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0.63<br>Raltegravir C <sub>max</sub> : ↓ 0.67<br>Raltegravir C <sub>12</sub> : ↓ 0.72                                                                                                              | No se ha visto interacción clínicamente significativa. Maraviroc 300 mg dos veces al día y raltegravir se pueden coadministrar sin ajuste de dosis.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b><i>Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (INNTIs)</i></b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Efavirenz 600 mg QD (maraviroc 100 mg BID)                                                | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,55<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0.49<br>Concentraciones de efavirenz no determinadas, no se espera efecto                                                                                                                                                                        | La dosis de Maraviroc debe aumentarse a 600 mg dos veces al día cuando se coadministra con efavirenz en ausencia de un inhibidor potente del CYP3A4. Para la combinación con efavirenz + IP, ver las recomendaciones específicas más adelante.                                                                                                                                                                                                                                         |

|                                                                 |                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Etravirina 200 mg BID<br>(maraviroc 300 mg BID)                 | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↓ 0.47<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0.40<br>Etravirina AUC <sub>12</sub> : ↔<br>1.06 Etravirina C <sub>max</sub> : ↔<br>1.05 Etravirina C <sub>12</sub> : ↔<br>1.08        | Etravirina solo está aprobado para su uso con inhibidores de la proteasa potenciados. Para la combinación con etravirina + IP, ver abajo.                                                             |
| Nevirapina 200 mg BID<br><br>(maraviroc 300 mg Dosis Única)     | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ comparado con controles históricos<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ comparado con controles históricos<br>Concentraciones de nevirapina no determinadas, no se espera efecto | La comparación con el control histórico sugiere que Maraviroc 300 mg y nevirapina se pueden coadministrar sin ajuste de dosis.                                                                        |
| <b>Inhibidores de la proteasa (IPs)</b>                         |                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                       |
| Atazanavir 400 mg QD<br>(maraviroc 300 mg BID)                  | Maraviroc AUC <sub>12</sub> ↑ 3,57<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,09<br>Concentraciones de atazanavir no determinadas, no se espera efecto                                                               | La dosis de Maraviroc debe reducirse a 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con un IP; excepto en combinación con tipranavir/ritonavir, donde la dosis de Maraviroc debe ser de 300 mg BID. |
| Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg QD<br>(maraviroc 300 mg BID) | Maraviroc AUC <sub>12</sub> ↑ 4,88<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,67<br>Concentraciones de atazanavir/ritonavir no determinadas, no se espera efecto                                                     |                                                                                                                                                                                                       |
| Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID<br>(maraviroc 300 mg BID) | Maraviroc AUC <sub>12</sub> ↑ 3,95<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 1,97<br>Concentraciones de lopinavir/ritonavir no determinadas, no se espera efecto                                                      |                                                                                                                                                                                                       |
| Saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg BID (maraviroc 100 mg BID)  | Maraviroc AUC <sub>12</sub> ↑ 9,77<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 4,78<br>Concentraciones de saquinavir/ritonavir no determinadas, no se espera efecto                                                     |                                                                                                                                                                                                       |
| Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg BID<br>(maraviroc 150 mg BID) | Maraviroc AUC <sub>12</sub> ↑ 4,05<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,29<br>Las concentraciones de darunavir y ritonavir fueron consistentes con los datos históricos.                                       |                                                                                                                                                                                                       |
| Nelfinavir                                                      | Los datos disponibles sobre la coadministración con nelfinavir son limitados. Nelfinavir es un inhibidor potente del CYP3A4 y es de esperar que aumente las concentraciones de maraviroc                      |                                                                                                                                                                                                       |

|                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indinavir                                                                         | Los datos disponibles sobre la coadministración con indinavir son limitados. Indinavir es un inhibidor potente del CYP3A4. El análisis PK de población en los ensayos fase 3 sugieren que la reducción de dosis de maraviroc cuando se coadministra con indinavir proporciona una exposición adecuada de maraviroc                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg BID (maraviroc 150 mg BID)                     | Maraviroc AUC <sub>12</sub> ↔ 1,02 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↔ 0,86<br>Las concentraciones de tipranavir/ritonavir fueron consistentes con los datos de la historia clínica.                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg BID (maraviroc 300 mg BID)                  | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,49 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 1,52 Maraviroc C <sub>12</sub> : ↑ 4,74<br>Amprenavir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,65 Amprenavir C <sub>max</sub> : ↓ 0,66 Amprenavir C <sub>12</sub> : ↓ 0,64<br><br>Ritonavir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,66 Ritonavir C <sub>max</sub> : ↓ 0,61 Ritonavir C <sub>12</sub> : ↔ 0,86 | No se recomienda el uso concomitante. Se han observado reducciones significativas en la C <sub>min</sub> de amprenavir que pueden dar lugar a fracaso virológico de los pacientes                                                                                               |
| <b>INNTI + IP</b>                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Efavirenz 600 mg QD + lopinavir/ritonavir 400mg/100 mg BID (maraviroc 300 mg BID) | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,53 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 1,25<br>Concentraciones de efavirenz, lopinavir/ritonavir no determinadas, no se espera efecto                                                                                                                                                                               | La dosis de Maraviroc debe reducirse a 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con efavirenz y un IP (excepto tipranavir/ritonavir, donde la dosis debe ser 600 mg dos veces al día).<br><br>No se recomienda el uso concomitante de Maraviroc y fosamprenavir/ritonavir |
| Efavirenz 600 mg QD + saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 (maraviroc 100 mg BID)     | Maraviroc ABC <sub>12</sub> : ↑ 5,00 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,26<br>Concentraciones de efavirenz, saquinavir/ritonavir no determinadas, no se espera efecto                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Efavirenz y atazanavir/ritonavir darunavir/ritonavir                              | No estudiado. En base al grado de inhibición por atazanavir/ritonavir o darunavir/ritonavir en ausencia de efavirenz, se espera un incremento de la exposición                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Etravirina y darunavir/ritonavir (maraviroc 150 mg BID)                       | <p>Maraviroc AUC<sub>12</sub>: ↑ 3,10<br/>Maraviroc C<sub>max</sub>: ↑ 1,77</p> <p>Etravirina AUC<sub>12</sub>:<br/>↔ 1,00 Etravirina C<sub>max</sub>:<br/>↔ 1,08 Etravirina C<sub>12</sub>: ↓ 0,81</p> <p>Darunavir AUC<sub>12</sub>: ↓ 0,86<br/>Darunavir C<sub>max</sub>: ↔ 0,96<br/>Darunavir C<sub>12</sub>: ↓ 0,77</p> <p>Ritonavir AUC<sub>12</sub>: ↔ 0,93 Ritonavir C<sub>max</sub>: ↔ 1,02 Ritonavir C<sub>12</sub>: ↓ 0,74</p> | <p>La dosis de Maraviroc debe reducirse a 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con etravirina y un IP</p> <p>No se recomienda el uso concomitante de Maraviroc y fosamprenavir/ritonavir</p>                              |
| Etravirina y lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir | No estudiado. En base al grado de la inhibición por lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir en ausencia de etravirina, se espera un incremento de la exposición.                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>ANTIBIÓTICOS</b>                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                     |
| Sulfametoxazol/Trimetoprim 800 mg/160 mg BID (maraviroc 300 mg BID)           | <p>Maraviroc AUC<sub>12</sub>: ↔ 1,11<br/>Maraviroc C<sub>max</sub>: ↔ 1,19<br/>Concentraciones de sulfametoxazol/trimetho rim no determinadas, no se espera efecto.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                  | Maraviroc 300 mg dos veces al día y sulfametoxazol/trimetoprim se pueden coadministrar sin ajuste de dosis.                                                                                                                         |
| Rifampicina 600 mg QD (maraviroc 100 mg BID)                                  | <p>Maraviroc AUC: ↓ 0,37<br/>Maraviroc C<sub>max</sub>: ↓ 0,34<br/>Concentraciones de rifampicina no determinadas, no se espera efecto</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                | La dosis de Maraviroc debe incrementarse a 600 mg dos veces al día cuando se coadministra con rifampicina en ausencia de inhibidor potente del CYP3A4. Este ajuste de dosis no ha sido estudiado en pacientes HIV. Ver sección 4.4. |
| Rifampicina + efavirenz                                                       | La combinación con dos inductores no se ha estudiado. Puede haber riesgo de obtener niveles subóptimos con riesgo de pérdida de respuesta virológica y desarrollo de resistencias                                                                                                                                                                                                                                                         | No se recomienda la coadministración de Maraviroc con rifampicina+efavirenz.                                                                                                                                                        |

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rifabutina + IP                              | No estudiado. Rifabutina se considera que es un inductor más débil que rifampicina. Cuando se combina rifabutina con inhibidores de la proteasa que son inhibidores potentes del CYP3A4 se espera un efecto inhibitorio neto sobre maraviroc | La dosis de Maraviroc debe reducirse a 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con rifabutina y un IP (excepto tipranavir/ritonavir, donde la dosis debe ser de 300 mg dos veces al día). Ver también sección 4.4. No se recomienda el uso concomitante de Maraviroc y fosamprenavir/ritonavir |
| Claritromicina, Telitromicina                | No estudiado, pero ambos son inhibidores potentes del CYP3A4 y es de esperar que aumenten las concentraciones de maraviroc.                                                                                                                  | La dosis de Maraviroc debe reducirse a 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con claritromicina y telitromicina.                                                                                                                                                                             |
| <b>ANTICONVULSIVANTES</b>                    |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Carbamacepina, Fenobarbital, Fenitoína       | No estudiado, pero son inductores potentes del CYP3A4 por lo que se espera que disminuyan la concentración de maraviroc.                                                                                                                     | La dosis de Maraviroc debe ser incrementada a 600 mg dos veces al día cuando sea administrada de forma concomitante con carbamacepina, fenobarbital o fenitoína en ausencia de un inhibidor potente del CYP3A4                                                                                        |
| <b>ANTIFÚNGICOS</b>                          |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Ketoconazol 400 mg QD (maraviroc 100 mg BID) | Maraviroc AUC <sub>tau</sub> : ↑ 5,00<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 3,38<br>Concentraciones de ketoconazol no determinadas, no se espera efecto                                                                                          | La dosis de Maraviroc debe reducirse a 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con ketoconazol.                                                                                                                                                                                                |
| Itraconazol                                  | No estudiado. Itraconazol es un inhibidor potente del CYP3A4 y es de esperar que aumente la exposición de maraviroc                                                                                                                          | La dosis de Maraviroc debe reducirse a 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con itraconazol.                                                                                                                                                                                                |
| Fluconazol                                   | Fluconazol es considerado un inhibidor moderado del CYP3A4. Los estudios PK poblacionales sugieren que no se requiere ajuste de dosis de maraviroc.                                                                                          | Maraviroc 300 mg dos veces al día debe administrarse con precaución cuando se coadministra con fluconazol.                                                                                                                                                                                            |
| <b>ANTIVIRALES</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Anti-VHB</b>                              |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                                                          |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Interferón pegilado                                      | No se ha estudiado interferón pegilado, no se espera interacción.                                                                                                  | Maraviroc 300 mg dos veces al día y el interferón pegilado se pueden coadministrar sin ajuste de dosis.                                                                            |
| <b>Anti-VHC</b>                                          |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                    |
| Ribavirina                                               | No se ha estudiado ribavirina, no se espera interacción.                                                                                                           | Maraviroc 300 mg dos veces al día y ribavirina se pueden coadministrar sin ajuste de dosis.                                                                                        |
| <b>FÁRMACOS PARA TRATAR ADICCIONES</b>                   |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                    |
| Metadona                                                 | No estudiado, no se espera interacción                                                                                                                             | Maraviroc 300 mg dos veces al día y metadona se pueden coadministrar sin ajuste de dosis.                                                                                          |
| Buprenorfina                                             | No estudiado, no se espera interacción                                                                                                                             | Maraviroc 300 mg dos veces al día y buprenorfina se pueden coadministrar sin ajuste de dosis.                                                                                      |
| <b>AGENTES ANTILIPEMIANTES</b>                           |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                    |
| Estatinas                                                | No estudiado, no se espera interacción                                                                                                                             | Maraviroc 300 mg dos veces al día puede coadministrarse con estatinas, sin ajuste de dosis.                                                                                        |
| <b>ANTIARRÍTMICOS</b>                                    |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                    |
| Digoxina 0,25 mg Dosis única (maraviroc 300 mg BID)      | Digoxina. AUC <sub>t</sub> : ↔ 1,00<br>Digoxina. C <sub>max</sub> : ↔ 1,04<br>Concentraciones de maraviroc no determinadas, no se espera interacción               | Maraviroc 300 mg dos veces al día puede coadministrarse con digoxina, sin ajuste de dosis. No se ha estudiado el efecto de una dosis de 600 mg de maraviroc BID sobre la digoxina. |
| <b>ANTICONCEPTIVOS ORALES</b>                            |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                    |
| Etinilestradiol 30 microgramos QD (maraviroc 100 mg BID) | Etinilestradiol. AUC <sub>t</sub> : ↔ 1,00<br>Etinilestradiol. C <sub>max</sub> : ↔ 0,99<br>Concentraciones de maraviroc no determinadas, no se espera interacción | Maraviroc 300 mg dos veces al día y etinilestradiol se pueden coadministrar sin ajuste de dosis.                                                                                   |
| Levonorgestrel 150 microgramos QD (maraviroc 100 mg BID) | Levonorgestrel. AUC <sub>12</sub> : ↔ 0,98<br>Levonorgestrel. C <sub>max</sub> : ↔ 1,01<br>Concentraciones de maraviroc no determinadas, no se espera interacción  | Maraviroc 300 mg dos veces al día y levonorgestrel se pueden coadministrar sin ajuste de dosis.                                                                                    |
| <b>SEDANTES</b>                                          |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                    |
| <b>Benzodiazepinas</b>                                   |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                    |

|                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Midazolam 7.5 mg Dosis Única (maraviroc 300 mg BID) | Midazolam. AUC: $\leftrightarrow$ 1,18<br>Midazolam. C <sub>max</sub> : $\leftrightarrow$ 1,21<br>Concentraciones de maraviroc no determinadas, no se espera interacción                                                                                                             | Maraviroc 300 mg dos veces al día y midazolam se pueden coadministrar sin ajuste de dosis.                                 |
| <b>PLANTAS MEDICINALES</b>                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                            |
| Hierba de San Juan ( <i>Hypericum Perforatum</i> )  | La coadministración de maraviroc con la Hierba de San Juan se espera que disminuya substancialmente las concentraciones de maraviroc y pueden resultar niveles subóptimos de maraviroc y producir pérdida de la respuesta virológica y posible aparición de resistencia a maraviroc. | No se recomienda el uso concomitante de maraviroc y la Hierba de San Juan o de productos que contienen Hierba de San Juan. |

<sup>a</sup>Consultar la tabla 1 para la pauta de dosis recomendada de maraviroc pediátrico cuando se administra de forma concomitante con terapia antiretroviral y otros medicamentos.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

Existen datos limitados sobre el uso de maraviroc en mujeres embarazadas. El efecto de maraviroc en mujeres embarazadas es desconocido. Los estudios en animales demostraron toxicidad reproductiva con la exposición a altas dosis. La actividad farmacológica primaria (afinidad por el receptor CCR5) fue limitada en las especies estudiadas (ver sección 5.3). Maraviroc solo debe utilizarse durante el embarazo si el efecto beneficioso esperado justifica el riesgo potencial para el feto.

##### Lactancia

Se desconoce si maraviroc se excreta o no en leche materna. Datos toxicológicos disponibles en animales han demostrado una extensa excreción de maraviroc en leche. La actividad farmacológica principal (afinidad por receptores CCR5) era limitada en las especies estudiadas (ver sección 5.3). El riesgo para el lactante no puede ser excluido.

Se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos para evitar la transmisión del VIH.

##### Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de maraviroc en la fertilidad humana. En ratas, no hubo efectos adversos sobre la fertilidad masculina ni femenina (ver sección 5.3).

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Maraviroc puede tener una influencia mínima sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes deben, sin embargo, ser informados de que se han notificado casos de mareo durante el tratamiento con maraviroc. El estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de maraviroc se deben tener en cuenta a la hora de considerar la capacidad del paciente para conducir, montar en bicicleta o utilizar maquinaria.

#### 4.8. Reacciones adversas

## Resumen del perfil de seguridad

### *Adultos*

La evaluación de las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento se basa en los datos combinados de los dos ensayos de Fase 2b/3 en pacientes adultos previamente tratados (MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2) y de un ensayo en pacientes adultos naïve (MERIT) infectados por el VIH-1 con tropismo CCR5 (ver secciones 4.4 y 5.1).

Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia en los ensayos de Fase 2b/3 fueron náuseas, diarrea, fatiga y dolor de cabeza. Estas reacciones adversas fueron frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran según la frecuencia y mediante la clasificación de órganos y sistemas. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. La frecuencia se define como muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas y las anomalías en las pruebas de laboratorio que figuran a continuación no están ajustadas a la exposición.

### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran según la frecuencia y mediante la clasificación de órganos y sistemas. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. La frecuencia se define como muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas y las anomalías en las pruebas de laboratorio que figuran a continuación no están ajustadas a la exposición.

**Tabla 3: Reacciones adversas observadas en ensayos clínicos o post comercialización**

| <u>Sistema de clasificación de órganos</u>                                      | <u>Reacción adversa</u>                                                                                                                                                                               | <u>Frecuencia</u> |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Infecciones e infestaciones                                                     | Neumonía, candidiasis esofágica                                                                                                                                                                       | poco frecuente    |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos) | Cáncer del conducto biliar, linfoma difuso de células B grandes, enfermedad de Hodgkin, metástasis en hueso, metástasis en hígado, metástasis en peritoneo, cáncer nasofaríngeo, carcinoma de esófago | rara              |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                                 | Anemia                                                                                                                                                                                                | frecuente         |
|                                                                                 | Pancitopenia, granulocitopenia                                                                                                                                                                        | rara              |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                                    | Anorexia                                                                                                                                                                                              | frecuente         |
| Trastornos psiquiátricos                                                        | Depresión, insomnio                                                                                                                                                                                   | frecuente         |
| Trastornos del sistema nervioso                                                 | Convulsiones, trastornos convulsivos                                                                                                                                                                  | poco frecuente    |
| Trastornos cardiacos                                                            | Angina de pecho                                                                                                                                                                                       | rara              |

|                                                                      |                                                                                             |                   |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Trastornos vasculares                                                | Hipotensión postural (ver sección 4.4)                                                      | poco frecuente    |
| Trastornos gastrointestinales                                        | Dolor abdominal, flatulencia, náuseas                                                       | frecuente         |
| Trastornos hepatobiliares                                            | Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada                        | frecuente         |
|                                                                      | Hiperbilirrubinemia, gammaglutamiltransferasa elevada                                       | poco frecuente    |
|                                                                      | Hepatitis tóxica, fallo hepático, cirrosis hepática, fosfatasa alcalina en sangre aumentada | rara              |
|                                                                      | Insuficiencia hepática con características alérgicas                                        | muy raras         |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                        | Erupción                                                                                    | frecuente         |
|                                                                      | Síndrome de Stevens-Johnson/ Necrólisis epidérmica tóxica                                   | rara/ no conocida |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo               | Miositis, creatinfosfoquinasa elevada en sangre                                             | poco frecuente    |
|                                                                      | Atrofia muscular                                                                            | rara              |
| Trastornos renales y urinarios                                       | Fallo renal, proteinuria                                                                    | poco frecuente    |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | Astenia                                                                                     | frecuente         |

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han reportado casos de reacciones de hipersensibilidad retardada, que suelen aparecer entre las semanas 2-6 tras el inicio de la terapia y cursan con erupción, fiebre, eosinofilia y reacciones hepáticas (ver también sección 4.4). Las reacciones hepáticas o cutáneas pueden ocurrir de forma aislada o en combinación.

En pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o latentes en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado (TARC). También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por el VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de síncope causado por la hipotensión postural.

#### Anomalías de Laboratorio

En la tabla 4 se muestran las anomalías de grado 3-4 (Criterio ACTG) con una incidencia  $\geq 1\%$  en base al cambio máximo de los valores de las pruebas de laboratorio, con independencia de los valores basales.

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

| Parámetro de laboratorio                        | Límite               | Maraviroc 300 mg<br>dos veces al día<br>+ TBO<br>N =421*<br>(%) | Placebo + TBO<br>N =207*<br>(%) |
|-------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Trastornos hepatobiliares                       |                      |                                                                 |                                 |
| Aspartato aminotransferasa                      | >5.0x LSN            | 4,8                                                             | 2,9                             |
| Alanina aminotransferasa                        | >5.0x LSN            | 2,6                                                             | 3,4                             |
| Bilirrubina total                               | >5.0x LSN            | 5,5                                                             | 5,3                             |
| Trastornos gastrointestinales                   |                      |                                                                 |                                 |
| Amilasa                                         | >2.0x LSN            | 5,7                                                             | 5,8                             |
| Lipasa                                          | >2.0x LSN            | 4,9                                                             | 6,3                             |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático |                      |                                                                 |                                 |
| Recuento absoluto de neutrófilos                | <750/mm <sup>3</sup> | 4,3                                                             | 1,9                             |

LSN: Límite Superior del

Normal TBO: Terapia de

Base Optimizada

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

Los estudios MOTIVATE se extendieron más allá de 96 semanas, con una fase observacional ampliada a 5 años con el fin de evaluar la seguridad a largo plazo de maraviroc. La Seguridad a Largo Plazo /Variables Seleccionadas (LTS/SE) incluyeron muerte, eventos definitorios de SIDA, insuficiencia hepática, infarto de miocardio/ isquemia cardiaca, neoplasias, rabdomiólisis y otros eventos infecciosos graves con el tratamiento con maraviroc. La incidencia de estas variables seleccionadas para sujetos tratados con maraviroc en esta fase observacional, fue consistente con la incidencia en anteriores puntos de tiempo en los estudios.

En pacientes naïve, la incidencia de anomalías de laboratorio de grado 3 y 4 utilizando el criterio ACTG fue similar entre el grupo de tratamiento de maraviroc y de efavirenz.

### Población pediátrica

El perfil de reacciones adversas en pacientes pediátricos está basado en datos de seguridad del estudio A4001031 a 48 semanas, en el cual 103 pacientes entre 2 y <18 años infectados por el VIH-1 y previamente tratados recibieron maraviroc dos veces al día, con una terapia de base optimizada (TBO). En general, el perfil de seguridad en pacientes pediátricos fue similar al observado en los ensayos clínicos en adultos.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

## 4.9. Sobredosis

### Síntomas

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

Se observó la prolongación del intervalo QT en perros y monos con concentraciones plasmáticas 6 y 12 veces mayores, respectivamente, de las esperadas en seres humanos con la dosis máxima recomendada de 300 mg dos veces al día. Sin embargo, no se observó prolongación del QT clínicamente significativa en comparación con placebo + TBO en los ensayos clínicos de Fase 3, utilizando la dosis recomendada de maraviroc, o en un estudio farmacocinético específico para evaluar el potencial de maraviroc para prolongar el intervalo QT.

### Tratamiento

No existe un antídoto específico para la sobredosis con maraviroc. El tratamiento de la sobredosis debe consistir en medidas generales de soporte incluyendo el mantenimiento del paciente en posición supina y una evaluación minuciosa de las constantes vitales, tensión arterial y ECG.

En el caso de que estuviera indicada la eliminación de maraviroc activo no absorbido se debe hacer mediante emesis o lavado gástrico. La administración de carbón activado también puede utilizarse para ayudar a eliminar el principio activo no absorbido. Como maraviroc se une moderadamente a proteínas, la diálisis puede ser beneficiosa para eliminar este medicamento. El control adicional, debe ser el recomendado por el Centro Nacional de Toxicología siempre que sea posible.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de acción directa, otros antivirales, código ATC: J05AX09

#### Mecanismo de acción

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

#### Actividad antiviral *in vitro*

Maraviroc no presenta actividad antiviral *in vitro* frente a virus que pueden utilizar CXCR4 como co- receptor de entrada (virus con tropismo dual o virus con tropismo CXCR4, conjuntamente denominados en adelante como “virus CXCR4”). El valor EC<sub>90</sub> sérico ajustado en 43 aislados clínicos principales de VIH-1 fue 0,57 (0,06 – 10,7) ng/ml sin cambios significativos entre los diferentes subtipos evaluados. La actividad antiviral de maraviroc frente al VIH-2 no ha sido estudiada.

Cuando se utilizó con otros medicamentos antirretrovirales en cultivos celulares, la combinación de maraviroc no antagonizó una variedad de INTIs, INNTI IP ni el inhibidor de la fusión del VIH enfuvirtida.

#### Escape viral

Puede producirse escape viral de maraviroc por 2 vías: la emergencia del virus preexistente que puede utilizar CXCR4 como co-receptor de entrada (virus CXCR4) o la selección de virus que continúa utilizando exclusivamente la unión al fármaco CCR5 (virus con tropismo CCR5).

#### *In vitro*

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

#### Resistencia fenotípica

Las curvas concentración-respuesta para los virus resistentes a maraviroc se caracterizaban fenotípicamente por curvas que no alcanzaron el 100% de inhibición en los ensayos utilizando diluciones seriadas de maraviroc (<100% porcentaje máximo de inhibición (PMI)). El cambio tradicional de orden IC50/IC90 no fue un parámetro útil para medir la resistencia fenotípica, ya que en ocasiones esos valores permanecen inalterados a pesar de una reducción significativa de la sensibilidad.

#### Resistencia genotípica

Se ha encontrado que las mutaciones se acumulan en la región de la glicoproteína gp 120 (proteína viral que se une al co-receptor CCR5). La posición de estas mutaciones no fue consistente entre los distintos aislados. Por tanto, se desconoce la relevancia de estas mutaciones en la sensibilidad a maraviroc en otros virus.

#### Resistencia cruzada *in vitro*

Los aislados clínicos del VIH-1 resistentes a los INTIs, a INNTIs, a IPs y a enfuvirtida, eran sensibles a maraviroc en líneas celulares. Los virus resistentes a maraviroc obtenidos *in vitro* permanecieron sensibles al inhibidor de la fusión enfuvirtida, y al IP saquinavir.

#### In vivo

##### *Pacientes Adultos Previamente Tratados*

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

#### Fallo con virus CXCR4

Se detectaron virus CXCR4 en aproximadamente el 60% de los sujetos en los que falló el tratamiento con maraviroc, en comparación con el 6% de los sujetos que experimentaron fracaso al tratamiento en el brazo con placebo + TBO. Para investigar el origen probable del virus CXCR4 surgido durante el tratamiento, se realizó un análisis clonal detallado en virus de 20 sujetos representativos (16 sujetos del brazo de tratamiento con maraviroc y 4 del brazo con placebo + TBO) en los que se detectó virus CXCR4 con el fallo del tratamiento. Este análisis indicó que el virus CXCR4 emergió de un reservorio de virus CXCR4 preexistente no detectado en la situación basal, más que de mutaciones del virus con tropismo CCR5 presente en la basal. Un análisis del tropismo después del fallo del tratamiento con maraviroc con virus CXCR4 en pacientes con virus CCR5 en la basal, demostró que la población viral revirtió a tropismo CCR5 en 33 de 36 pacientes con más de 35 días de seguimiento.

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

#### Fallo con virus con tropismo CCR5

##### *Resistencia fenotípica*

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

### *Resistencia genotípica*

Un número relativamente pequeño de individuos que recibieron tratamiento con maraviroc han mostrado resistencia fenotípica (p. ej. la capacidad de usar unión al fármaco CCR5 con PMI  $<95\%$ ). Hasta la fecha, no se han identificado mutación(es) distintivas. Las sustituciones del aminoácido gp120 identificadas hasta ahora son dependientes del contexto e impredecibles de manera inherente con respecto a la sensibilidad a maraviroc.

### Pacientes Pediátricos Previamente Tratados

En el análisis a la semana 48 (N=103), se detectó virus con tropismo no CCR5 en 5/23 (22%) de los sujetos en fallo virológico. Un sujeto adicional mostró virus con tropismo CCR5 con sensibilidad reducida a maraviroc en el fallo virológico, aunque no se mantuvo al final de tratamiento. Los pacientes con fallo virológico en general, parecen tener bajo cumplimiento tanto a maraviroc como al resto de antirretrovirales de la pauta. En general, los mecanismos de resistencia a maraviroc observados en esta población pediátrica previamente tratada fueron similares a aquellos observados en poblaciones adultas.

### Resultados clínicos

#### Estudios en Pacientes Adultos Previamente Tratados Infeccionados con Virus con tropismo CCR5

Se ha investigado la eficacia clínica de maraviroc (en combinación con otros medicamentos antirretrovirales) sobre los niveles plasmáticos de ARN del VIH y el recuento de células CD4+ en dos ensayos pivotaes multicéntricos doble ciego y aleatorizados (MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2, n=1076) en pacientes infectados por el VIH-1 con tropismo CCR5, determinado mediante el test Monogram Trofile.

Los pacientes elegibles para estos estudios habían sido expuestos previamente a al menos 3 clases de medicamentos antirretrovirales [ $\geq 1$  INTI,  $\geq 1$  INNTI,  $\geq 2$  IPs, y/o enfuvirtida] o con resistencia documentada a por lo menos un miembro de cada clase. Los pacientes fueron randomizados en una proporción 2:2:1 a maraviroc 300 mg (equivalencia de dosis) una vez al día, dos veces al día o placebo, en combinación con un tratamiento de base optimizado consistente en 3 a 6 medicamentos antirretrovirales (excluido dosis bajas de ritonavir). El TBO fue seleccionado en base a la historia del sujeto antes del tratamiento y a las medidas basales de resistencia viral genotípicas y fenotípicas.

**Tabla 5: Características demográficas y basales de los pacientes (estudios combinados MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2)**

| Características demográficas y basales                                                                    | Maraviroc<br>300 mg dos veces al día<br>+ TBO<br><br>N = 426 | Placebo + TBO<br><br>N = 209 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Edad (años)<br>(Rango, años)                                                                              | 46,3<br>21-73                                                | 45,7<br>29-72                |
| Sexo masculino                                                                                            | 89,7%                                                        | 88,5%                        |
| Raza (Blanca, de Color, Otra)                                                                             | 85,2% / 12% / 2,8%                                           | 85,2% / 12,4% / 2,4%         |
| Nivel basal medio del ARN de VIH-1 (log10 copias/ml)                                                      | 4,85                                                         | 4,86                         |
| Mediana del recuento basal de células CD4+<br>(células/mm <sup>3</sup> )(rango, células/mm <sup>3</sup> ) | 166,8<br>(2,0;820,0)                                         | 171,3<br>(1,0;675,0)         |
| Carga Viral en el Screening >100.000 copias/ml                                                            | 179 (42,0%)                                                  | 84 (40,2%)                   |
| Recuento de células CD4+ basal ≤200 células/mm <sup>3</sup>                                               | 250 (58,7%)                                                  | 118 (56,5%)                  |
| Número (porcentaje) de pacientes con puntuación GSS <sup>1</sup> :                                        |                                                              |                              |
| 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%)                   |

<sup>1</sup> En base al Test de resistencias GeneSeq.

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

El incremento medio en el recuento de células CD4+ desde la situación basal en pacientes que fallaron con un cambio del tropismo que resultó en tropismo dual/mixto ó CXCR4, en el grupo de maraviroc 300 mg dos veces al día + TBO (+56 células/mm<sup>3</sup>) fue mayor que el observado en pacientes que fallaron al placebo + TBO (+13,8 células/mm<sup>3</sup>) independientemente del tropismo.

**Tabla 6: Resultados de eficacia en la semana 48 (estudios combinados MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2)**

| <b>Resultados</b>                                                                      | <b>Maraviroc 300 mg<br/>dos veces al día<br/>+ TBO<br/><br/>N=426</b> | <b>Placebo +<br/>TBO<br/><br/>N=209</b> | <b>Diferencia <sup>1</sup><br/>(Intervalo de<br/>Confianza<sup>2</sup>)</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| ARN de VIH-1<br>Cambio medio con respecto al<br>basal<br>(log copias/ml)               | -1,837                                                                | -0,785                                  | -1,055<br>(-1,327 ; -0,783)                                                 |
| Porcentaje de pacientes con<br>ARN de VIH-1 <400<br>copias/ml                          | 56,1%                                                                 | 22,5%                                   | Odds ratio: 4,76<br>(3,24 ; 7,00)                                           |
| Porcentaje de pacientes con<br>ARN de VIH-1 <50 copias/ml                              | 45,5%                                                                 | 16,7%                                   | Odds ratio: 4,49<br>(2,96 ; 6,83)                                           |
| Recuento de células CD4+<br>Cambio medio con respecto a<br>la basal (células/ $\mu$ l) | 122,78                                                                | 59,17                                   | 63,13<br>(44,28 ; 81,99) <sup>2</sup>                                       |

<sup>1</sup> valores  $p < 0,0001$

<sup>2</sup> Para todas las variables de eficacia los intervalos de confianza fueron del 95%, con excepción del Cambio de ARN de VIH-1 con respecto al basal, para lo que fue del 97,5%

En un análisis retrospectivo de los estudios MOTIVATE con un ensayo más sensible para la detección de tropismo (Trofile ES), las tasas de respuesta (<50 copias/ml en la semana 48) en pacientes en los que en el punto de partida sólo se detectó virus CCR5-trópico, fueron un 48,2 % en aquellos tratados con maraviroc + TBO (n=328) y un 16,3 % en aquellos tratados con placebo + TBO (n=178).

Maraviroc 300 mg dos veces al día + TBO fue superior al placebo + TBO para todos los subgrupos de pacientes analizados (ver Tabla 7). Los pacientes con recuento CD4+ muy bajo en la situación basal (por ejemplo < 50 células/ $\mu$ l) tuvieron una respuesta menos favorable. Este subgrupo tenía alto grado de marcadores de mal pronóstico, es decir, alto grado de resistencia y alta carga viral en la situación basal. Sin embargo, todavía se ha demostrado un beneficio significativo debido al tratamiento con maraviroc en comparación con el que fue demostrado con el placebo + TBO (ver tabla 7).

**Tabla 7: Proporción de pacientes que alcanzaron <50 copias/ml a la Semana 48 por subgrupo (ensayos combinados MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2)**

|  | <b>ARN del HIV-1 &lt;50 copias/ml</b> |
|--|---------------------------------------|
|--|---------------------------------------|

| Subgrupos                                                                   | Maraviroc 300 mg<br>dos veces al día + TBO<br><br>N=426 | Placebo + TBO<br><br>N=209               |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Screening ARN de VIH-1<br>(copias/ml):<br>< 100.000<br>≥ 100.000            | 58,4%<br>34,7%                                          | 26,0%<br>9,5%                            |
| CD4+ basales (células/μl):<br>< 50<br>50-100<br>101-200<br>201-350<br>≥ 350 | 16,5%<br>36,4%<br>56,7%<br>57,8%<br>72,9%               | 2,6%<br>12,0%<br>21,8%<br>21,0%<br>38,5% |
| Número de ARVs activos en el<br>TBO <sup>1</sup><br>0<br>1<br>2<br>≥ 3      | 32,7%<br>44,5%<br>58,2%<br>62%                          | 2,0%<br>7,4%<br>31,7%<br>38,6%           |

<sup>1</sup>Basado en la puntuación GSS.

#### Ensayos en Pacientes Adultos Previamente Tratados Infeccionados con Virus con tropismo no CCR5

El ensayo A4001029 fue un ensayo exploratorio en pacientes infectados por el VIH-1 con tropismo dual/mixto o CXCR4, con un diseño similar al del MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2. El uso de maraviroc no se asoció a un descenso significativo en el ARN del VIH-1 en comparación con placebo en estos sujetos y no se observó efecto en el recuento de células CD4+.

#### Ensayos en Pacientes Adultos No Tratados Previamente (naïve) Infeccionados con Virus con tropismo CCR5

Un estudio aleatorizado y doble ciego (MERIT), valoró maraviroc versus efavirenz, ambos en combinación con zidovudina/lamivudina (n=721, 1:1). Tras 48 semanas de tratamiento maraviroc no cumplió el criterio de no-inferioridad para la variable ARN de VIH-1 <50 copias/ml (65,3 vs 69,3 respectivamente, límite inferior de intervalo de confianza -11,9%). Más pacientes tratados con maraviroc discontinuaron debido a falta de eficacia (43 vs 15) y, entre los pacientes con falta de eficacia, la proporción que adquirió resistencia a los INTI (principalmente a lamivudina) fue mayor en el brazo de maraviroc. Menos pacientes discontinuaron maraviroc debido a acontecimientos adversos (15 vs 49).

#### Ensayos en Pacientes Adultos Co infectados con Virus de la Hepatitis B y/o Hepatitis C

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo se evaluó la seguridad hepática de maraviroc en combinación con otros agentes antirretrovirales en sujetos infectados por el VIH-1 con tropismo CCR5 con ARN VIH<50 copias/ml, coinfectados con el virus de la hepatitis B y/o C. Se aleatorizaron 70 sujetos (Clase A de Child-Pugh, n=64; Clase B de Child-Pugh, n=6) en el grupo de maraviroc y otros 67 sujetos (Clase A de Child-Pugh, n=59; Clase B de Child-Pugh, n=8) se aleatorizaron en el grupo placebo.

El objetivo primario evaluó la incidencia de las anomalías ALT de grado 3 y 4 ( $>5 \times$  límite superior de la normalidad (ULN) si la línea basal ALT  $\leq$  ULN; o  $>3,5 \times$  la línea basal si la línea basal ALT  $>$  ULN) en la semana 48. Uno de los sujetos en cada brazo de tratamiento cumplió la variable principal en la semana 48 (en la semana 8 para placebo y en la semana 36 para el brazo de maraviroc).

#### *Ensayos en Pacientes Pediátricos Previamente Tratados Infectados con Virus con tropismo CCR5*

El estudio A4001031 es un estudio abierto, multicéntrico en pacientes pediátricos (de 2 años hasta menos de 18 años) infectados por el VIH-1 con tropismo CCR5 determinado por el ensayo Trofile de sensibilidad aumentada. Los sujetos debían tener ARN de VIH-1 mayor de 1 000 copias por ml en el screening.

Todos los sujetos ( $n = 103$ ) recibieron maraviroc dos veces al día así como la terapia de base optimizada (TBO). La dosis de maraviroc se basó en el área de superficie corporal y las dosis fueron ajustadas basándose en si el sujeto estaba o no recibiendo inhibidores/inductores potentes del CYP3A.

En pacientes pediátricos con un test de tropismo positivo se detectó virus con tropismo dual mixto o CXCR4 en alrededor del 40% de las muestras del screening (8/27, 30% entre 2-6 años de edad, 31/81, 38% entre 6-12 años de edad y 41/90, 46% entre 12-18 años de edad), enfatizando la importancia del test de tropismo también en la población pediátrica.

La población fue en un 52% mujeres y en un 69% de raza negra, con una edad media de 10 años (rango: 2 años a 17 años). En la visita basal, la media de ARN de VIH-1 en plasma fue de 4,3 log<sub>10</sub> copias/ml (rango: de 2,4 a 6,2 log<sub>10</sub> copias/ml). La media del recuento de células CD4<sup>+</sup> fue de 551 células/mm<sup>3</sup> (rango: de 1 a 1654 células/mm<sup>3</sup>) y el porcentaje medio de CD4<sup>+</sup> fue de 21% (rango: de 0% a 42%).

A 48 semanas, en el análisis de pérdida, cambio o suspensión iguales a fracaso el 48% de los sujetos tratados con maraviroc y TBO consiguieron concentraciones plasmáticas de ARN de VIH-1 menores de 48 copias/ml y el 65% de los sujetos consiguieron concentraciones plasmáticas de ARN de VIH-1 menores de 400 copias/ml. El incremento medio de células CD4<sup>+</sup> (porcentaje) desde la visita basal a la semana 48 fue de 247 células/mm<sup>3</sup> (5%).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

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

La administración concomitante de un comprimido de 300 mg con un desayuno de alto contenido graso disminuyó la C<sub>max</sub> y el AUC de maraviroc en un 33% y la administración concomitante de 75 mg de solución oral con un desayuno de alto contenido en grasa

disminuyó el AUC de maraviroc en un 73 % en voluntarios adultos sanos. Estudios con los comprimidos demostraron una disminución del efecto de los alimentos a dosis elevadas.

No hubo ninguna restricción alimenticia en los estudios en adultos (utilizando la formulación en comprimidos) ni en el estudio pediátrico (utilizando formulaciones tanto en comprimidos como solución oral). Los resultados no indicaron ningún hecho relevante en la eficacia o seguridad relacionada con las condiciones de dosificación en ayunas o con alimentos. Por lo tanto, maraviroc comprimidos y solución oral pueden administrarse con o sin alimentos a las dosis recomendadas en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años y con un peso mínimo de 10 kg (ver sección 4.2).

### Distribución

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

### Biotransformación

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

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

### Eliminación

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

### Poblaciones especiales:

#### *Población pediátrica*

Se hizo un estudio intensivo de la farmacocinética de maraviroc en 50 pacientes pediátricos con tratamiento previo con edades de 2 a 18 años (peso entre 10,0 y 57,6 kg), infectados por el VIH-1 con tropismo CCR5 durante la fase de determinación de dosis del ensayo clínico A4001031. Las dosis se administraron con alimento en los días de evaluación farmacocinética intensiva y se optimizaron para conseguir una concentración media en el intervalo de dosificación ( $C_{\text{avg}}$ ) de más de 100 ng/ml; En el resto de casos, se administró maraviroc con o sin alimento. La dosis inicial de maraviroc se ajustó de la dosis en adultos a partir del área de superficie corporal de 1,73 m<sup>2</sup> a bandas de superficie corporal (m<sup>2</sup>) de niños y adolescentes. Además, la dosificación se basó en si los sujetos estaban recibiendo inhibidores potentes del CYP3A (38/50), inductores potentes del CYP3A (2/50) u otra medicación concomitante que

no fueran inhibidores potentes del CYP3A o inductores potentes del CYP3A (10/50) como parte de la terapia de base optimizada (TBO). Se realizó el estudio farmacocinético de forma puntual en todos los sujetos incluyendo los 47 sujetos adicionales que recibían inhibidores potentes del CYP3A que no participaron en la fase de búsqueda de dosis. El impacto de los inhibidores y/o inductores potentes del CYP3A en los parámetros farmacocinéticos de maraviroc en pacientes pediátricos fue similar al observado en adultos. Las bandas de superficie corporal ( $m^2$ ) se modificaron para simplificar la dosificación y reducir los errores de dosificación (ver sección 4.2). El uso de dosis basadas en el peso (kg) en niños y adolescentes previamente tratados infectados por el VIH-1 resultó en unas exposiciones a maraviroc similares a las observadas en adultos previamente tratados que recibían las dosis recomendadas junto con medicación concomitante. No se ha establecido la farmacocinética de maraviroc en pacientes pediátricos menores de 2 años (ver sección 4.2).

#### *Pacientes de edad avanzada*

Se ha realizado un análisis poblacional de los estudios de Fase 1/2a y Fase 3 (16-65 años de edad) y no se ha observado efecto de la edad (ver sección 4.2).

#### *Insuficiencia renal*

En un estudio se comparó la farmacocinética de una dosis única de 300 mg de maraviroc en sujetos con alteración renal grave ( $CL_{Cr} < 30$  ml/min,  $n=6$ ) y en estadio final de enfermedad renal (ESRD) con voluntarios sanos ( $n=6$ ). La media geométrica del  $AUC_{inf}$  (%CV) para maraviroc fue la siguiente: voluntarios sanos (función renal normal) 1348,4 ng.h/ml (61%); insuficiencia renal grave 4367,7 ng.h/ml (52%); ESRD (administración después de la diálisis) 2677,4 ng.h/ml (40%); y ESRD (administración antes de la diálisis) 2805,5 ng.h/ml (45%). La  $C_{max}$  (%CV) fue 335,6 ng/ml (87%) en voluntarios sanos (función renal normal); 801,2 ng/ml (56%) en insuficiencia renal grave; 576,7 ng/ml (51%) en ESRD (administración después de la diálisis) y 478,5 ng/ml (38%) en ESRD (administración antes de la diálisis). La diálisis tuvo un efecto mínimo en la exposición en sujetos con ESRD. Las exposiciones observadas en sujetos con alteración renal grave y ESRD estaban dentro del rango observado en los estudios de dosis únicas de 300 mg maraviroc en voluntarios sanos con la función renal normal. Por tanto, no es necesario ajuste de dosis en pacientes con alteración renal en tratamiento con maraviroc sin inhibidores potentes del CYP3A4 (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5).

Además, el estudio comparó la farmacocinética de dosis múltiples de maraviroc en combinación con saquinavir/ritonavir 1 000/100 mg BID (un inhibidor potente del CYP3A4) durante 7 días en sujetos con alteración renal leve ( $CL_{Cr} > 50$  y  $\leq 80$  ml/min,  $n=6$ ) y alteración renal moderada ( $CL_{Cr} \geq 30$  y  $\leq 50$  ml/min,  $n=6$ ) con voluntarios sanos ( $n=6$ ). Se administró 150 mg de maraviroc a los sujetos del estudio, a diferentes intervalos de dosis (voluntarios sanos-cada 12 horas; alteración renal leve-cada 24 horas; alteración renal moderada-cada 48 horas). La concentración media ( $C_{med}$ ) de maraviroc durante 24 horas fue 445,1 ng/ml, 338,3 ng/ml y 223,7 ng/ml en sujetos con función renal normal, con alteración renal leve y con alteración renal moderada, respectivamente. La  $C_{med}$  de maraviroc de 24-48 horas para sujetos con alteración renal moderada fue baja ( $C_{med}$ : 32,8 ng/ml). Por tanto, los intervalos de dosis de más de 24 horas en sujetos con alteración renal pueden resultar en exposiciones inadecuadas entre 24-48 horas.

Se requiere ajuste de dosis en pacientes con alteración renal en tratamiento con maraviroc y con inhibidores potentes del CYP3A4 (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5).

#### *Insuficiencia hepática*

Maraviroc se metaboliza y se elimina principalmente por el hígado. Un estudio comparó la farmacocinética de una dosis única de 300 mg de maraviroc en pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child-Pugh,  $n=8$ ) e insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child-Pugh,  $n=8$ ) con la de sujetos sanos ( $n=8$ ). La tasa media geométrica para la  $C_{max}$  y  $AUC_{final}$  fueron el 11% y 25% mayores respectivamente para sujetos con insuficiencia

hepática leve, y el 32% y 46% mayores respectivamente para sujetos con insuficiencia hepática moderada, comparado con sujetos con función hepática normal. Los efectos de la insuficiencia hepática moderada pueden haber sido subestimados debido a los datos limitados en pacientes con capacidad metabólica disminuida y el mayor aclaramiento renal en estos sujetos. Por tanto, los resultados deberían ser interpretados con cautela. La farmacocinética de maraviroc no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### Raza

No se han observado diferencias relevantes entre Caucasianos, Asiáticos y sujetos de raza negra. La farmacocinética en otras razas no ha sido estudiada.

#### Sexo

No se han observado diferencias relevantes en la farmacocinética.

#### Farmacogenómica

La farmacocinética de maraviroc depende de la actividad y nivel de expresión del CYP3A5, lo que se puede modular por variación genética. Los sujetos con CYP3A5 funcional (alelo CYP3A5\*1) han demostrado tener una exposición reducida a maraviroc en comparación con sujetos con actividad CYP3A5 defectuosa (p. ej. CYP3A5\*3, CYP3A5\*6, y CYP3A5\*7). La frecuencia alélica CYP3A5 depende de la etnia: la mayoría de caucásicos (~90%) son metabolizadores pobres de sustratos CYP3A5 (p. ej. sujetos sin copia de alelos funcionales CYP3A5) mientras que aproximadamente el 40% de afro-americanos y el 70% de africanos subsaharianos son metabolizadores extensos (p. ej. sujetos con dos copias de alelos funcionales CYP3A5).

En un ensayo fase 1 realizado en sujetos sanos, las personas de raza negra con un genotipo CYP3A5 que confería extenso metabolismo de maraviroc (2 alelos CYP3A5\*1; n=12) tuvieron el AUC un 37% y un 26% menor cuando se administró maraviroc 300 mg dos veces al día en comparación con sujetos negros (n=11) y caucásicos (n=12) con genotipo CYP3A5 que confería un pobre metabolismo de maraviroc (no alelo CYP3A5\*1), respectivamente. La diferencia en la exposición a maraviroc entre los metabolizadores extensos y pobres de CYP3A5 se redujo cuando se administró junto con un inhibidor potente del CYP3A: metabolizadores extensos CYP3A5 (n=12) tuvieron un AUC de maraviroc un 17% menor en comparación con metabolizadores pobres del CYP3A5 (n=11) cuando se administra con maraviroc 150 mg una vez al día en presencia de darunavir/cobicistat (800/150 mg).

Todos los sujetos en el ensayo fase 1 consiguieron las concentraciones C<sub>med</sub> que han demostrado estar asociadas a la eficacia virológica casi máxima con maraviroc (75 ng/ml) en el ensayo fase 3 en pacientes adultos no tratados previamente (MERIT). Por tanto, a pesar de las diferencias en el genotipo CYP3A5 por raza, el efecto del genotipo CYP3A5 en la exposición a maraviroc no se considera clínicamente significativo y no se necesita ajuste de dosis de maraviroc de acuerdo al genotipo CYP3A5, raza o etnia.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

La actividad farmacológica principal (afinidad por receptores CCR5) estuvo presente en monos (100% de ocupación de receptores) y fue limitada en ratones, ratas, conejos y perros. En ratones y en seres humanos sin receptores CCR5 por delección genética, no se han notificado consecuencias adversas significativas. Estudios *in vitro* e *in vivo* han mostrado que maraviroc tiene el potencial de prolongar el intervalo QTc a dosis supratrapéuticas sin que se produjeran arritmias.

En los estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas se identificó el hígado como órgano diana principal para toxicidad (aumento de las transaminasas, hiperplasia del conducto biliar y necrosis).

El potencial carcinogénico de maraviroc fue evaluado en un estudio en ratones transgénicos de 6 meses de duración y en un estudio en ratas de 24 meses de duración. En ratones, no se notificó incremento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores a exposiciones sistémicas de 7 a 39 veces mayor que la exposición humana (medidas de 0-24 horas del AUC de la fracción libre) a la dosis de 300 mg, dos veces al día. En ratas, la administración de maraviroc a exposiciones sistémicas de 21 veces la exposición sistémica esperada en humanos produjo adenomas tiroideos asociados con cambios hepáticos adaptativos. Estos hallazgos son considerados de baja relevancia en humanos.

Adicionalmente, se notificaron colangio carcinomas (2/60 machos de 900 mg/kg) y colangiomas (1/60 hembras de 500 mg/kg) en las ratas en estudio a exposiciones sistémicas al menos 15 veces la exposición sistémica esperada en humanos.

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

Maraviroc no deterioró el apareamiento ni la fertilidad de ratas hembras y machos y no afectó al esperma de las ratas machos tratadas hasta con 1 000 mg/kg. La exposición a este nivel de dosis correspondió a 39 veces el AUC clínica estimada de la fracción libre para una dosis de 300 mg dos veces al día.

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

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

## 6 . DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

#### Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina,

Hidrogenofosfato de calcio, anhidro,

Carboximetilamidón sódico (tipo A), Hidroxipropilmetilcelulosa, Estearato de magnesio

#### Recubrimiento:

Poli (alcohol vinílico) parcialmente hidrolizado,

dióxido de titanio

macrogoles,

talco

## 6.2. Incompatibilidades

No procede.

## 6.3. Periodo de validez

36 meses.

## 6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

## 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisteres de cloruro de polivinilo (PVC-PVDC)/aluminio en una caja de cartón que contiene 60 comprimidos recubiertos con película.

## 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Waymade B.V.  
Herikerbergweg 88,  
1101CM Ámsterdam,  
Países Bajos

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Maraviroc Waymade 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 89.844  
Maraviroc Waymade 300 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 89.845

## 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Febrero 2025

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>