

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Celsentri 25 mg fillovertrukne tabletter  
Celsentri 75 mg fillovertrukne tabletter  
Celsentri 150 mg fillovertrukne tabletter  
Celsentri 300 mg fillovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### Celsentri 25 mg fillovertrukne tabletter

Hver fillovertrukken tablet indeholder 25 mg maraviroc.  
Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:  
Hver 25 mg fillovertrukken tablet indeholder 0,14 mg sojalecithin.

### Celsentri 75 mg fillovertrukne tabletter

Hver fillovertrukken tablet indeholder 75 mg maraviroc.  
Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:  
Hver 75 mg fillovertrukken tablet indeholder 0,42 mg sojalecithin.

### Celsentri 150 mg fillovertrukne tabletter

Hver fillovertrukken tablet indeholder 150 mg maraviroc.  
Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:  
Hver 150 mg fillovertrukken tablet indeholder 0,84 mg sojalecithin.

### Celsentri 300 mg fillovertrukne tabletter

Hver fillovertrukken tablet indeholder 300 mg maraviroc.  
Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:  
Hver 300 mg fillovertrukken tablet indeholder 1,68 mg sojalecithin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Fillovertrukne tabletter.

### Celsentri 25 mg fillovertrukne tabletter

Blå, bikonvekse, ovale fillovertrukne tabletter, der måler ca. 4,6 mm x 8,0 mm og er præget med "MVC 25".

### Celsentri 75 mg fillovertrukne tabletter

Blå, bikonvekse, ovale fillovertrukne tabletter, der måler ca. 6,74 mm x 12,2 mm og er præget med "MVC 75".

### Celsentri 150 mg fillovertrukne tabletter

Blå, bikonvekse, ovale fillovertrukne tabletter, der måler ca. 8,56 mm x 15,5 mm og er præget med "MVC 150".

### Celsentri 300 mg fillovertrukne tabletter

Blå, bikonvekse, ovale filmovertrukne tabletter, der måler ca. 10,5 mm x 19,0 mm og er præget med "MVC 300".

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Celsentri er, i kombination med andre antiretrovirale lægemidler, indiceret til behandlingserfarne, voksne, unge og børn på 2 år og derover, som vejer mindst 10 kg og er smittet kun med hiv 1-virus med verificeret CCR5-tropisme (se pkt. 4.2 og 5.1).

### **4.2 Dosering og administration**

Behandling skal initieres af en læge med erfaring i behandling af hiv-infektion.

#### Dosering

Før Celsentri anvendes, skal det være bekræftet, at patienterne er smittet kun med hiv 1-virus med verificeret CCR5-tropisme (dvs. CXCR4 eller dual/mixed tropisme må ikke være verificeret). Der skal anvendes en egnet, valideret detektionsmetode på en nylig taget blodprøve. Monogram Trofile-assay blev benyttet i de kliniske studier med Celsentri (se pkt. 4.4 og 5.1). Viral tropisme kan ikke med sikkerhed forudsiges af behandlingsanamnesen eller vurderes på opbevarede blodprøver.

På nuværende tidspunkt er der ikke dokumentation vedrørende genanvendelse af Celsentri til patienter, der i øjeblikket er smittet kun med hiv 1-virus med CCR5-tropisme, men i anamnesen har haft manglende effekt af Celsentri (eller andre CCR5-antagonister) med en CXCR4 eller dual/mixed tropisme. Der er ikke dokumentation vedrørende skift fra et antiretroviralt lægemiddel i en anden klasse til Celsentri hos virologisk supprimerede patienter. Alternative behandlingsmuligheder bør overvejes.

#### *Voksne*

Den anbefalede dosis er 150 mg (med potent CYP3A-hæmmer med eller uden en potent CYP3A-induktor), 300 mg (uden potente CYP3A-hæmmere eller -induktorer) eller 600 mg Celsentri 2 gange daglig (med potent CYP3A-induktor uden en potent CYP3A-hæmmer) afhængig af interaktion med samtidig antiretroviralbehandling og anden medicin (se pkt. 4.5).

#### *Børn fra 2 år, som vejer mindst 10 kg*

Den anbefalede dosis Celsentri skal baseres på legemsvægt (kg) og må ikke overstige den anbefalede dosis for voksne. Hvis et barn ikke er i stand til på pålidelig vis at synke Celsentri-tabletterne, skal den orale opløsning (20 mg pr. ml) ordineres (se produktresumé for Celsentri oral opløsning).

Den anbefalede dosis af Celsentri varierer afhængig af interaktioner med samtidig antiretroviral behandling og anden medicin. Se pkt. 4.5 for den tilsvarende dosis til voksne.

Mange lægemidler har markant indvirkning på eksponering for maraviroc på grund af lægemiddelinteraktioner. Se tabel 2 i pkt. 4.5 inden fastlæggelse af dosis af Celsentri efter vægt, så den tilsvarende voksendosis kan fastlægges præcist. Den tilsvarende pædiatriske dosis kan derefter findes i tabel 1 nedenfor. Kontakt apotekspersonalet for rådgivning, hvis der stadig er tvivl.

**Tabel 1 Anbefalet doseringsregime til børn på 2 år og derover, som vejer mindst 10 kg**

Voksendosis*	Samtidig medicin	Dosis af Celsentri til børn, baseret på vægt			
		10 til mindre end 20 kg	20 til mindre end 30 kg	30 til mindre end 40 kg	mindst 40 kg
150 mg to gange dagligt	Celsentri sammen med produkter, der er potente CYP3A-hæmmere (med eller uden en CYP3A-induktor)	50 mg to gange dagligt	75 mg to gange dagligt	100 mg to gange dagligt	150 mg to gange dagligt
300 mg to gange dagligt	Celsentri sammen med produkter, der ikke er potente CYP3A-hæmmere eller potente CYP3A-induktorer	Der findes ingen data til understøttelse af disse doser		300 mg to gange dagligt	300 mg to gange dagligt
600 mg to gange dagligt	Celsentri sammen med produkter, der er CYP3A-induktorer (uden en potent CYP3A-hæmmer)	Der findes ingen data til understøttelse af disse doser, og Celsentri frarådes til børn, der tager samtidig interagerende lægemidler, som hos voksne ville kræve en dosis på 600 mg to gange dagligt.			

\* Baseret på lægemiddelinteraktioner (se pkt. 4.5)

### Særlige populationer

#### *Ældre*

Der er begrænset erfaring med behandling af patienter > 65 år (se pkt. 5.2). Derfor bør Celsentri gives med forsigtighed til denne patientgruppe.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Hos voksne patienter med kreatininclearance < 80 ml/min, som også får potente CYP3A4-hæmmere, skal doseringen af maraviroc justeres til 150 mg 1 gang daglig (se pkt. 4.4 og 4.5).

Eksempler på lægemidler/regimer med potent CYP3A4-hæmmende aktivitet er:

- ritonavir-boostede proteasehæmmere (undtagen tipranavir/ritonavir),
- cobicistat,
- itraconazol, voriconazol, clarithromycin og telithromycin,
- telaprevir og boceprevir.

Celsentri bør anvendes med forsigtighed hos voksne patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min), som får potente CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.4 og 5.2).

Der findes ingen tilgængelige data til anbefaling af en specifik dosis til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion. Celsentri skal derfor anvendes med forsigtighed til denne population.

#### *Nedsat leverfunktion*

Der er begrænset dokumentation hos voksne patienter med nedsat leverfunktion, og der findes ingen tilgængelige data til anbefaling af en specifik dosis til pædiatriske patienter. Derfor bør Celsentri anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Pædiatriske patienter (børn under 2 år eller som vejer under 10 kg)*

Sikkerhed og virkning af Celsentri hos børn under 2 år eller som vejer under 10 kg er ikke fastlagt (se pkt. 5.2). Der findes ingen tilgængelige data.

#### Administration

Oral anvendelse.

Celsentri kan tages med eller uden føde.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof, jordnødder (peanuts), soja eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Leversygdom

Maravirocs sikkerhed og virkning hos patienter med alvorlig underliggende leversygdom er ikke undersøgt specifikt.

Tilfælde af levertoksicitet og leversvigt med allergilignende karakteristika er blevet rapporteret i forbindelse med maraviroc. Derudover er der i studier med behandlingserfarne forsøgspersoner med hiv-infektion set et øget antal leverpåvirkninger med maraviroc, men der var ikke en samlet stigning i ACTG-grad 3-4 anormalitet i leverfunktionsprøverne (se pkt. 4.8). Hos behandlingsnaive patienter var hepatobiliære lidelser ikke almindelige og ligeligt fordelt mellem de forskellige behandlingsgrupper (se pkt. 4.8). Patienter med leverdysfunktion i anamnesen, herunder kronisk aktiv hepatitis, kan have en øget frekvens af leverfunktionsanomaliteter under antiretroviral kombinationsbehandling og bør monitoreres i henhold til gældende standardpraksis.

Seponering af maraviroc skal alvorligt overvejes hos patienter, der viser tegn og symptomer på akut hepatitis, især ved mistænkt lægemiddelrelateret overfølsomhed eller ved stigning i leveraminotransferaser kombineret med udslæt eller systemiske symptomer på mulig overfølsomhed (f.eks. kløende udslæt, eosinofili eller forhøjet IgE).

Der er begrænsede data fra patienter med samtidig hepatitis B- og/eller C-virusinfektion (se pkt. 5.1). Der skal udvises forsigtighed ved behandling af disse patienter. Ved samtidig antiviralbehandling for hepatitis B og/eller C henvises til produktresuméerne for de relevante lægemidler.

På grund af begrænset erfaring hos patienter med nedsat leverfunktion skal maraviroc anvendes med forsigtighed til denne patientpopulation (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### Alvorlige hud- og overfølsomhedsreaktioner

Overfølsomhedsreaktioner, inklusive alvorlige og potentielt livstruende hændelser, er rapporteret hos patienter, der tager maraviroc, i det fleste tilfælde samtidig med andre lægemidler, der er forbundet med disse reaktioner. Reaktionerne omfatter udslæt, feber og nogle gange organ dysfunktion og leversvigt. Seponer omgående maraviroc og andre mistænkte lægemidler, hvis der udvikles tegn eller symptomer på alvorlige hud- eller overfølsomhedsreaktioner. Den kliniske status og relevant blodkemi skal monitoreres og relevant symptomatisk behandling initieres.

#### Kardiovaskulær sikkerhed

Der er begrænsede data vedrørende brug af maraviroc hos patienter med alvorlig kardiovaskulær sygdom. Der skal derfor udvises forsigtighed, når disse patienter behandles med maraviroc. I de pivotale studier med behandlingserfarne patienter var tilfælde af koronar hjertesygdom hyppigere hos patienter, der fik maraviroc, end hos patienter, der fik placebo (11 i en opfølgningsperiode på

609 patientår sammenlignet med 0 i en opfølgningsperiode på 111 patientår). Hos behandlingsnaive patienter blev der set samme lave forekomst i maravirogruppen og kontrolgruppen (efavirenz).

### Ortostatisk hypotension

I studier med raske frivillige forsøgspersoner, der blev behandlet med maraviroc i doser, der var højere end den anbefalede dosis, var der en højere frekvens af symptomatisk ortostatisk hypotension end ved placebo. Der skal udvises forsigtighed, når maraviroc administreres til patienter, der samtidig er i behandling med lægemidler, som sænker blodtrykket. Maraviroc bør også anvendes med forsigtighed hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion og hos patienter med risikofaktorer for ortostatisk hypotension eller med ortostatisk hypotension i anamnesen. Patienter med kardiovaskulær co-morbiditet kan have øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger udløst af ortostatisk hypotension.

### Nedsat nyrefunktion

Der er øget risiko for ortostatisk hypotension hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion, der behandles med potente CYP3A-hæmmere eller boostede proteasehæmmere og maraviroc. Denne risiko skyldes en potentiel stigning i maraviroc-maksimumkoncentrationen, når maraviroc gives sammen med potente CYP3A-hæmmere eller boostede proteasehæmmere hos disse patienter.

### Immunreaktiveringssyndrom

Ved initiering af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Sådanne reaktioner er typisk observeret inden for de første få uger eller måneder efter initiering af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og pneumoni forårsaget af *pneumocystis jiroveci* (tidligere kendt som *pneumocystis carinii*). Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreakivering. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

### Tropisme

Maraviroc bør kun anvendes hos patienter smittet kun med hiv 1-virus med verificeret CCR5-tropisme (dvs. CXCR4 eller dual/mixed tropisme må ikke være verificeret), der er bestemt ved hjælp af en egnet, valideret detektionsmetode (se pkt. 4.1, 4.2 og 5.1). Monogram Trofile-assay blev benyttet i de kliniske studier med maraviroc. Viral tropisme kan ikke forudsiges af behandlingsanamnesen eller vurderes på opbevarede blodprøver.

Ændringer i viral tropisme sker over tid hos hiv 1-smittede patienter. Derfor er det nødvendigt at starte behandling kort tid efter en tropismetest.

Baggrundsresistens over for andre klasser af antiretrovirale lægemidler har vist sig at være den samme hos tidligere ikke påvist CXCR4-tropisme virus hos den lave viralpopulation, som det, der blev fundet i CCR5-tropisme virus.

På baggrund af resultater fra et klinisk studie med behandlingsnaive patienter kan det ikke anbefales at anvende maraviroc til denne patientgruppe (se pkt. 5.1).

### Dosisjustering

Lægen skal sikre den nødvendige dosisjustering af maraviroc, når det anvendes sammen med potente CYP3A4-hæmmere og/eller -induktorer, da maravirockoncentrationer og den terapeutiske effekt kan påvirkes (se pkt. 4.2 og 4.5). Der henvises desuden til produktresuméerne for de antiretrovirale lægemidler, der anvendes i kombinationen.

## Osteonekrose

Selvom ætiologien anses for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression og højere Body Mass Index) er der rapporteret om tilfælde af osteonekrose især hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter, som befinder sig i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær, bør rådes til at søge læge.

## Mulig virkning på immunitet

CCR5-antagonister kan muligvis nedsætte immunresponsen ved visse infektioner. Dette skal tages i betragtning, når der behandles infektioner som f.eks. aktiv tuberkulose og invasive svampeinfektioner. I de pivotale studier var hyppigheden af aids-definerede infektioner den samme for maraviroc og placebo.

## Hjælpstoffer

Celsentri indeholder sojalecithin. Patienter, der er overfølsomme over for jordnødder (peanuts) eller soja, må ikke behandles med Celsentri.

Celsentri indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Maraviroc metaboliseres af cytokrom P450 CYP3A4 og CYP3A5. Samtidig anvendelse af maraviroc og lægemidler, der inducerer CYP3A4, kan nedsætte maravirocs koncentration samt nedsætte den terapeutiske effekt af maraviroc. Samtidig anvendelse af maraviroc og lægemidler, der hæmmer CYP3A4, kan øge maravirocs plasmakoncentration. Det er nødvendigt at justere dosis af maraviroc, når maraviroc anvendes samtidigt med potente CYP3A4-hæmmere og/eller -induktorer. Yderligere oplysninger om samtidig anvendelse af andre lægemidler er anført nedenfor (se tabel 2).

Maraviroc er et substrat for transportørerne P-glycoprotein og OATP1B1, men virkningen af disse transportører på eksponeringen for maraviroc er ikke kendt.

Baseret på *in vitro* og kliniske data er potentialet for, at maraviroc påvirker farmakokinetikken af samtidigt administrerede lægemidler, lav. *In vitro* studier har vist, at maraviroc ved klinisk relevante koncentrationer ikke hæmmer OATP1B1, MRP2 eller nogen af de vigtige P450-enzymers (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4). Maraviroc havde ingen klinisk relevant effekt på midazolams farmakokinetik, de orale antikonceptiva ethinylestradiol og levonorgestrel, eller på urin 6 $\beta$ -hydroxycortisol/cortisol-forholdet. Dette tyder på, at der ikke er hæmning eller induktion af CYP3A4 *in vivo*. Ved højere eksponering for maraviroc kan en potentiel hæmning af CYP2D6 ikke udelukkes.

Renal clearance udgør ca. 23 % af den samlede clearance for maraviroc, når maraviroc anvendes uden CYP3A4-hæmmere. *In vitro* studier har vist, at maraviroc ved klinisk relevante koncentrationer ikke hæmmer nogen af de vigtige renale reabsorptionsmekanismer (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 og OCTN2). Derudover viste samtidig administration af maraviroc og tenofovir (substrat for renal elimination) og co-trimoxazol (der indeholder trimethoprim, som er en renal kationtransport-hæmmer), ingen virkning på farmakokinetikken af maraviroc. Desuden viser samtidig anvendelse af maraviroc og lamivudin/zidovudin ingen virkning af maraviroc på farmakokinetikken af lamivudin (primært renalt udskilt) eller af zidovudin (non-P450 metabolisme og renal clearance). Maraviroc hæmmer P-glycoprotein *in vitro* (IC<sub>50</sub> er 183  $\mu$ M). Maraviroc påvirker dog ikke farmakokinetikken af digoxin signifikant *in vivo*. Det kan ikke udelukkes, at maraviroc kan øge eksponeringen af P-glykoprotein-substratet dabigatranetexilat.

**Tabel 2: Interaktioner og dosisanbefalinger til voksne<sup>a</sup> med andre lægemidler**

Lægemiddel efter terapeutisk område (dosis af Celsentri anvendt i studier)	Virkning på aktivt lægemiddelstof niveauer Geometrisk gennemsnitsændring hvis ikke andet er angivet	Anbefalinger vedrørende samtidig administration hos voksne
<b>ANTIINFEKTIVA</b>		
<b>Antiretrovirale</b>		
<b>Farmakokinetiske fremmere</b>		
Cobicistat	Interaktion er ikke undersøgt.  Cobicistat er en potent CYP3A-hæmmer.	Celsentri-dosis skal nedsættes til 150 mg to gange daglig, når det administreres samtidig med et cobicistat-indeholdende regime.
<b>Nukleosid/Nukleotid revers transkriptasehæmmere (NRTI)</b>		
Lamivudin 150 mg 2 gange daglig (maraviroc 300 mg 2 gange daglig)	Lamivudin AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,13 Lamivudin C <sub>max</sub> : ↔ 1,16 Maraviroc koncentrationer er ikke undersøgt. Der forventes ingen effekt.	Der er ikke set/forventet nogen signifikant interaktion. Celsentri 300 mg 2 gange daglig og NRTI kan anvendes samtidigt uden dosisjustering.
Tenofovir 300 mg 1 gang daglig (maraviroc 300 mg 2 gange daglig)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,03 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↔ 1,03 Tenofovir koncentrationer er ikke undersøgt. Der forventes ingen effekt.	
Zidovudin 300 mg 2 gange daglig (maraviroc 300 mg 2 gange daglig)	Zidovudin AUC <sub>12</sub> : ↔ 0,98 Zidovudin C <sub>max</sub> : ↔ 0,92 Maraviroc koncentrationer er ikke undersøgt. Der forventes ingen effekt.	
<b>Integrasehæmmere</b>		
Elvitegravir/ritonavir 150/100 mg 1 gang daglig (maraviroc 150 mg 2 gange daglig)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,86 (2,33-3,51) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,15 (1,71-2,69) Maraviroc C <sub>12</sub> : ↑ 4,23 (3,47-5,16)  Elvitegravir AUC <sub>24</sub> : ↔ 1,07 (0,96-1,18) Elvitegravir C <sub>max</sub> : ↔ 1,01 (0,89-1,15) Elvitegravir C <sub>24</sub> : ↔ 1,09 (0,95-1,26)	Elvitegravir som monokomponent-lægemiddel er kun indiceret i kombination med visse ritonavir-boostede proteasehæmmere.  Elvitegravir som sådan forventes ikke at påvirke maraviroc eksponering i klinisk relevant udstrækning, og den observerede effekt skyldes ritonavir.  Derfor skal Celsentri-dosis justeres i henhold til anbefalingerne for samtidig administration med de respektive PI/ritonavir kombinationer (se Proteasehæmmere’).



Raltegravir 400 mg 2 gange daglig (maraviroc 300 mg 2 gange daglig)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,86 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,79  Raltegravir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,63 Raltegravir C <sub>max</sub> : ↓ 0,67 Raltegravir C <sub>12</sub> : ↓ 0,72	Der er ikke set nogen signifikant interaktion. Celsentri 300 mg 2 gange daglig og raltegravir kan anvendes samtidigt uden dosisjustering.
<b>Non-nukleosid revers transkriptasehæmmere (NNRTI)</b>		
Efavirenz 600 mg 1 gang daglig (maraviroc 100 mg 2 gange daglig)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,55 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,49 Efavirenz koncentrationer er ikke undersøgt. Der forventes ingen effekt.	Celsentri-dosis bør øges til 600 mg 2 gange daglig, når det anvendes samtidigt med efavirenz under fravær af potente CYP3A4-hæmmere. For kombination med efavirenz + proteasehæmmere, se separate anbefalinger nedenfor.
Etravirin 200 mg 2 gange daglig (maraviroc 300 mg 2 gange daglig)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,47 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,40  Etravirin AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,06 Etravirin C <sub>max</sub> : ↔ 1,05 Etravirin C <sub>12</sub> : ↔ 1,08	Etravirin er kun godkendt til brug sammen med boostede proteasehæmmere. For kombination med etravirin + proteasehæmmere, se nedenfor.
Nevirapin 200 mg 2 gange daglig (maraviroc 300 mg enkeltdosis)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ Sammenlignet med historiske kontroller Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ Sammenlignet med historiske kontroller Nevirapin koncentrationer er ikke undersøgt. Der forventes ingen effekt.	Sammenligning af eksponering i historiske kontroller tyder på, at Celsentri 300 mg 2 gange daglig og nevirapin kan anvendes samtidigt uden dosisjustering.
<b>Proteasehæmmere</b>		
Atazanavir 400 mg 1 gang daglig (maraviroc 300 mg 2 gange daglig)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> ↑ 3,57 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,09 Atazanavir-koncentrationer er ikke undersøgt. Der forventes ingen effekt.	Celsentri-dosis bør nedsættes til 150 mg 2 gange daglig, når det anvendes sammen med en proteasehæmmer; undtagen i kombination med tipranavir/ritonavir, hvor Celsentri-dosis bør være 300 mg 2 gange daglig.
Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg 1 gang daglig (maraviroc 300 mg 2 gange daglig)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> ↑ 4,88 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,67 Atazanavir/ritonavir koncentrationer er ikke undersøgt. Der forventes ingen effekt.	
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg 2 gange daglig (maraviroc 300 mg 2 gange daglig)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> ↑ 3,95 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 1,97 Lopinavir/ritonavir koncentrationer er ikke undersøgt. Der forventes ingen effekt.	
Saquinavir/ritonavir 1.000 mg/100 mg 2 gange daglig (maraviroc 100 mg 2 gange daglig)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> ↑ 9,77 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 4,78 Saquinavir/ritonavir koncentrationer er ikke undersøgt. Der forventes ingen effekt.	

Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg 2 gange daglig (maraviroc 150 mg 2 gange daglig)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> ↑ 4,05 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,29 Darunavir og ritonavir koncentrationen var forenelig med historiske data.	
Nelfinavir	Der findes begrænset dokumentation for samtidig administration med nelfinavir. Nelfinavir er en potent CYP3A4-hæmmer der kan forventes at øge maravirocs koncentration.	
Indinavir	Der findes begrænset dokumentation for samtidig administration med indinavir. Indinavir er en potent CYP3A4-hæmmer. Farmakokinetiske populationsanalyser fra fase 3-studier tyder på dosisreduktion af maraviroc, da det giver passende maraviroc-eksponering, hvis det gives samtidig med indinavir.	
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg 2 gange daglig (maraviroc 150 mg 2 gange daglig)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> ↔ 1,02 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↔ 0,86 Tipranavir/ritonavir-koncentrationen var i overensstemmelse med historiske data.	
Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg 2 gange daglig (maraviroc 300 mg 2 gange daglig)	Maraviroc: AUC <sub>12</sub> ↑ 2,49 Maraviroc: C <sub>max</sub> ↑ 1,52 Maraviroc: C <sub>12</sub> ↑ 4,74  Amprenavir: AUC <sub>12</sub> ↓ 0,65 Amprenavir: C <sub>max</sub> ↓ 0,66 Amprenavir: C <sub>12</sub> ↓ 0,64  Ritonavir AUC <sub>12</sub> ↓ 0,66 Ritonavir C <sub>max</sub> ↓ 0,61 Ritonavir C <sub>12</sub> ↔ 0,86	Samtidig anvendelse frarådes. Signifikant nedsat C <sub>min</sub> er observeret for amprenavir, hvilket kan medføre virologisk svigt hos nogle patienter.
<b>NNRTI + PROTEASEHÆMMERE</b>		
Efavirenz 600 mg 1 gang daglig + lopinavir/ritonavir 400mg/100 mg 2 gange daglig (maraviroc 300 mg 2 gange daglig)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,53 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 1,25 Efavirenz, lopinavir/ritonavir koncentrationer er ikke målt. Der forventes ingen effekt.	Celsentri-dosis bør nedsættes til 150 mg 2 gange daglig, når det anvendes samtidigt med efavirenz og en proteasehæmmer (undtaget tipranavir/ritonavir, hvor dosis bør være 600 mg 2 gange daglig).
Efavirenz 600 mg 1 gang daglig + saquinavir/ritonavir 1.000 mg/100 mg 2 gange daglig (maraviroc 100 mg 2 gange daglig)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 5,00 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,26 Efavirenz, saquinavir/ritonavir koncentrationer er ikke målt. Der forventes ingen effekt.	
Efavirenz og atazanavir/ritonavir eller darunavir/ritonavir	Ikke undersøgt. På baggrund af hæmningsgraden af atazanavir/ritonavir eller darunavir/ritonavir i fravær af efavirenz, forventes en øget eksponering.	Samtidig administration af Celsentri og fosamprenavir/ritonavir kan ikke tilrådes.

Etravirin og darunavir/ritonavir (maraviroc 150 mg 2 gange daglig)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 3,10 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 1,77  Etravirin AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,00 Etravirin C <sub>max</sub> : ↔ 1,08 Etravirin C <sub>12</sub> : ↓ 0,81  Darunavir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,86 Darunavir C <sub>max</sub> : ↔ 0,96 Darunavir C <sub>12</sub> : ↓ 0,77  Ritonavir AUC <sub>12</sub> : ↔ 0,93 Ritonavir C <sub>max</sub> : ↔ 1,02 Ritonavir C <sub>12</sub> : ↓ 0,74	Celsentri-dosis bør nedsættes til 150 mg 2 gange daglig, når det anvendes samtidigt med etravirin og en proteasehæmmer.  Samtidig administration af Celsentri og fosamprenavir/ritonavir kan ikke tilrådes.
Etravirin og lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir eller atazanavir/ritonavir	Ikke undersøgt. På baggrund af hæmningsgraden af lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir eller atazanavir/ritonavir i fravær af efavirenz, forventes en øget eksponering.	
<b>ANTIBIOTIKA</b>		
Sulphamethoxazol/trimethoprim 800 mg/160 mg 2 gange daglig (maraviroc 300 mg 2 gange daglig)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,11 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↔ 1,19) Sulphamethoxazol/trimethoprim-koncentrationer er ikke målt. Der forventes ingen effekt.	Celsentri 300 mg 2 gange daglig og sulphamethoxazol/trime-thoprim kan anvendes samtidigt uden dosisjustering.
Rifampicin 600 mg 1 gang daglig (maraviroc 100 mg 2 gange daglig)	Maraviroc AUC: ↓ 0,37 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,34 Rifampicin koncentrationer er ikke målt. Der forventes ingen effekt.	Celsentri-dosis bør øges til 600 mg 2 gange daglig, når det anvendes samtidigt med rifampicin i fravær af en potent CYP3A4-hæmmer. Denne dosisjustering er ikke undersøgt i hiv-patienter. Se også pkt. 4.4.

Rifampicin + efavirenz	Kombination med to induktorer er ikke undersøgt. Der kan være en risiko for suboptimale niveauer med risiko for tab af virologisk respons og resistensudvikling.	Samtidig administration af Celsentri og rifampicin + efavirenz kan ikke tilrådes.
Rifabutin + proteasehæmmer	Ikke undersøgt. Rifabutin anses for at være en svagere induktor end rifampicin. Når rifabutin kombineres med en proteasehæmmer, som er en potent hæmmer af CYP3A4, forventes en netto hæmmende virkning på maraviroc.	Celsentri-dosis bør nedsættes til 150 mg 2 gange daglig, når det anvendes samtidigt med rifabutin og en proteasehæmmer (undtaget tipranavir/ritonavir, hvor dosis bør være 300 mg 2 gange daglig). Se også pkt. 4.4.  Samtidig administration af Celsentri og fosamprenavir/ritonavir kan ikke tilrådes.
Clarithromycin, telithromycin	Ikke undersøgt, men begge stoffer er potente CYP3A4-hæmmere, og de kan forventes at øge maraviroc koncentrationen.	Celsentri-dosis bør nedsættes til 150 mg 2 gange daglig, når det anvendes samtidigt med clarithromycin og telithromycin.
<b>ANTI-KONVULSIVA</b>		
Carbamazepin, phenobarbital, phenytoin	Ikke undersøgt, men dette er potente CYP3A4-induktorer og forventes at reducere koncentrationen af maraviroc.	Dosis af Celsentri bør øges til 600 mg to gange dagligt ved samtidig administration med carbamazepin, phenobarbital eller phenytoin i fravær af en potent CYP3A4-hæmmer.
<b>SVAMPEMIDLER</b>		
Ketoconazol 400 mg 1 gang daglig (maraviroc 100 mg 2 gange daglig)	Maraviroc AUC <sub>tau</sub> : ↑ 5,00 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 3,38 Ketoconazol koncentrationer er ikke målt. Der forventes ingen effekt.	Celsentri-dosis bør nedsættes til 150 mg 2 gange daglig, når det anvendes samtidigt med ketoconazol.
Itraconazol	Ikke undersøgt. Itraconazol er en potent CYP3A4-hæmmer, og den forventes at øge maraviroc-eksponeringen.	Celsentri-dosis bør nedsættes til 150 mg 2 gange daglig, når det anvendes samtidigt med itraconazol.
Fluconazol	Fluconazol anses for at være en moderat CYP3A4-hæmmer. Farmakokinetiske populationsanalyser tyder på at dosisjustering af maraviroc ikke er nødvendig.	Celsentri 300 mg 2 gange daglig bør anvendes med forsigtighed, når det anvendes samtidigt med fluconazol.

<b>ANTIVIRALE</b>		
<b>Anti-HBV</b>		
Pegylet interferon	Pegylet interferon er ikke undersøgt. Der forventes ingen interaktion.	Celsentri 300 mg 2 gange dagligt og pegylet interferon kan anvendes samtidigt uden dosisjustering.
<b>Anti-HCV</b>		
Ribavirin	Ribavirin er ikke undersøgt. Der forventes ingen interaktion.	Celsentri 300 mg 2 gange dagligt og ribavirin kan anvendes samtidigt uden dosisjustering.
<b>MEDICINMISBRUG</b>		
Methadon	Ikke undersøgt. Der forventes ingen interaktion.	Celsentri 300 mg 2 gange daglig og methadon kan anvendes samtidigt uden dosisjustering.
Buprenorphin	Ikke undersøgt. Der forventes ingen interaktion.	Celsentri 300 mg 2 gange daglig og buprenorphin kan anvendes samtidigt uden dosisjustering.
<b>LIPIDSÆNKENDE STOFFER</b>		
Statiner	Ikke undersøgt. Der forventes ingen interaktion.	Celsentri 300 mg 2 gange daglig og statiner kan anvendes samtidigt uden dosisjustering.
<b>ANTIARYTMIKA</b>		
Digoxin 0,25 mg Enkeltdosis (maraviroc 300 mg 2 gange daglig)	Digoxin AUC <sub>t</sub> : ↔ 1,00 Digoxin C <sub>max</sub> : ↔ 1,04 Maraviroc-koncentrationer er ikke målt. Der forventes ingen interaktion.	Celsentri 300 mg 2 gange daglig og digoxin kan anvendes samtidigt uden dosisjustering.  Maravirocs effekt på digoxin ved en dosis på 600 mg 2 gange daglig er ikke undersøgt.
<b>ORALE KONTRACEPTIVA</b>		
Ethinylestradiol 30 mikrogram 1 gang daglig (maraviroc 100 mg 2 gange daglig)	Ethinylestradiol AUC <sub>t</sub> : ↔ 1,00 Ethinylestradiol C <sub>max</sub> : ↔ 0,99 Maraviroc koncentrationer er ikke målt. Der forventes ingen interaktion.	Celsentri 300 mg 2 gange daglig og ethinylestradiol kan anvendes samtidigt uden dosisjustering.

Levonorgestrel 150 mikrogram 1 gang daglig (maraviroc 100 mg 2 gange daglig)	Levonorgestrel AUC <sub>12</sub> : ↔ 0,98 Levonorgestrel C <sub>max</sub> : ↔ 1,01 Maraviroc koncentrationer er ikke målt. Der forventes ingen interaktion.	Celsentri 300 mg 2 gange daglig og levonorgestrel kan anvendes samtidigt uden dosisjustering.
<b><i>SEDATIVA</i></b>		
<b>Benzodiazepiner</b>		
Midazolam 7,5 mg enkeltdosis (maraviroc 300 mg 2 gange daglig)	Midazolam AUC: ↔ 1,18 Midazolam C <sub>max</sub> : ↔ 1,21 Maraviroc koncentrationer er ikke undersøgt. Der forventes ingen interaktion.	Celsentri 300 mg 2 gange daglig og midazolam kan anvendes samtidigt uden dosisjustering.
<b><i>NATURLÆGEMIDLER</i></b>		
Perikon ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Samtidig anvendelse af maraviroc og perikon forventes at give en substantiel reduktion af maraviroc koncentrationen. Dette kan resultere i suboptimale niveauer af maraviroc og dermed tab i det virologiske respons og mulig resistens over for maraviroc.	Samtidig anvendelse af maraviroc og perikon eller præparater, der indeholder perikon kan ikke tilrådes.

<sup>a</sup> Se tabel 1 for dosisanbefalinger for maraviroc til pædiatriske patienter ved samtidig administration af antiretroviral behandling og andre lægemidler.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

##### Graviditet

Der er begrænset dokumentation fra anvendelse af maraviroc til gravide kvinder. Virkningen af maraviroc på human graviditet er ikke kendt. Dyrestudier viser reproduktionstoksicitet ved høj eksponering. Primær farmakologisk aktivitet (CCR5-receptor-affinitet) var begrænset i de undersøgte arter (se pkt.5.3). Maraviroc bør kun anvendes under graviditet, hvis den forventede potentielle fordel opvejer den potentielle risiko for fostret.

##### Amning

Det er ukendt, om maraviroc udskilles i human mælk. De tilgængelige toksikologiske data hos dyr har vist omfattende udskillelse af maraviroc i mælk. Primær farmakologisk aktivitet (CCR5-receptor-affinitet) var begrænset i de undersøgte arter (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

For at undgå overførsel af hiv til spædbarnet anbefales det, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn.

##### Fertilitet

Der foreligger ingen data af maravirocs påvirkning af menneskets fertilitet. Hos rotter var der ikke nogen bivirkninger på den mandlige- eller kvindelige fertilitet (se pkt.5.3).

#### 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Maraviroc kan have en mindre indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal informeres om, at der er rapporteret svimmelhed under behandling med maraviroc. Patientens kliniske status og bivirkningsprofilen for maraviroc bør tages i betragtning ved overvejelse af patientens evne til at føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

#### *Voksne*

Vurderingen af de behandlingsrelaterede bivirkninger bygger på puljede data fra to fase 2b/3-studier med behandlingserfarne voksne patienter (MOTIVATE-1 og MOTIVATE-2) samt et studie med behandlingsnaive patienter (MERIT). Alle patienter var inficeret med CCR5-tropisme hiv 1 (se pkt.4.4 og 5.1).

De hyppigst rapporterede bivirkninger, der blev set i fase 2b/3-studierne var kvalme, diarré, træthed og hovedpine. Disse bivirkninger var almindelige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ).

### Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne er opført efter systemorganklasse og frekvens. Inden for hver gruppe af bivirkninger med samme frekvens, er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige bivirkningerne er. De mest alvorlige er anført først. Frekvenserne er defineret som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Bivirkningerne og laboratorieanomaliteterne, der er anført nedenfor, er ikke justeret med hensyn til eksponering.

**Tabel 3: Bivirkninger observeret i kliniske studier eller efter markedsføring**

Systemorganklasse	Bivirkninger	Frekvens
Infektioner og parasitære sygdomme	Pneumoni, øsofagal candidiasis	Ikke almindelig
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inklusive cyster og polypper)	Cancer i galdegange, diffust storcellet B-celle lymfom, Hodgkins sygdom, knoglemetastaser, levermetastaser, metastaser i peritoneum, kræft i næsesvælget, øsofagal karcinom	Sjælden
Blod og lymfesystemet	Anæmi	Almindelig
	Pancytopeni, granulocytopeni	Sjælden
Metabolisme og ernæring	Appetitmangel	Almindelig
Psykiske forstyrrelser	Depression, søvnløshed	Almindelig
Nervesystemet	Krampeanfald og krampeledelser	Ikke almindelig
Hjerte	Angina pectoris	Sjælden
Vaskulære sygdomme	Ortostatisk hypotension (se pkt. 4.4)	Ikke almindelig
Mave-tarmkanalen	Abdominalsmerte, flatulens, kvalme	Almindelig
Lever og galdeveje	Stigning i alaninaminotransferase, stigning i aspartataminotransferase	Almindelig
	Hyperbilirubinæmi, stigning i gamma-glutamyltransferase	Ikke almindelig
	Toksisk hepatitis, leversvigt, levercirrose, forhøjet blod-phosphatase	Sjælden
	Leversvigt med allergilignende karakteristika	Meget sjælden
Hud og subkutane væv	Udslæt	Almindelig
	Stevens-Johnsons syndrom/ toksisk epidermal nekrolyse	Sjælden/ ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myositis, stigning i blod-kreatinkinase	Ikke almindelig
	Muskelatrofi	Sjælden
Nyrer og urinveje	Nyresvigt, proteinuri	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni	Almindelig

--	--	--

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der er rapporteret forsinkede overfølsomhedsreaktioner, typisk inden for 2-6 uger efter behandlingsstart, herunder udslæt, feber, eosinofili og leverreaktioner (se også pkt. 4.4). Hud- og leverreaktioner kan opstå som enkeltstående hændelser eller i kombination.

Hos hiv-inficerede patienter med svær immundefekt, kan der ved initiering af antiretroviral kombinationsbehandling (CART), opstå en inflammatorisk reaktion til asymptomatisk eller residual opportunistisk infektion. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også set; tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret tilfælde af osteonekrose især hos patienter med bekræftede risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langtidsbehandling med antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen af dette er ukendt (se pkt. 4.4).

Der er blevet rapporteret tilfælde af synkope forårsaget af ortostatisk hypotension.

### Laboratorieanomaliteter

Tabel 4 viser hyppigheden  $\geq 1\%$  af grad 3-4 anomaliteter (ACTG-kriterier) baseret på den maksimale grænse i laboratorieværdier uden hensyn til *baseline*-værdier.

**Tabel 4: Hyppigheden  $\geq 1\%$  af grad 3-4 anomaliteter (ACTG-kriterier) baseret på den maksimale grænse i laboratorieværdier uden hensyn til *baseline* studier MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2 (puljede analyser op til 48 uger)**

Laboratorieparameter	Grænse	Maraviroc 300 mg 2 gange daglig + OB N=421* (%)	Placebo + OB N=207* (%)
Lever og galdeveje			
Aspartataminotransferase	$> 5,0 \times \text{ULN}$	4,8	2,9
Alaninaminotransferase	$> 5,0 \times \text{ULN}$	2,6	3,4
Total bilirubin	$> 5,0 \times \text{ULN}$	5,5	5,3
Mave-tarmkanalen			
Amylase	$> 2,0 \times \text{ULN}$	5,7	5,8
Lipase	$> 2,0 \times \text{ULN}$	4,9	6,3
Blod og lymfesystemet			
Absolut neutrofiltal	$< 750/\text{mm}^3$	4,3	1,9

ULN: Den øvre grænseværdi

OB: Optimal baggrundsbehandling

\* Procent baseret på det totale antal patienter evalueret for hver laboratorieparameter

MOTIVATE-studierne blev forlænget ud over 96 uger, med en observationsfase forlænget til 5 år, for at kunne vurdere den langsigtede sikkerhed af maraviroc. De langsigtede sikkerheds-/ valgte endepunkter (*The Long Term Safety/Selected Endpoints (LTS/SE)*) omfattede død, AIDS-definerende hændelser, leversvigt, myokardieinfarkt/ hjerteiskæmi, maligniteter, rhabdomyolyse og andre alvorlige infektionshændelser ved behandling med maraviroc. I observationsfasen var forekomsten af disse valgte endepunkter for patienter behandlet med maraviroc i overensstemmelse med den forekomst, der er set på tidligere tidspunkter i studierne.



Hos behandlingsnaive patienter var forekomsten af laboratorieanomaliteter (grad 3 og 4), bestemt ud fra ACTG-kriterier, ens mellem maraviroc- og efavirenz-grupperne.

#### Pædiatrisk population

Bivirkningsprofilen hos pædiatriske patienter er baseret på 48 ugers sikkerhedsdata fra studiet A4001031, hvori 103 hiv 1-inficerede, behandlingserfarne patienter i alderen 2 til < 18 år fik maraviroc to gange dagligt med optimeret baggrundsbehandling (OB). Samlet set var sikkerhedsprofilen hos pædiatriske patienter den samme som observeret i kliniske studier med voksne.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

### **4.9 Overdosering**

#### Symptomer

1.200 mg var den højeste dosis, som blev givet i kliniske studier. Den dosisbegrænsende bivirkning var ortostatisk hypotension.

Der er set forlænget QT-interval hos hunde og aber ved plasmakoncentrationer, der er henholdsvis 6 gange og 12 gange højere end dem, der er set hos mennesker ved den maksimalt anbefalede dosis på 300 mg 2 gange daglig. Der er ikke set klinisk signifikant QT-forlængelse sammenlignet med placebo + OB i fase 3-studier, når den anbefalede dosis af maraviroc anvendes. Heller ikke i det specifikke farmakokinetiske studie, hvor maravirocs potentiale til at forlænge QT-intervallet blev vurderet, blev der set klinisk signifikant QT-forlængelse.

#### Håndtering

Der er ingen specifik antidot for overdosering med maraviroc. Behandling af overdosering er generelt understøttende foranstaltninger, herunder at holde patienten i rygleje samt omhyggelig vurdering af patientens vitale tegn, blodtryk og EKG.

Hvis nødvendigt bør ikke-absorberet aktivt maraviroc elimineres ved opkastning eller ventrikelskylning. Administration af aktivt kul kan også anvendes til at fjerne ikke-absorberet aktivt stof. Da maraviroc er moderat proteinbundet, kan dialyse med fordel fjerne maraviroc fra kroppen. Yderligere behandling bør være som anbefalet af forgiftningscentre.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug; andre virale midler. ATC-kode: J05AX09

#### Virkningsmekanisme

Maraviroc tilhører en terapeutisk gruppe, som kaldes CCR5-antagonister. Maraviroc bindes selektivt til human kemokin-receptor CCR5, idet den forhindrer CCR5-tropisme hiv 1 i at komme ind i cellerne.

### Antiviral aktivitet *in vitro*

*In vitro* har maraviroc ingen aktivitet mod virus, der bruger CXCR4 som deres indtrædende co-receptor (dual-tropisme eller CXCR4-tropisme, der tilsammen benævnes CXCR4-using virus, se nedenfor). Den serum-justerede EC90-værdi hos 43 primære hiv 1-kliniske isolater var 0,57 (0,06-10,7) ng/ml uden signifikante ændringer mellem forskellige undersøgte undertyper. Den antivirale aktivitet af maraviroc mod hiv 2 er ikke vurderet. For yderligere information henvises til farmakologiafsnittet i den europæiske offentlige vurderingsrapport (EPAR) for Celsentri på det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) hjemmeside.

I cellekultur var kombinationen af maraviroc og andre antiretrovirale lægemidler ikke antagonistisk med en række NRTI, NNRTI, proteasehæmmere eller hiv-fusionshæmmeren enfuvirtid.

### Udvikling af viral resistens

Udvikling af viral resistens for maraviroc kan ske via to veje: fremkomst af præ-eksisterende virus, som anvender CXCR4 som deres co-receptor (CXCR4-using virus), eller selektering af virus, der fortsætter med udelukkende at bruge lægemiddelbundet CCR5 (CCR5-tropisme virus).

### *In vitro*

Hiv 1-varianter med nedsat følsomhed over for maraviroc er udvalgt *in vitro* efter seriepassage af to CCR5-tropisme virus (0 laboratoriestammer, 2 kliniske isolater). Maraviroc-resistent virus forbliver CCR5-tropisme, og der er ingen konversion fra CCR5-tropisme virus til CXCR4-using virus.

### *Fænotypisk resistens*

Koncentrationsresponskurver for maraviroc-resistent virus er fænotypisk karakteriseret ved kurver, der ikke når 100 % hæmning ved analyser, når der anvendes fortyndingsserier af maraviroc (< 100 % af den maksimale procent-hæmning (MPI)). Traditionel IC<sub>50</sub>/IC<sub>90</sub> gange ændring er ikke en nyttig parameter til at måle fænotypisk resistens, da disse værdier nogle gange er uændret til trods for signifikant reduceret følsomhed.

### *Genotypisk resistens*

Mutationer ser ud til at akkumulere i gp120-kappe-glycoprotein (viralt protein som bindes til CCR5 co-receptor). Positionen af disse mutationer er ikke konsistent mellem forskellige isolater. Relevansen af disse mutationer over for maraviroc-følsomhed i andre virus er ikke kendt.

### *Krydsresistens in vitro*

Hiv 1-kliniske isolater, der er resistente over for NRTI'er, NNRTI'er, PI'er og enfuvirtid var alle følsomme over for maraviroc i cellekulturer. Maraviroc-resistente virus, der opstår *in vitro* forbliver følsomme over for fusionshæmmeren enfuvirtid og PI'en, saquinavir.

### *In vivo*

#### *Behandlingerfarne Voksne Patienter*

I de pivotale studier (MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2) fik 7,6 % af patienterne ændring i tropismeresultatet fra CCR5-tropisme til CXCR4-tropisme eller dual/mixed-tropisme mellem screening og *baseline* (en periode på 4-6 uger).

### Behandlingssvigt med CXCR4-using virus

Ved behandlingssvigt blev CXCR4-using virus påvist hos ca. 60 % af forsøgspersonerne, som havde behandlingssvigt med maraviroc, sammenlignet med 6 % af forsøgspersonerne, som havde behandlingssvigt i placebo+OB-gruppen. For at undersøge den sandsynlige oprindelse af på-

behandling CXCR4-using virus blev en detaljeret klonal-analyse udført på virus hos 20 repræsentative forsøgspersoner (16 forsøgspersoner fra maraviroc-gruppen og 4 forsøgspersoner fra placebo+OB-gruppen). Disse forsøgspersoner havde fået påvist CXCR4-using virus ved behandlingssvigt. Denne analyse tyder på, at CXCR4-using virus opstår fra et præ-eksisterende CXCR4-using reservoir, som ikke blev påvist ved *baseline*, snarere end fra en mutation af CCR5-tropisme virus, som var til stede ved *baseline*. En analyse af tropisme efter behandlingssvigt med maraviroc med CXCR4-using virus hos patienter med CCR5-virus ved *baseline* viste, at viruspopulationen vendte tilbage til CCR5-tropisme hos 33 af de 36 patienter, der havde en opfølgningsperiode på mere end 35 dage.

Baseret på tilgængelige data for tidspunkt for behandlingssvigt med CXCR4-using virus viser resistensmønsteret for andre antiretrovirale lægemidler at være det samme som for CCR5-tropisme populationen ved *baseline*. Ved selektering af behandlingsregimer bør det derfor antages, at virus, som er en del af den hidtil ikke-detekterede del af CXCR4-using populationen (dvs. lav viralpopulation), har samme resistensmønster som CCR5-tropisme population.

### Behandlingssvigt med CCR5-tropismevirus

#### *Fænotypisk resistens*

Hos patienter med CCR5-tropismevirus på tidspunktet for behandlingssvigt med maraviroc havde 22 ud af 58 patienter virus med reduceret følsomhed over for maraviroc. Hos de resterende 36 patienter, var der ikke bevis på virus med reduceret følsomhed, som blev identificeret ved virologiske analyser med en repræsentativ patientgruppe. Den sidste gruppe havde markører svarende til lav compliance (lave og variable lægemiddelkoncentrationer og ofte en beregnet høj OB-score for residualfølsomhed). Hos de patienter, der kun havde behandlingssvigt med CCR5-tropismevirus, kan maraviroc måske stadig betragtes som aktiv, hvis MPI er  $\geq 95\%$  (PhenoSense Entry assay). Residualaktiviteten for virus med MPI-værdier  $< 95\%$  er ikke bestemt *in vivo*.

#### *Genotypisk resistens*

Et forholdsvis lille antal individer, der fik maraviroc-holdig behandling, har ikke opnået fænotypisk resistens (dvs. evnen til at anvende lægemiddelbundet CCR5 med MPI  $< 95\%$ ). Hidtil er der ikke identificeret nogen signaturmutation(er). De gp120-aminosyresubstitutioner, der er identificeret hidtil, er kontekstafhængige og i sagens natur uforudsigelige med hensyn til maraviroc-følsomhed.

### *Behandlingserfarne Pædiatriske Patienter*

I uge 48-analysen (N=103) blev der påvist non-CCR5-tropismevirus hos 5/23 (22 %) forsøgspersoner ved virologisk svigt. En yderligere forsøgsperson havde CCR5-tropismevirus med reduceret følsomhed over for maraviroc ved virologisk svigt, selvom dette ikke blev opretholdt ved afslutning af behandlingen. Forsøgspersoner med virologisk svigt synes generelt at have lav compliance over for både maraviroc og de antiretrovirale baggrundselementer i deres regimer. Samlet set var modstandsmekanismerne over for maraviroc, som blev observeret i denne behandlingserfarne pædiatriske population, de samme som blev observeret i den voksne population.

### Kliniske resultater

#### Studier med Behandlingserfarne Voksne Patienter inficeret med CCR5-tropismevirus

Den kliniske effekt af maraviroc (i kombination med andre antiretrovirale lægemidler) på plasma-hiv-RNA-koncentrationer og CD4+-celletal er undersøgt i to pivotale, randomiserede, dobbeltblindede, multicenterstudier (MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2, n=1.076) hos patienter inficeret med CCR5-tropisme hiv 1-virus, bestemt ved Monogram Trofile-assay.

De patienter, der kunne indgå i studiet, skulle være behandlet med mindst 3 antiretrovirale lægemiddelklasser [ $\geq 1$  NRTI'er,  $\geq 1$  NNRTI'er,  $\geq 2$  PI'er, og/eller enfurvirtid] eller dokumenteret resistens over for mindst én i hver klasse. Patienterne blev randomiseret i forholdet 2:2:1, således at de

enten fik maraviroc 300 mg (dosisækvivalens) 1 gang daglig, 2 gange daglig eller placebo i kombination med en optimal baggrundsbehandling (OB), der omfattede 3 til 6 antiretrovirale lægemidler (undtagen lavdosis ritonavir). OB var valgt ud fra patienternes tidligere behandlingsanamnese og genotypisk og fænotypisk viral resistensbestemmelse ved *baseline*.

**Tabel 5: Demografiske og *baseline* karakteristika hos patienter (puljede data fra studierne MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2)**

Demografiske og <i>baseline</i> karakteristika	Maraviroc 300 mg 2 gange daglig + OB  N=426	Placebo+OB  N=209
Alder (år) (interval, år)	46,3 21-73	45,7 29-72
Køn, mænd	89,7 %	88,5 %
Race (hvide / sorte / andre)	85,2 % / 12 % / 2,8	85,2 % / 12,4 % / 2,4 %
Gennemsnit <i>baseline</i> hiv 1-RNA (log <sub>10</sub> kopier/ml)	4,85	4,86
Median <i>baseline</i> CD4+-celletal (celler/mm <sup>3</sup> ) (interval, celler/mm <sup>3</sup> )	166,8 (2,0-820,0)	171,3 (1,0-675,0)
Screening, viralbelastning ≥ 100.000 kopier/ml	179 (42,0 %)	84 (40,2 %)
<i>Baseline</i> CD4+-celletal ≤ 200 celler/mm <sup>3</sup>	250 (58,7 %)	118 (56,5 %)
Antal patienter (i procent) med GSS-score <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>Baseret på GeneSeq resistensanalyse.

Der er et begrænset antal patienter af anden etnisk oprindelse end kaukasiere inkluderet i de pivotale studier, hvorfor kun begrænsede data er tilgængelige i disse patientpopulationer.

Den gennemsnitlige stigning i CD4+-celletal ved *baseline* hos patienter, som havde manglende effekt af behandlingen og med en ændring i tropismeresultat til dual/mixed tropisme eller CXCR4 var højere i gruppen, der fik maraviroc 300 mg 2 gange daglig + (OB) (+56 celler/mm<sup>3</sup>) end hos de patienter, der havde behandlingssvigt med placebo+OB (+13,8 celler/mm<sup>3</sup>) uanset tropisme.

**Tabel 6: Effektræsultater ved 48 uger (puljede data fra studierne MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2)**

Resultater	Maraviroc 300 mg 2 gange daglig + OB N=426	Placebo+OB  N=209	Forskel <sup>1</sup> (konfidensinterval <sup>2</sup> )
Hiv 1-RNA Middel ændring fra <i>baseline</i> (log kopier/ml)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327; -0,783)
Procentdel af patienter med hiv 1-RNA < 400 kopier/ml	56,1 %	22,5 %	Odds ratio: 4,76 (3,24; 7,00)
Procentdel af patienter med hiv 1-RNA < 50 kopier/ml	45,5 %	16,7 %	Odds ratio: 4,49 (2,96; 6,83)
CD4+-celletal Middel ændring fra <i>baseline</i> (celler/μl)	122,78	59,17	63,13 (44,28; 81,99) <sup>2</sup>

<sup>1</sup>p-værdi < 0,0001

<sup>2</sup> For alle effekt endepunkter var konfidensintervallet 95 %, undtagen for hiv 1-RNA, hvor ændring fra *baseline* var 97,5 %.

I en retrospektiv analyse af MOTIVATE-studierne med en mere følsom analyse til screening for tropisme (*Trofile ES*) var responsraten (< 50 kopier/ml ved uge 48) 48,2 % hos patienter med kun CCR5-tropisk virus påvist ved *baseline* og behandlet med maraviroc + OB (n=328) og 16,3 % hos patienter behandlet med placebo+OB (n=178).

Maraviroc 300 mg 2 gange daglig + OB var bedre end placebo+OB i alle undergrupper af patient-analyser (se tabel 7). Patienter med et meget lavt CD4+-tal ved *baseline* (dvs. < 50 celler/μl) havde et mindre favorabelt resultat. Denne undergruppe havde en høj grad af dårlige prognosemarkører, dvs. udpræget resistens og høj viralbelastning ved *baseline*. Der blev dog påvist en signifikant behandlingsfordel for maraviroc sammenlignet med placebo+OB (se tabel 7).

**Tabel 7: Andel af patienter, som opnåede < 50 kopier/ml ved uge 48 i henhold til undergrupper (puljede studier MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2)**

Undergrupper	Hiv 1-RNA < 50 kopier/ml	
	Maraviroc 300 mg 2 gange daglig + OB N=426	Placebo+OB N=209
Screening hiv 1-RNA (kopier/ml):		
< 100.000	58,4 %	26,0 %
≥ 100.000	34,7 %	9,5 %
<i>Baseline</i> CD4+ (celler/μl):		
< 50	16,5 %	2,6 %
50-100	36,4 %	12,0 %
101-200	56,7 %	21,8 %
201-350	57,8 %	21,0 %
≥ 350	72,9 %	38,5 %
Antal aktive ARV i OB <sup>1</sup> :		
0	32,7 %	2,0 %
1	44,5 %	7,4 %
2	58,2 %	31,7 %
≥ 3	62 %	38,6 %

<sup>1</sup>Baseret på GSS-score.

#### Studier med Behandlingserfarne Voksne Patienter inficeret med Non-CCR5-tropismevirus

Studiet A4001029 er et eksplorativt studie med patienter inficeret med dual/mixed eller CXCR4-tropisme hiv 1 med et lignende design som studierne MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2. Anvendelse af maraviroc var ikke forbundet med et signifikant fald i hiv 1 RNA sammenlignet med placebo hos disse forsøgspersoner, og der blev ikke set nogen negativ virkning på CD4+-celletal.

#### Studier med Behandlingsnaive Voksne Patienter inficeret med CCR5-tropismevirus

Et randomiseret, dobbeltblindet studie (MERIT) undersøgte maraviroc over for efavirenz, begge i kombination med zidovudin/lamivudin (n=721, 1:1). Efter 48 ugers behandling blev der ikke vist non-inferioritet til efavirenz for endepunkt hiv 1-RNA < 50 kopier/ml (hhv. 65,3 % mod 69,3 %, nedre konfidensgrænse -11,9 %). Flere patienter behandlet med maraviroc seponerede behandlingen pga. manglende effekt (43 mod 15), og blandt patienter med manglende effekt var andelen, der udviklede NRTI-resistens (fortrinsvis lamivudin) højere i maraviroc-armen. Færre patienter seponerede behandlingen med maraviroc pga. bivirkninger (15 mod 49).

### Studier med Voksne Patienter med Samtidig Infektion med Hepatitis B- og/eller C-virus

Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie undersøgte den hepatiske sikkerhed af maraviroc i kombination med andre antiretrovirale lægemidler hos CCR5-tropisme hiv 1-smittede forsøgspersoner med hiv-RNA <50 kopier/ml og samtidig hepatitis C- og/eller hepatitis B-virusinfektion. 70 forsøgspersoner (Child-Pugh klasse A, n=64; Child-Pugh klasse B, n=6) blev randomiseret til maraviroc-gruppen, og 67 forsøgspersoner (Child-Pugh klasse A, n=59; Child-Pugh klasse B, n=8) blev randomiseret til placebogruppen.

Det primære mål var at evaluere forekomsten af ALAT grad 3- og 4-anomaliteter ( $> 5 \times$  den øvre normale grænseværdi, hvis *baseline*-ALAT  $\leq$  den øvre normale grænseværdi; eller  $> 3,5 \times$  *baseline*, hvis *baseline*-ALAT  $>$  den øvre normale grænseværdi) ved uge 48. En forsøgsperson i hver behandlingsarm opfyldte det primære endepunkt ved uge 48 (ved uge 8 for placebo-armen og uge 36 for maraviroc-armen).

### Studier med Behandlingserfarne Pædiatriske Patienter inficeret med CCR5-tropiskismevirus

Studiet A4001031 er et åbent multicenterstudie med pædiatriske patienter (i alderen 2 år til under 18 år), der er inficeret med CCR5-tropisme hiv 1, bestemt ved Trofile-assay for øget følsomhed. Det var et krav, at forsøgspersonerne havde hiv 1 RNA over 1.000 kopier pr. ml ved screening.

Alle forsøgspersoner (n = 103) fik maraviroc to gange dagligt og OB. Maraviroc-dosering var baseret på legemsoverfladeareal, og doserne blev justeret på baggrund af, om forsøgspersonerne fik potente CYP3A-hæmmere og/eller -induktorer.

Hos pædiatriske patienter med succesrig tropismetest blev der set dual mixed/CXCR4-tropismevirus hos ca. 40 % af screeningsprøverne (8/27, 30 % hos 2-6-årige, 31/81, 38 % hos 6-12-årige og 41/90, 46 % hos 12-18-årige), hvilket understreger vigtigheden af tropismetest også i den pædiatriske population.

Populationen var 52 % kvinder og 69 % sorte med en gennemsnitsalder på 10 år (interval: 2 år til 17 år). Ved baseline var middel plasma hiv 1 RNA 4,3 log<sub>10</sub> kopier/ml (interval 2,4 til 6,2 log<sub>10</sub> kopier pr. ml), middel CD4+-celletal var 551 celler/mm<sup>3</sup> (interval 1 til 1654 celler/mm<sup>3</sup>) og middel CD4+ % var 21 % (interval 0 % til 42 %).

Ved uge 48, hvor manglende data på follow-up, et skift eller seponering betragtes som svigt, opnåede 48 % af forsøgspersonerne, der blev behandlet med maraviroc og OB plasma hiv 1-RNA mindre end 48 kopier/ml og 65 % af forsøgspersonerne opnåede plasma hiv 1 RNA mindre end 400 kopier pr. ml. Middelstigningen i CD4+-celletallet (procent) fra baseline til uge 48 var 247 celler/mm<sup>3</sup> (5 %).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Maravirocs absorption er variabel med multiple toppe. Maravirocs mediane plasmakoncentration nås 2 timer (0,5-4 timer) efter en enkeltdosis på 300 mg kommerciel tablet administreret til raske frivillige forsøgspersoner. Farmakokinetikken af oral maraviroc er ikke dosisproportional over dosisintervallet. Den absolutte biotilgængelighed af en dosis på 100 mg er 23 % og estimeres til 33 % for 300 mg. Maraviroc er et substrat for efflux-transporteren P-glycoprotein.

Samtidig anvendelse af 300 mg-tabletten og et morgenmåltid med højt fedtindhold reducerede maravirocs C<sub>max</sub> og AUC med 33 %, og samtidig administration af 75 mg oral opløsning med et morgenmåltid med højt fedtindhold reducerede AUC med 73 % hos voksne raske frivillige forsøgspersoner. Studier med tabletterne påviste en reduceret effekt af fødeindtagelse ved højere doser.

Der var ingen restriktioner med hensyn til fødeindtagelse i studierne med voksne (ved anvendelse af

tabletformuleringen) eller i det pædiatriske studie (både ved anvendelse af tabletformuleringen og oral opløsning). Resultaterne indikerede ingen relevante virknings- eller sikkerhedsproblemer i forbindelse med doseringsbetingelser hverken ved indtagelse af føde eller ved faste. Maraviroc tabletter og oral opløsning kan derfor indtages sammen med eller uden føde ved de anbefalede doser hos voksne, unge og børn i alderen 2 år og derover, som vejer mindst 10 kg (se pkt. 4.2).

### Fordeling

Maraviroc bindes til humane plasmaproteiner (ca. 76 %), og udviser moderat affinitet til albumin og alfa-1 glycoproteinsyre. Distributionsvolumen af maraviroc er ca. 194 l.

### Biotransformation

Studier med mennesker og *in vitro*-studier, hvor der anvendes humane levermikrosomer og udtrykte enzymer viste, at maraviroc fortrinsvis metaboliseres af cytochrom P450-systemet til metabolitter, der er essentielt inaktive over for hiv 1. *In vitro*-studier tyder på, at CYP3A4 er et vigtigt enzym for maravirocs metabolisme. *In vitro*-studier tyder også på, at polymorfiske enzymer som CYP2C9, CYP2D6 og CYP2C19 ikke signifikant medvirker til maravirocs metabolisme.

Maraviroc er den væsentlige cirkulerende komponent (ca. 42 % radioaktivitet) efter en enkelt oral dosis på 300 mg. Den mest betydende cirkulerende metabolit hos mennesker er en sekundær amin (ca. 22 % radioaktivitet), der er dannet ved N-dealkylering. Denne polære metabolit har ingen betydende farmakologisk aktivitet. Andre metabolitter er produkter af mono-oxidation og er kun mindre komponenter med plasmaradioaktivitet.

### Elimination

Der er udført et massebalance/ekskretionsstudie med en enkeltdosis på 300 mg <sup>14</sup>C-mærket maraviroc. Over 168 timer blev ca. 20 % af det radioaktivt mærkede stof genfundet i urinen, og 76 % blev genfundet i fæces. Maraviroc var den væsentligste komponent i urin (gennemsnit på 8 % dosis) og i fæces (gennemsnit på 25 % dosis). Resten blev udskilt som metabolitter. Efter en intravenøs administration (30 mg) var maravirocs halveringstid 13,2 timer, 22 % af dosis blev udskilt uændret i urinen, total-clearance var 44,0 l/time og renal clearance var 10,17 l/time.

### Særlige patientpopulationer:

#### *Pædiatrisk population*

Intensiv farmakokinetik for maraviroc blev evalueret hos 50 behandlingserfarne, hiv 1-inficerede pædiatriske patienter i alderen 2 til 18 år (vægt fra 10,0 til 57,6 kg) med CCR5-tropisme i dosisbestemmelsesfasen af det kliniske studie A4001031. Der blev givet doser med føde på intensive farmakokinetiske evalueringsdage, og de blev optimeret til at opnå en gennemsnitlig koncentration over doseringsintervallet ( $C_{avg}$ ) større end 100 ng/ml; ellers blev maraviroc givet med eller uden føde. Den initiale dosis maraviroc blev udmålt ud fra voksendoser under anvendelse af et legemsoverfladeområde (BSA) på 1,73 m<sup>2</sup> til børn og unge i BSA (m<sup>2</sup>)-baserede grupper. Derudover blev dosering baseret på, om forsøgspersonerne fik potente CYP3A-hæmmere (38/50), potente CYP3A-induktorer (2/50) eller andre samtidige lægemidler, som ikke er potente CYP3A-hæmmere eller potente CYP3A-induktorer (10/50) som del af OB. Der blev evalueret sparsom farmakokinetik for alle forsøgspersoner, herunder de yderligere 47 forsøgspersoner, der fik potente CYP3A-hæmmere, som ikke deltog i dosisbestemmelsesfasen. Indvirkningen af potente CYP3A-hæmmere og/eller -induktorer på maravirocs farmakokinetiske parametre hos pædiatriske patienter var den samme, som er observeret hos voksne.

BSA (m<sup>2</sup>)-baserede grupper blev modificeret til vægt-(kg)-baserede grupper for at simplificere dosering og reducere doseringsfejl (se pkt. 4.2). Anvendelse af vægt-(kg)-baserede doser hos behandlingserfarne hiv 1-inficerede børn og unge resulterer i eksponering for maraviroc, der er magen

til den, der observeres hos behandlingserfarne voksne, der får anbefalede doser sammen med anden medicin. Maravirocs farmakokinetik er ikke undersøgt hos børn under 2 år (se pkt. 4.2).

### *Ældre*

Der er udført populationsanalyser af fase 1/2a- og fase 3-studierne (16-65 år), og der er ikke fundet nogen påvirkning, som kan tilskrives alder (se pkt.4.2).

### *Nedsat nyrefunktion*

Et studie sammenlignede farmakokinetikken af en enkelt 300 mg dosis maraviroc hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min, n=6) og nyresygdom i slutstadiet (ESRD) med raske frivillige forsøgspersoner (n=6). Der sås følgende geometriske gennemsnit  $AUC_{inf}$  (CV%) for maraviroc: raske frivillige forsøgspersoner (normal nyrefunktion): 1.348,4 ng · time/ml (61 %); alvorligt nedsat nyrefunktion: 4.367,7 ng · time/ml (52 %); ESRD (dosering efter dialyse): 2.677,4 ng · time/ml (40 %) og ESRD (dosering før dialyse): 2.805,5 ng · time/ml (45 %).  $C_{max}$  (CV%) var 335,6 ng/ml (87 %) hos raske frivillige forsøgspersoner (normal nyrefunktion); 801,2 ng/ml (56 %) ved alvorligt nedsat nyrefunktion; 576,7 ng/ml (51 %) ved ESRD (dosering efter dialyse) og 478,5 ng/ml (38 %) ved ESRD (dosering før dialyse). Dialyse havde minimal virkning på koncentrationen hos patienter med ESRD. Koncentrationerne, der blev set hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion og ESRD, lå inden for intervallet set ved en enkelt 300 mg dosis maraviroc til raske frivillige forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Dosisjustering er derfor ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion, der behandles med maraviroc uden samtidig behandling med en potent CYP3A4-hæmmer (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

Desuden sammenlignede studiet farmakokinetikken efter flere doser maraviroc i kombination med saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 gange daglig (en potent CYP3A4-hæmmer) i 7 dage hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance > 50 og ≤ 80 ml/min, n=6) og moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 30 og ≤ 50 ml/min, n=6) med raske frivillige forsøgspersoner (n=6). Patienterne fik 150 mg maraviroc med forskellig frekvens (raske frivillige forsøgspersoner: hver 12. time; let nedsat nyrefunktion: hver 24. time; moderat nedsat nyrefunktion: hver 48. time). Den gennemsnitlige maraviroc-koncentration ( $C_{avg}$ ) over 24 timer var 445,1 ng/ml; 338,3 ng/ml og 223,7 ng/ml for hhv. patienter med normal, let nedsat og moderat nedsat nyrefunktion. Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion var  $C_{avg}$  for maraviroc lav fra 24-48 timer ( $C_{avg}$ : 32,8 ng/ml). Derfor kan doseringsintervaller længere end 24 timer hos patienter med nedsat nyrefunktion medføre for lave koncentrationer mellem 24 og 48 timer efter dosering.

Dosisjustering er nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion, der behandles med maraviroc og potente CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

### *Nedsat leverfunktion*

Maraviroc metaboliseres og elimineres primært i leveren. Et studie sammenlignede farmakokinetikken af en enkeltdosis på 300 mg maraviroc hos patienter med mild (Child-Pugh klasse A, n=8) og moderat (Child-Pugh klasse B, n=8) nedsat leverfunktion og hos raske forsøgspersoner (n=8). Det gennemsnitlige geometriske forhold for  $C_{max}$  og  $AUC_{last}$  var henholdsvis 11 % og 25 % højere for forsøgspersoner med mild nedsat leverfunktion, og henholdsvis 32 % og 46 % højere for forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion. Virkningen af moderat nedsat leverfunktion kan være undervurderet på grund af de begrænsede data fra patienter med nedsat metabolisk kapacitet og højere renal clearance hos disse forsøgspersoner. Resultaterne skal derfor tolkes med forsigtighed. Maravirocs farmakokinetik er ikke undersøgt hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

### Race

Der er ikke observeret relevante forskelle mellem kaukasiere, asiater og sorte forsøgspersoner. Farmakokinetikken i andre racer er ikke undersøgt.



## Køn

Der er ikke observeret relevant forskel i farmakokinetikken.

## Farmakogenomik

Maravirocs farmakokinetik er afhængig af CYP3A5-aktivitet og ekspressionsniveau, som kan blive moduleret ved genetisk variation. Det er påvist, at individer med en funktionel CYP3A5 (CYP3A5\*1 allel) har en reduceret eksponering for maraviroc sammenlignet med personer med defekt CYP3A5-aktivitet (fx CYP3A5\*3, CYP3A5\*6 og CYP3A5\*7). CYP3A5-allelfrekvensen er afhængig af etnicitet: flertallet af kaukasiere (~ 90 %) er dårlige metabolisatorer af CYP3A5-substrater (dvs. personer uden nogen kopi af funktionelle CYP3A5-alleler), mens ca. 40 % af afro-amerikanere og 70 % af subsahariske afrikanere er ekstensive metabolisatorer af CYP3A5-substrater (dvs. individer med to kopier af funktionelle CYP3A5-alleler).

I et fase 1-studie med raske forsøgspersoner havde sorte med en CYP3A5-genotype, der medfører ekstensiv metabolisme af maraviroc (2 CYP3A5\*1-alleler; n = 12), hhv. 37 % og 26 % lavere AUC, når de fik maraviroc 300 mg to gange dagligt, sammenlignet med sorte (n = 11) og kaukasiske (n = 12) forsøgspersoner med en CYP3A5-genotype, der bibringer dårlig metabolisme af maraviroc (ingen CYP3A5\*1-allel). Forskellen i eksponering for maraviroc mellem ekstensive og dårlige metabolisatorer af CYP3A5 blev reduceret, når maraviroc blev anvendt sammen med en stærk CYP3A-hæmmer: ekstensive CYP3A5-metabolisatorer (n = 12) havde en 17 % lavere AUC for maraviroc sammenlignet med dårlige CYP3A5-metabolisatorer (n = 11), når maraviroc 150 mg blev givet én gang dagligt sammen med darunavir/cobicistat (800/150 mg).

Samtlige forsøgspersoner i fase 1-studiet opnåede de  $C_{avg}$ -koncentrationer, der er påvist at være forbundet med nær-maksimal virologisk effektivitet med maraviroc (75 ng/ml) i fase 3-studiet hos behandlingsnaive voksne patienter (MERIT). Trods forskelle i forekomsten af CYP3A5-genotyper mellem racer, anses effekten af CYP3A5-genotype på eksponering for maraviroc ikke at være klinisk signifikant og dosisjustering af maraviroc i henhold til CYP3A5-genotype, race eller etnicitet er ikke nødvendig.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Primær farmakologisk aktivitet (CCR5-receptoraffinitet) er tilstede hos aber (100 % receptorokkupation) og begrænset hos mus, rotter, kaniner og hunde. Hos mus og mennesker, der mangler CCR5-receptorer gennem genetisk udeladelse, blev der ikke rapporteret om signifikante, betydelende bivirkninger.

*In vitro*- og *in vivo*-studier viser, at maraviroc har et potentiale for at øge QT<sub>c</sub>-intervallet ved supratherapeutiske doser uden tegn på arytmier.

Gentagne dosistoksicitetsstudier hos rotter identificerede leveren som primært målorgan for toksicitet (stigning i transaminaser, galdegang-hyperplasi og nekrose).

Maraviroc er undersøgt for karcinogenicitet i dyrestudier af 6 måneders varighed med transgene mus og af 24 måneders varighed med rotter. Hos mus ses ingen statistisk signifikant stigning i hyppigheden af tumorer ved en systemisk eksponering fra 7-39 gange den humane eksponering (ubundet AUC<sub>0-24 timers</sub> måling) ved en dosis på 300 mg 2 gange daglig. Ved administration af maraviroc hos rotter ses thyroideaadenom, der er forbundet med adaptive leverændringer ved en systemisk eksponering, der er 21 gange den forventede humane dosis. Disse fund anses for at have lav relevans for mennesker. I et studie med rotter ved en systemisk eksponering, der er mindst 15 gange den forventede humane dosis, blev der rapporteret kolangiokarcinom (2/60 hanner ved 900 mg/kg) og kolangiom (1/60 hunner ved 500 mg/kg).

Maraviroc er ikke mutagent eller genotoksisk i en række *in vitro*- og *in vivo*-studier, herunder bakteriel revers-mutationstest, kromosomafvigelser i humane lymfocytter og muse-knoglemarv-micronucleus.

Maraviroc forringer ikke parringen eller fertiliteten hos han- eller hunrotter, og det påvirker ikke spermen hos rotter, der er behandlet med doser op til 1.000 mg/kg. Denne dosiseksponering svarer til 39 gange det estimerede frie kliniske AUC med en dosis på 300 mg 2 gange daglig.

Der er udført dyrestudier for embryoets/fostrets udvikling med rotter og kaniner i doser op til 39 og 34 gange det estimerede frie kliniske AUC med en dosis på 300 mg 2 gange daglig. Hos kaniner havde 7 fostre ydre misdannelser ved administration af dosis som var toksisk for moderdyret, og 1 foster havde misdannelse ved en middeldosis på 75 mg/kg.

Der er udført præ- og postnatale udviklingsstudier i rotter i doser op til 27 gange det estimerede frie kliniske AUC ved en dosis på 300 mg 2 gange daglig. Der ses en lille stigning i den motoriske aktivitet i høj-dosis hanrotter ved både fravænning og som voksne, mens der ikke ses påvirkninger hos hunnerne. Andre udviklingsparametre i disse afkom, herunder fertilitet og reproduktionsevne, blev ikke påvirket af administration af maraviroc til moderdyret.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletter

Cellulose, mikrokrySTALLinsk  
Calciumhydrogenphosphat, vandfrit  
Natriumstivelsesglycolat  
Magnesiumstearat

#### Filmovertræk

Polyvinylalkohol  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 3350  
Talcum  
Sojalecithin  
Indigocarmin (E132)

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

5 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

#### Celsentri 25 mg filmovertrukne tabletter

High density polyethylenbeholder (HDPE) med børnesikret polypropylenlåg og med en aluminiumsfolie/polyethylen varmeinduceret forsegling, der indeholder 120 filmovertrukne tabletter.

#### Celsentri 75 mg filmoovertrukne tabletter

High density polyethylenbeholder (HDPE) med børnesikret polypropylenlåg og med en aluminiumsfolie/polyethylen varmeinduceret forseglings, der indeholder 120 filmoovertrukne tabletter.

#### Celsentri 150 mg filmoovertrukne tabletter

High density polyethylenbeholder (HDPE) med børnesikret polypropylenlåg og med en aluminiumsfolie/polyethylen varmeinduceret forseglings, der indeholder 60 filmoovertrukne tabletter.

Polyvinylchlorid (PVC) blister med børnesikret aluminium/polyethylenterephthalat (PET) lågfolie i en karton, der indeholder 30, 60, 90 filmoovertrukne tabletter og en multipakning med 180 (2 pakninger med 90) filmoovertrukne tabletter.

#### Celsentri 300 mg filmoovertrukne tabletter

High density polyethylenbeholder (HDPE) med børnesikret polypropylenlåg og med en aluminiumsfolie/polyethylen varmeinduceret forseglings, der indeholder 60 filmoovertrukne tabletter.

Polyvinylchlorid (PVC) blister børnesikret aluminium/polyethylenterephthalat (PET) lågfolie i en karton, der indeholder 30, 60, 90 filmoovertrukne tabletter og en multipakning med 180 (2 pakninger med 90) filmoovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

Celsentri 25 mg filmoovertrukne tabletter  
EU/1/07/418/011

Celsentri 75 mg filmoovertrukne tabletter  
EU/1/07/418/012

Celsentri 150 mg filmoovertrukne tabletter  
EU/1/07/418/001 (60 tabletter)  
EU/1/07/418/002 (30 tabletter)  
EU/1/07/418/003 (60 tabletter)  
EU/1/07/418/004 (90 tabletter)  
EU/1/07/418/005 (2 x 90 tabletter – multipakning)

Celsentri 300 mg filmoovertrukne tabletter  
EU/1/07/418/006 (60 tabletter)  
EU/1/07/418/007 (30 tabletter)  
EU/1/07/418/008 (60 tabletter)  
EU/1/07/418/009 (90 tabletter)  
EU/1/07/418/010 (2 x 90 tabletter – multipakning)

**9. DATO FOR FØRSTE MAKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. september 2007

Dato for seneste fornyelse: 20. juli 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Celsentri 20 mg/ml oral opløsning

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml oral opløsning indeholder 20 mg maraviroc.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver ml oral opløsning indeholder 1 mg natriumbenzoat (E211).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Oral opløsning.

Klar, farveløs oral opløsning.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Celsentri er, i kombination med andre antiretrovirale lægemidler, indiceret til behandlingserfarne, voksne, unge og børn på 2 år og derover, som vejer mindst 10 kg og er smittet kun med hiv 1-virus med verificeret CCR5-tropisme (se pkt. 4.2 og 5.1).

### **4.2 Dosering og administration**

Behandling skal initieres af en læge med erfaring i behandling af hiv-infektion.

#### Dosering

Før Celsentri anvendes, skal det være bekræftet, at patienterne er smittet kun med hiv 1-virus med verificeret CCR5-tropisme (dvs. CXCR4 eller dual/mixed tropisme må ikke være verificeret). Der skal anvendes en egnet, valideret detektionsmetode på en nylig taget blodprøve. Monogram Trofile-assay blev benyttet i de kliniske studier med Celsentri (se pkt. 4.4 og 5.1). Viral tropisme kan ikke med sikkerhed forudsiges af behandlingsanamnesen eller vurderes på opbevarede blodprøver.

På nuværende tidspunkt er der ikke dokumentation vedrørende genanvendelse af Celsentri til patienter, der i øjeblikket er smittet kun med hiv 1-virus med CCR5-tropisme, men i anamnesen har haft manglende effekt af Celsentri (eller andre CCR5-antagonister) med en CXCR4 eller dual/mixed tropisme. Der er ikke dokumentation vedrørende skift fra et antiretroviralt lægemiddel i en anden klasse til Celsentri hos virologisk supprimerede patienter. Alternative behandlingsmuligheder bør overvejes.

#### *Voksne*

Den anbefalede dosis er 150 mg (med potent CYP3A-hæmmer med eller uden en potent CYP3A-induktor), 300 mg (uden potente CYP3A-hæmmere eller -induktorer) eller 600 mg Celsentri 2 gange daglig (med potent CYP3A-induktor uden en potent CYP3A-hæmmer) afhængig af interaktion med samtidig antiretroviralbehandling og anden medicin (se pkt. 4.5).

*Børn fra 2 år, som vejer mindst 10 kg*

Den anbefalede dosis Celsentri skal baseres på legemsvægt (kg) og må ikke overstige den anbefalede dosis for voksne. Celsentri oral opløsning (20 mg pr. ml) skal ordineres, hvis et barn ikke er i stand til på pålidelig vis at synke Celsentri-tabletterne.

Den anbefalede dosis af Celsentri varierer afhængig af interaktioner med samtidig antiretroviral behandling og anden medicin. Se pkt. 4.5 for den tilsvarende dosis til voksne.

Mange lægemidler har markant indvirkning på eksponering for maraviroc på grund af lægemiddelinteraktioner. Se tabel 2 i pkt. 4.5 inden fastlæggelse af dosis af Celsentri efter vægt, så den tilsvarende voksendosis kan fastlægges præcist. Den tilsvarende pædiatriske dosis kan derefter findes i tabel 1 nedenfor. Kontakt apotekspersonalet for rådgivning, hvis der stadig er tvivl.

**Tabel 1. Anbefalet doseringsregime til børn på 2 år og derover, som vejer mindst 10 kg**

Voksendosis*	Samtidig medicin	Dosis af Celsentri til børn, baseret på vægt			
		10 til mindre end 20 kg	20 til mindre end 30 kg	30 til mindre end 40 kg	mindst 40 kg
150 mg to gange dagligt	Celsentri sammen med produkter, der er potente CYP3A-hæmmere (med eller uden en CYP3A-induktor)	50 mg to gange dagligt	75 mg to gange dagligt	100 mg to gange dagligt	150 mg to gange dagligt
300 mg to gange dagligt	Celsentri sammen med produkter, der ikke er potente CYP3A-hæmmere eller potente CYP3A-induktorer	Der findes ingen data til understøttelse af disse doser		300 mg to gange dagligt	300 mg to gange dagligt
600 mg to gange dagligt	Celsentri sammen med produkter, der er CYP3A-induktorer (uden en potent CYP3A-hæmmer)	Der findes ingen data til understøttelse af disse doser, og Celsentri frarådes til børn, der tager samtidig interagerende lægemidler, som hos voksne ville kræve en dosis på 600 mg to gange dagligt.			

\* Baseret på lægemiddelinteraktioner (se pkt. 4.5)

### Særlige populationer

#### *Ældre*

Der er begrænset erfaring med behandling af patienter > 65 år (se pkt. 5.2). Derfor bør Celsentri gives med forsigtighed til denne patientgruppe.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Hos voksne patienter med kreatininclearance < 80 ml/min, som også får potente CYP3A4-hæmmere, skal doseringen af maraviroc justeres til 150 mg 1 gang daglig (se pkt. 4.4 og 4.5).

Eksempler på lægemidler/regimer med potent CYP3A4-hæmmende aktivitet er:

- ritonavir-boostede proteasehæmmere (undtagen tipranavir/ritonavir),
- cobicistat,
- itraconazol, voriconazol, clarithromycin og telithromycin,
- telaprevir og boceprevir.

Celsentri bør anvendes med forsigtighed hos voksne patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min), som får potente CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.4 og 5.2).

Der findes ingen tilgængelige data til anbefaling af en specifik dosis til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion. Celsentri skal derfor anvendes med forsigtighed til denne population.

#### *Nedsat leverfunktion*

Der er begrænset dokumentation hos voksne patienter med nedsat leverfunktion, og der findes ingen tilgængelige data til anbefaling af en specifik dosis til pædiatriske patienter. Derfor bør Celsentri anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Pædiatriske patienter (børn under 2 år eller som vejer under 10 kg)*

Sikkerhed og virkning af Celsentri hos børn under 2 år eller som vejer under 10 kg er ikke fastlagt (se pkt. 5.2). Der findes ingen tilgængelige data.

#### Administration

Oral anvendelse.

Celsentri kan tages med eller uden føde.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Leversygdom

Maraviroc's sikkerhed og virkning hos patienter med alvorlig underliggende leversygdom er ikke undersøgt specifikt.

Tilfælde af levertoksicitet og leversvigt med allergilignende karakteristika er blevet rapporteret i forbindelse med maraviroc. Derudover er der i studier med behandlingserfarne forsøgspersoner med hiv-infektion set et øget antal leverpåvirkninger med maraviroc, men der var ikke en samlet stigning i ACTG-grad 3-4 anormalitet i leverfunktionsprøverne (se pkt. 4.8). Hos behandlingsnaive patienter var hepatobiliære lidelser ikke almindelige og ligeligt fordelt mellem de forskellige behandlingsgrupper (se pkt. 4.8). Patienter med leverdysfunktion i anamnesen, herunder kronisk aktiv hepatitis, kan have en øget frekvens af leverfunktionsanormaliteter under antiretroviral kombinationsbehandling og bør monitoreres i henhold til gældende standardpraksis.

Seponering af maraviroc skal alvorligt overvejes hos patienter, der viser tegn og symptomer på akut hepatitis, især ved mistænkt lægemiddelrelateret overfølsomhed eller ved stigning i leveraminotransferaser kombineret med udslæt eller systemiske symptomer på mulig overfølsomhed (f.eks. kløende udslæt, eosinofili eller forhøjet IgE).

Der er begrænsede data fra patienter med samtidig hepatitis B- og/eller C-virusinfektion (se pkt. 5.1). Der skal udvises forsigtighed ved behandling af disse patienter. Ved samtidig antiviralbehandling for hepatitis B og/eller C henvises til produktresuméerne for de relevante lægemidler.

På grund af begrænset erfaring hos patienter med nedsat leverfunktion skal maraviroc anvendes med forsigtighed til denne patientpopulation (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### Alvorlige hud- og overfølsomhedsreaktioner

Overfølsomhedsreaktioner, inklusive alvorlige og potentielt livstruende hændelser, er rapporteret hos patienter, der tager maraviroc, i det fleste tilfælde samtidig med andre lægemidler, der er forbundet

med disse reaktioner. Reaktionerne omfatter udslæt, feber og nogle gange organdysfunktion og leversvigt. Seponer omgående maraviroc og andre mistænkte lægemidler, hvis der udvikles tegn eller symptomer på alvorlige hud- eller overfølsomhedsreaktioner. Den kliniske status og relevant blodkemi skal monitoreres og relevant symptomatisk behandling initieres.

### Kardiovaskulær sikkerhed

Der er begrænsede data vedrørende brug af maraviroc hos patienter med alvorlig kardiovaskulær sygdom. Der skal derfor udvises forsigtighed, når disse patienter behandles med maraviroc. I de pivotale studier med behandlingserfarne patienter var tilfælde af koronar hjertesygdom hyppigere hos patienter, der fik maraviroc, end hos patienter, der fik placebo (11 i en opfølgningsperiode på 609 patientår sammenlignet med 0 i en opfølgningsperiode på 111 patientår). Hos behandlingsnaive patienter blev der set samme lave forekomst i maravirocgruppen og kontrolgruppen (efavirenz).

### Ortostatisk hypotension

I studier med raske frivillige forsøgspersoner, der blev behandlet med maraviroc i doser, der var højere end den anbefalede dosis, var der en højere frekvens af symptomatisk ortostatisk hypotension end ved placebo. Der skal udvises forsigtighed, når maraviroc administreres til patienter, der samtidig er i behandling med lægemidler, som sænker blodtrykket. Maraviroc bør også anvendes med forsigtighed hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion og hos patienter med risikofaktorer for ortostatisk hypotension eller med ortostatisk hypotension i anamnesen. Patienter med kardiovaskulær co-morbiditet kan have øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger udløst af ortostatisk hypotension.

### Nedsat nyrefunktion

Der er øget risiko for ortostatisk hypotension hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion, der behandles med potente CYP3A-hæmmere eller boostede proteasehæmmere og maraviroc. Denne risiko skyldes en potentiel stigning i maraviroc-maksimumkoncentrationen, når maraviroc gives sammen med potente CYP3A-hæmmere eller boostede proteasehæmmere hos disse patienter.

### Immunreaktiveringssyndrom

Ved initiering af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Sådanne reaktioner er typisk observeret inden for de første få uger eller måneder efter initiering af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og pneumoni forårsaget af *pneumocystis jiroveci* (tidligere kendt som *pneumocystis carinii*). Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreakivering. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

### Tropisme

Maraviroc bør kun anvendes hos patienter smittet kun med hiv 1-virus med verificeret CCR5-tropisme (dvs. CXCR4 eller dual/mixed tropisme må ikke være verificeret), der er bestemt ved hjælp af en egnet, valideret detektionsmetode (se pkt. 4.1, 4.2 og 5.1). Monogram Trofile-assay blev benyttet i de kliniske studier med maraviroc. Viral tropisme kan ikke forudsiges af behandlingsanamnesen eller vurderes på opbevarede blodprøver.

Ændringer i viral tropisme sker over tid hos hiv 1-smittede patienter. Derfor er det nødvendigt at starte behandling kort tid efter en tropismetest.



Baggrundsresistens over for andre klasser af antiretrovirale lægemidler har vist sig at være den samme hos tidligere ikke påvist CXCR4-tropisme virus hos den lave viralpopulation, som det, der blev fundet i CCR5-tropisme virus.

På baggrund af resultater fra et klinisk studie med behandlingsnaive patienter kan det ikke anbefales at anvende maraviroc til denne patientgruppe (se pkt. 5.1).

#### Dosisjustering

Lægen skal sikre den nødvendige dosisjustering af maraviroc, når det anvendes sammen med potente CYP3A4-hæmmere og/eller -induktorer, da maraviroconcentrationer og den terapeutiske effekt kan påvirkes (se pkt. 4.2 og 4.5). Der henvises desuden til produktresuméerne for de antiretrovirale lægemidler, der anvendes i kombinationen.

#### Osteonekrose

Selvom ætiologien anses for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression og højere Body Mass Index) er det rapporteret om tilfælde af osteonekrose især hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom og/eller hos patienter, som befinder sig i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær, bør rådes til at søge læge.

#### Mulig virkning på immunitet

CCR5-antagonister kan muligvis nedsætte immunresponsen ved visse infektioner. Dette skal tages i betragtning, når der behandles infektioner som f.eks. aktiv tuberkulose og invasive svampeinfektioner. I de pivotale studier var hyppigheden af aids-definerede infektioner den samme for maraviroc og placebo.

#### Hjælpestoffer

Celsentri indeholder 1 mg natriumbenzoat (E211) pr. ml.

Celsentri indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Maraviroc metaboliseres af cytokrom P450 CYP3A4 og CYP3A5. Samtidig anvendelse af maraviroc og lægemidler, der inducerer CYP3A4, kan nedsætte maravirocs koncentration samt nedsætte den terapeutiske effekt af maraviroc. Samtidig anvendelse af maraviroc og lægemidler, der hæmmer CYP3A4, kan øge maravirocs plasmakoncentration. Det er nødvendigt at justere dosis af maraviroc, når maraviroc anvendes samtidigt med potente CYP3A4-hæmmere og/eller -induktorer. Yderligere oplysninger om samtidig anvendelse af andre lægemidler er anført nedenfor (se tabel 2).

Maraviroc er et substrat for transportørerne P-glycoprotein og OATP1B1, men virkningen af disse transportører på eksponeringen for maraviroc er ikke kendt.

Baseret på *in vitro* og kliniske data er potentialet for, at maraviroc påvirker farmakokinetikken af samtidigt administrerede lægemidler, lav. *In vitro* studier har vist, at maraviroc ved klinisk relevante koncentrationer ikke hæmmer OATP1B1, MRP2 eller nogen af de vigtige P450-enzymen (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4). Maraviroc havde ingen klinisk relevant effekt på midazolams farmakokinetik, de orale antikonceptiva ethinylestradiol og levonorgestrel, eller på urin 6 $\beta$ -hydroxycortisol/cortisol-forholdet. Dette tyder på, at der ikke er hæmning eller induktion af CYP3A4 *in vivo*. Ved højere eksponering for maraviroc kan en potentiel hæmning af CYP2D6 ikke udelukkes.

Renal clearance udgør ca. 23 % af den samlede clearance for maraviroc, når maraviroc anvendes uden CYP3A4-hæmmere. *In vitro* studier har vist, at maraviroc ved klinisk relevante koncentrationer ikke hæmmer nogen af de vigtige renale reabsorptionsmekanismer (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 og OCTN2). Derudover viste samtidig administration af maraviroc og tenofovir (substrat for renal elimination) og co-trimoxazol (der indeholder trimethoprim, som er en renal kationtransport-hæmmer), ingen virkning på farmakokinetikken af maraviroc. Desuden viser samtidig anvendelse af maraviroc og lamivudin/zidovudin ingen virkning af maraviroc på farmakokinetikken af lamivudin (primært renalt udskilt) eller af zidovudin (non-P450 metabolisme og renal clearance). Maraviroc hæmmer P-glycoprotein *in vitro* (IC<sub>50</sub> er 183 µM). Maraviroc påvirker dog ikke farmakokinetikken af digoxin signifikant *in vivo*. Det kan ikke udelukkes, at maraviroc kan øge eksponeringen af P-glykoprotein-substratet dabigatranetexilat.

**Tabel 2: Interaktioner og dosisanbefalinger til voksne<sup>a</sup> med andre lægemidler**

Lægemiddel efter terapeutisk område (dosis af Celsentri anvendt i studier)	Virkning på aktivt lægemiddelstof niveauer Geometrisk gennemsnitsændring hvis ikke andet er angivet	Anbefalinger vedrørende samtidig administration hos voksne
<b>ANTIINFEKTIVA</b>		
<b>Antiretrovirale</b>		
<b>Farmakokinetiske fremmere</b>		
Cobicistat	Interaktion er ikke undersøgt.  Cobicistat er en potent CYP3A-hæmmer.	Celsentri-dosis skal nedsættes til 150 mg to gange daglig, når det administreres samtidig med et cobicistat-indeholdende regime.
<b>Nukleosid/Nukleotid revers transkriptasehæmmere (NRTI)</b>		
Lamivudin 150 mg 2 gange daglig (maraviroc 300 mg 2 gange daglig)	Lamivudin AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,13 Lamivudin C <sub>max</sub> : ↔ 1,16 Maraviroc koncentrationer er ikke undersøgt. Der forventes ingen effekt.	Der er ikke set/forventet nogen signifikant interaktion. Celsentri 300 mg 2 gange daglig og NRTI kan anvendes samtidigt uden dosisjustering.
Tenofovir 300 mg 1 gang daglig (maraviroc 300 mg 2 gange daglig)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,03 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↔ 1,03 Tenofovir koncentrationer er ikke undersøgt. Der forventes ingen effekt.	
Zidovudin 300 mg 2 gange daglig (maraviroc 300 mg 2 gange daglig)	Zidovudin AUC <sub>12</sub> : ↔ 0,98 Zidovudin C <sub>max</sub> : ↔ 0,92 Maraviroc koncentrationer er ikke undersøgt. Der forventes ingen effekt.	
<b>Integrasehæmmere</b>		
Elvitegravir/ritonavir 150/100 mg 1 gang daglig (maraviroc 150 mg 2 gange daglig)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,86 (2,33-3,51) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,15 (1,71-2,69) Maraviroc C <sub>12</sub> : ↑ 4,23 (3,47-5,16)  Elvitegravir AUC <sub>24</sub> : ↔ 1,07 (0,96-1,18) Elvitegravir C <sub>max</sub> : ↔ 1,01 (0,89-1,15) Elvitegravir C <sub>24</sub> : ↔ 1,09 (0,95-1,26)	Elvitegravir som monokomponent-lægemiddel er kun indiceret i kombination med visse ritonavir-boostede proteasehæmmere.  Elvitegravir som sådan forventes ikke at påvirke maraviroc eksponering i klinisk relevant

		<p>udstrækning, og den observerede effekt skyldes ritonavir.</p> <p>Derfor skal Celsentri-dosis justeres i henhold til anbefalingerne for samtidig administration med de respektive PI/ritonavir kombinationer (se 'Proteasehæmmere').</p>
--	--	--

Raltegravir 400 mg 2 gange daglig (maraviroc 300 mg 2 gange daglig)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,86 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,79  Raltegravir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,63 Raltegravir C <sub>max</sub> : ↓ 0,67 Raltegravir C <sub>12</sub> : ↓ 0,72	Der er ikke set nogen signifikant interaktion. Celsentri 300 mg 2 gange daglig og raltegravir kan anvendes samtidigt uden dosisjustering.
<b>Non-nukleosid revers transkriptasehæmmere (NNRTI)</b>		
Efavirenz 600 mg 1 gang daglig (maraviroc 100 mg 2 gange daglig)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,55 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,49 Efavirenz koncentrationer er ikke undersøgt. Der forventes ingen effekt.	Celsentri-dosis bør øges til 600 mg 2 gange daglig, når det anvendes samtidigt med efavirenz under fravær af potente CYP3A4-hæmmere. For kombination med efavirenz + proteasehæmmere, se separate anbefalinger nedenfor.
Etravirin 200 mg 2 gange daglig (maraviroc 300 mg 2 gange daglig)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,47 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,40  Etravirin AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,06 Etravirin C <sub>max</sub> : ↔ 1,05 Etravirin C <sub>12</sub> : ↔ 1,08	Etravirin er kun godkendt til brug sammen med boostede proteasehæmmere. For kombination med etravirin + proteasehæmmere, se nedenfor.
Nevirapin 200 mg 2 gange daglig (maraviroc 300 mg enkeltdosis)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ Sammenlignet med historiske kontroller Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ Sammenlignet med historiske kontroller Nevirapin koncentrationer er ikke undersøgt. Der forventes ingen effekt.	Sammenligning af eksponering i historiske kontroller tyder på, at Celsentri 300 mg 2 gange daglig og nevirapin kan anvendes samtidigt uden dosisjustering.
<b>Proteasehæmmere</b>		
Atazanavir 400 mg 1 gang daglig (maraviroc 300 mg 2 gange daglig)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> ↑ 3,57 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,09 Atazanavir-koncentrationer er ikke undersøgt. Der forventes ingen effekt.	Celsentri-dosis bør nedsættes til 150 mg 2 gange daglig, når det anvendes sammen med en proteasehæmmer; undtagen i kombination med tipranavir/ritonavir, hvor Celsentri-dosis bør være 300 mg 2 gange daglig.
Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg 1 gang daglig (maraviroc 300 mg 2 gange daglig)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> ↑ 4,88 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,67 Atazanavir/ritonavir koncentrationer er ikke undersøgt. Der forventes ingen effekt.	
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg 2 gange daglig (maraviroc 300 mg 2 gange daglig)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> ↑ 3,95 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 1,97 Lopinavir/ritonavir koncentrationer er ikke undersøgt. Der forventes ingen effekt.	
Saquinavir/ritonavir 1.000 mg/100 mg 2 gange daglig (maraviroc 100 mg 2 gange daglig)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> ↑ 9,77 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 4,78 Saquinavir/ritonavir koncentrationer er ikke undersøgt. Der forventes ingen effekt.	

Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg 2 gange daglig (maraviroc 150 mg 2 gange daglig)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> ↑ 4,05 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,29 Darunavir og ritonavir koncentrationen var forenelig med historiske data.	
Nelfinavir	Der findes begrænset dokumentation for samtidig administration med nelfinavir. Nelfinavir er en potent CYP3A4-hæmmer der kan forventes at øge maravirocs koncentration.	
Indinavir	Der findes begrænset dokumentation for samtidig administration med indinavir. Indinavir er en potent CYP3A4-hæmmer. Farmakokinetiske populationsanalyser fra fase 3-studier tyder på dosisreduktion af maraviroc, da det giver passende maraviroc-eksponering, hvis det gives samtidig med indinavir.	
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg 2 gange daglig (maraviroc 150 mg 2 gange daglig)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> ↔ 1,02 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↔ 0,86 Tipranavir/ritonavir-koncentrationen var i overensstemmelse med historiske data.	

Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg 2 gange daglig (maraviroc 300 mg 2 gange daglig)	<p>Maraviroc: AUC<sub>12</sub> ↑ 2,49 Maraviroc: C<sub>max</sub> ↑ 1,52 Maraviroc: C<sub>12</sub> ↑ 4,74</p> <p>Amprenavir: AUC<sub>12</sub> ↓ 0,65 Amprenavir: C<sub>max</sub> ↓ 0,66 Amprenavir: C<sub>12</sub> ↓ 0,64</p> <p>Ritonavir AUC<sub>12</sub> ↓ 0,66 Ritonavir C<sub>max</sub> ↓ 0,61 Ritonavir C<sub>12</sub> ↔ 0,86</p>	Samtidig anvendelse frarådes. Signifikant nedsat C <sub>min</sub> er observeret for amprenavir, hvilket kan medføre virologisk svigt hos nogle patienter.
<b>NNRTI + PROTEASEHÆMMERE</b>		
Efavirenz 600 mg 1 gang daglig + lopinavir/ritonavir 400mg/100 mg 2 gange daglig (maraviroc 300 mg 2 gange daglig)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,53 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 1,25 Efavirenz, lopinavir/ritonavir koncentrationer er ikke målt. Der forventes ingen effekt.	Celsentri-dosis bør nedsættes til 150 mg 2 gange daglig, når det anvendes samtidigt med efavirenz og en proteasehæmmer (undtaget tipranavir/ritonavir, hvor dosis bør være 600 mg 2 gange daglig).
Efavirenz 600 mg 1 gang daglig + saquinavir/ritonavir 1.000 mg/100 mg 2 gange daglig (maraviroc 100 mg 2 gange daglig)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 5,00 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,26 Efavirenz, saquinavir/ritonavir koncentrationer er ikke målt. Der forventes ingen effekt.	
Efavirenz og atazanavir/ritonavir eller darunavir/ritonavir	Ikke undersøgt. På baggrund af hæmningsgraden af atazanavir/ritonavir eller darunavir/ritonavir i fravær af efavirenz, forventes en øget eksponering.	Samtidig administration af Celsentri og fosamprenavir/ritonavir kan ikke tilrådes.
Etravirin og darunavir/ritonavir (maraviroc 150 mg 2 gange daglig)	<p>Maraviroc AUC<sub>12</sub>: ↑ 3,10 Maraviroc C<sub>max</sub>: ↑ 1,77</p> <p>Etravirin AUC<sub>12</sub>: ↔ 1,00 Etravirin C<sub>max</sub>: ↔ 1,08 Etravirin C<sub>12</sub>: ↓ 0,81</p> <p>Darunavir AUC<sub>12</sub>: ↓ 0,86 Darunavir C<sub>max</sub>: ↔ 0,96 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>Celsentri-dosis bør nedsættes til 150 mg 2 gange daglig, når det anvendes samtidigt med etravirin og en proteasehæmmer.</p> <p>Samtidig administration af Celsentri og fosamprenavir/ritonavir kan ikke tilrådes.</p>
Etravirin og lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir eller atazanavir/ritonavir	Ikke undersøgt. På baggrund af hæmningsgraden af lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir eller atazanavir/ritonavir i fravær af efavirenz, forventes en øget eksponering.	
<b>ANTIBIOTIKA</b>		

Sulphamethoxazol/trimethoprim 800 mg/160 mg 2 gange daglig (maraviroc 300 mg 2 gange daglig)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,11 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↔ 1,19) Sulphamethoxazol/trimetho-prim koncentrationer er ikke målt. Der forventes ingen effekt.	Celsentri 300 mg 2 gange daglig og sulphamethoxazol/trime- thoprim kan anvendes samtidigt uden dosisjustering.
Rifampicin 600 mg 1 gang daglig (maraviroc 100 mg 2 gange daglig)	Maraviroc AUC: ↓ 0,37 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,34 Rifampicin koncentrationer er ikke målt. Der forventes ingen effekt.	Celsentri-dosis bør øges til 600 mg 2 gange daglig, når det anvendes samtidigt med rifampicin i fravær af en potent CYP3A4-hæmmer. Denne dosisjustering er ikke undersøgt i hiv-patienter. Se også pkt. 4.4.
Rifampicin + efavirenz	Kombination med to induktorer er ikke undersøgt. Der kan være en risiko for suboptimale niveauer med risiko for tab af virologisk respons og resistensudvikling.	Samtidig administration af Celsentri og rifampicin + efavirenz kan ikke tilrådes.
Rifabutin + proteasehæmmer	Ikke undersøgt. Rifabutin anses for at være en svagere induktor end rifampicin. Når rifabutin kombineres med en proteasehæmmer, som er en potent hæmmer af CYP3A4, forventes en netto hæmmende virkning på maraviroc.	Celsentri-dosis bør nedsættes til 150 mg 2 gange daglig, når det anvendes samtidigt med rifabutin og en protease-hæmmer (undtaget tipranavir/ritonavir, hvor dosis bør være 300 mg 2 gange daglig). Se også pkt. 4.4.  Samtidig administration af Celsentri og fosamprenavir/ritonavir kan ikke tilrådes.
Clarithromycin, telithromycin	Ikke undersøgt, men begge stoffer er potente CYP3A4-hæmmere, og de kan forventes at øge maraviroc koncentrationen.	Celsentri-dosis bør nedsættes til 150 mg 2 gange daglig, når det anvendes samtidigt med clarithromycin og telithromycin.
<b>ANTI-KONVULSIVA</b>		
Carbamazepin, phenobarbital, phenytoin	Ikke undersøgt, men dette er potente CYP3A4-induktorer og forventes at reducere koncentrationen af maraviroc.	Dosis af Celsentri bør øges til 600 mg to gange dagligt ved samtidig administration med carbamazepin, phenobarbital eller phenytoin i fravær af en potent CYP3A4-hæmmer.
<b>SVAMPEMIDLER</b>		

Ketoconazol 400 mg 1 gang daglig (maraviroc 100 mg 2 gange daglig)	Maraviroc AUC <sub>tau</sub> : ↑ 5,00 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 3,38 Ketoconazol koncentrationer er ikke målt. Der forventes ingen effekt.	Celsentri-dosis bør nedsættes til 150 mg 2 gange daglig, når det anvendes samtidigt med ketoconazol.
Itraconazol	Ikke undersøgt. Itraconazol er en potent CYP3A4-hæmmer, og den forventes at øge maraviroc-eksponeringen.	Celsentri-dosis bør nedsættes til 150 mg 2 gange daglig, når det anvendes samtidigt med itraconazol.
Fluconazol	Fluconazol anses for at være en moderat CYP3A4-hæmmer. Farmakokinetiske populationsanalyser tyder på at dosisjustering af maraviroc ikke er nødvendig.	Celsentri 300 mg 2 gange daglig bør anvendes med forsigtighed, når det anvendes samtidigt med fluconazol.
<b>ANTIVIRALE</b>		
<b>Anti-HBV</b>		
Pegylet interferon	Pegylet interferon er ikke undersøgt. Der forventes ingen interaktion.	Celsentri 300 mg 2 gange dagligt og pegylet interferon kan anvendes samtidigt uden dosisjustering.
<b>Anti-HCV</b>		
Ribavirin	Ribavirin er ikke undersøgt. Der forventes ingen interaktion.	Celsentri 300 mg 2 gange dagligt og ribavirin kan anvendes samtidigt uden dosisjustering.
<b>MEDICINMISBRUG</b>		
Methadon	Ikke undersøgt. Der forventes ingen interaktion.	Celsentri 300 mg 2 gange daglig og methadon kan anvendes samtidigt uden dosisjustering.
Buprenorphin	Ikke undersøgt. Der forventes ingen interaktion.	Celsentri 300 mg 2 gange daglig og buprenorphin kan anvendes samtidigt uden dosisjustering.
<b>LIPIDSÆNKENDE STOFFER</b>		
Statiner	Ikke undersøgt. Der forventes ingen interaktion.	Celsentri 300 mg 2 gange daglig og statiner kan anvendes samtidigt uden dosisjustering.
<b>ANTIARYTMIKA</b>		



Digoxin 0,25 mg Enkeltdosis (maraviroc 300 mg 2 gange daglig)	Digoxin AUC <sub>t</sub> : ↔ 1,00 Digoxin C <sub>max</sub> : ↔ 1,04 Maraviroc-koncentrationer er ikke målt. Der forventes ingen interaktion.	Celsentri 300 mg 2 gange daglig og digoxin kan anvendes samtidigt uden dosisjustering.  Maravirocs effekt på digoxin ved en dosis på 600 mg 2 gange daglig er ikke undersøgt.
<b>ORALE KONTRACEPTIVA</b>		
Ethinylestradiol 30 mikrogram 1 gang daglig (maraviroc 100 mg 2 gange daglig)	Ethinylestradiol AUC <sub>t</sub> : ↔ 1,00 Ethinylestradiol C <sub>max</sub> : ↔ 0,99 Maraviroc koncentrationer er ikke målt. Der forventes ingen interaktion.	Celsentri 300 mg 2 gange daglig og ethinylestradiol kan anvendes samtidigt uden dosisjustering.
Levonorgestrel 150 mikrogram 1 gang daglig (maraviroc 100 mg 2 gange daglig)	Levonorgestrel AUC <sub>12</sub> : ↔ 0,98 Levonorgestrel C <sub>max</sub> : ↔ 1,01 Maraviroc koncentrationer er ikke målt. Der forventes ingen interaktion.	Celsentri 300 mg 2 gange daglig og levonorgestrel kan anvendes samtidigt uden dosisjustering.
<b>SEDATIVA</b>		
<b>Benzodiazepiner</b>		
Midazolam 7,5 mg enkeltdosis (maraviroc 300 mg 2 gange daglig)	Midazolam AUC: ↔ 1,18 Midazolam C <sub>max</sub> : ↔ 1,21 Maraviroc koncentrationer er ikke undersøgt. Der forventes ingen interaktion.	Celsentri 300 mg 2 gange daglig og midazolam kan anvendes samtidigt uden dosisjustering.
<b>NATURLÆGEMIDLER</b>		
Perikon ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Samtidig anvendelse af maraviroc og perikon forventes at give en substantiel reduktion af maraviroc koncentrationen. Dette kan resultere i suboptimale niveauer af maraviroc og dermed tab i det virologiske respons og mulig resistens over for maraviroc.	Samtidig anvendelse af maraviroc og perikon eller præparater, der indeholder perikon kan ikke tilrådes.

<sup>a</sup> Se tabel 1 for dosisanbefalinger for maraviroc til pædiatriske patienter ved samtidig administration af antiretroviral behandling og andre lægemidler.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Graviditet

Der er begrænset dokumentation fra anvendelse af maraviroc til gravide kvinder. Virkningen af maraviroc på human graviditet er ikke kendt. Dyrestudier viser reproduktionstoksicitet ved høj eksponering. Primær farmakologisk aktivitet (CCR5-receptor-affinitet) var begrænset i de undersøgte arter (se pkt. 5.3). Maraviroc bør kun anvendes under graviditet, hvis den forventede potentielle fordel opvejer den potentielle risiko for fostret.

### Amning

Det er ukendt, om maraviroc udskilles i human mælk. De tilgængelige toksikologiske data hos dyr har vist omfattende udskillelse af maraviroc i mælk. Primær farmakologisk aktivitet (CCR5-receptor-affinitet) var begrænset i de undersøgte arter (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

For at undgå overførsel af hiv til spædbarnet anbefales det, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn.

### Fertilitet

Der foreligger ingen data af maraviroc's påvirkning af menneskets fertilitet. Hos rotter var der ikke nogen bivirkninger på den mandlige- eller kvindelige fertilitet (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Maraviroc kan have en mindre indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal informeres om, at der er rapporteret svimmelhed under behandling med maraviroc. Patientens kliniske status og bivirkningsprofilen for maraviroc bør tages i betragtning ved overvejelse af patientens evne til at føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

##### *Voksne*

Vurderingen af de behandlingsrelaterede bivirkninger bygger på puljede data fra to fase 2b/3-studier med behandlingserfarne voksne patienter (MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2) samt et studie med behandlingsnaive patienter (MERIT). Alle patienter var inficeret med CCR5-tropisme hiv 1 (se pkt. 4.4 og 5.1).

De hyppigst rapporterede bivirkninger, der blev set i fase 2b/3-studierne var kvalme, diarré, træthed og hovedpine. Disse bivirkninger var almindelige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ).

#### Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne er opført efter systemorganklasse og frekvens. Inden for hver gruppe af bivirkninger med samme frekvens, er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige bivirkningerne er. De mest alvorlige er anført først. Frekvenserne er defineret som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Bivirkningerne og laboratorieanomaliteterne, der er anført nedenfor, er ikke justeret med hensyn til eksponering.

**Tabel 3: Bivirkninger observeret i kliniske studier eller efter markedsføring**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Bivirkninger</b>	<b>Frekvens</b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Pneumoni, øsofagal candidiasis	Ikke almindelig
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inklusive cyster og polyper)	Cancer i galdegange, diffust storcellet B-celle lymfom, Hodgkins sygdom, knoglemetastaser, levermetastaser, metastaser i peritoneum, kræft i næsesvælget, øsofagal karcinom	Sjælden
Blod og lymfesystemet	Anæmi	Almindelig
	Pancytopeni, granulocytopeni	Sjælden
Metabolisme og ernæring	Appetitmangel	Almindelig
Psykiske forstyrrelser	Depression, søvnløshed	Almindelig
Nervesystemet	Krampeanfald og krampelidelser	Ikke almindelig
Hjerte	Angina pectoris	Sjælden
Vaskulære sygdomme	Ortostatisk hypotension	Ikke almindelig
Mave-tarmkanalen	Abdominalsmerte, flatulens, kvalme	Almindelig
Lever og galdeveje	Stigning i alaninaminotransferase, stigning i aspartataminotransferase	Almindelig

	Hyperbilirubinæmi, stigning i gamma-glutamyltransferase	Ikke almindelig
	Toksisk hepatitis, leversvigt, levercirrose, forhøjet blod-phosphatase	Sjælden
	Leversvigt med allergilignende karakteristika	Meget sjælden
Hud og subkutane væv	Udslæt	Almindelig
	Stevens-Johnsons syndrom/ toksisk epidermal nekrolyse	Sjælden/ ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myositis, stigning i blod-kreatinkinase	Ikke almindelig
	Muskelatrofi	Sjælden
Nyrer og urinveje	Nyresvigt, proteinuri	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni	Almindelig

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der er rapporteret forsinkede overfølsomhedsreaktioner, typisk inden for 2-6 uger efter behandlingsstart, herunder udslæt, feber, eosinofili og leverreaktioner (se også pkt. 4.4). Hud- og leverreaktioner kan opstå som enkeltstående hændelser eller i kombination.

Hos hiv-inficerede patienter med svær immundefekt, kan der ved initiering af antiretroviral kombinationsbehandling (CART), opstå en inflammatorisk reaktion til asymptomatisk eller residual opportunistisk infektion. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også set; tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret tilfælde af osteonekrose især hos patienter med bekræftede risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langtidsbehandling med antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen af dette er ukendt (se pkt. 4.4).

Der er blevet rapporteret tilfælde af synkope forårsaget af ortostatisk hypotension.

### Laboratorieanomaliteter

Tabel 4 viser hyppigheden  $\geq 1\%$  af grad 3-4 anormaliteter (ACTG-kriterier) baseret på den maksimale grænse i laborativærdier uden hensyn til *baseline*-værdier.

**Tabel 4: Hyppigheden  $\geq 1\%$  af grad 3-4 anormaliteter (ACTG-kriterier) baseret på den maksimale grænse i laborativærdier uden hensyn til *baseline* studier MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2 (puljede analyser op til 48 uger)**

Laboratorieparameter	Grænse	Maraviroc 300 mg 2 gange daglig + OB N=421* (%)	Placebo + OB  N=207* (%)
Lever og galdeveje			
Aspartataminotransferase	> 5,0 x ULN	4,8	2,9
Alaninaminotransferase	> 5,0 x ULN	2,6	3,4
Total bilirubin	> 5,0 x ULN	5,5	5,3
Mave-tarmkanalen			
Amylase	> 2,0 x ULN	5,7	5,8
Lipase	> 2,0 x ULN	4,9	6,3

Blod og lymfesystemet			
Absolut neutrofil	< 750/mm <sup>3</sup>	4,3	1,9

ULN: Den øvre grænseværdi

OB: Optimal baggrundsbehandling

\* Procent baseret på det totale antal patienter evalueret for hver laboratorieparameter

MOTIVATE-studierne blev forlænget ud over 96 uger, med en observationsfase forlænget til 5 år, for at kunne vurdere den langsigtede sikkerhed af maraviroc. De langsigtede sikkerheds-/ valgte endepunkter (*The Long Term Safety/Selected Endpoints (LTS/SE)*) omfattede død, AIDS-definerende hændelser, leversvigt, myokardieinfarkt/ hjerteiskæmi, maligniteter, rabdomyolyse og andre alvorlige infektionshændelser ved behandling med maraviroc. I observationsfasen var forekomsten af disse valgte endepunkter for patienter behandlet med maraviroc i overensstemmelse med den forekomst, der er set på tidligere tidspunkter i studierne.

Hos behandlingsnaive patienter var forekomsten af laboratorieanomaliteter (grad 3 og 4), bestemt ud fra ACTG-kriterier, ens mellem maraviroc- og efavirenz-grupperne.

### Pædiatrisk population

Bivirkningsprofilen hos pædiatriske patienter er baseret på 48 ugers sikkerhedsdata fra studiet A4001031, hvori 103 hiv 1-inficerede, behandlingserfarne patienter i alderen 2 til < 18 år fik maraviroc to gange dagligt med optimeret baggrundsbehandling (OB). Samlet set var sikkerhedsprofilen hos pædiatriske patienter den samme som observeret i kliniske studier med voksne.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

1.200 mg var den højeste dosis, som blev givet i kliniske studier. Den dosisbegrænsende bivirkning var ortostatisk hypotension.

Der er set forlænget QT-interval hos hunde og aber ved plasmakoncentrationer, der er henholdsvis 6 gange og 12 gange højere end dem, der er set hos mennesker ved den maksimalt anbefalede dosis på 300 mg 2 gange daglig. Der er ikke set klinisk signifikant QT-forlængelse sammenlignet med placebo + OB i fase 3-studier, når den anbefalede dosis af maraviroc anvendes. Heller ikke i det specifikke farmakokinetiske studie, hvor maravirocs potentiale til at forlænge QT-intervallet blev vurderet, blev der set klinisk signifikant QT-forlængelse.

### Håndtering

Der er ingen specifik antidot for overdosering med maraviroc. Behandling af overdosering er generelt understøttende foranstaltninger, herunder at holde patienten i rygleje samt omhyggelig vurdering af patientens vitale tegn, blodtryk og EKG.

Hvis nødvendigt bør ikke-absorberet aktivt maraviroc elimineres ved opkastning eller ventrikelskylning. Administration af aktivt kul kan også anvendes til at fjerne ikke-absorberet aktivt stof. Da maraviroc er moderat proteinbundet, kan dialyse med fordel fjerne maraviroc fra kroppen. Yderligere behandling bør være som anbefalet af forgiftningsscentre.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug; andre virale midler. ATC-kode: J05AX09

#### Virkningsmekanisme

Maraviroc tilhører en terapeutisk gruppe, som kaldes CCR5-antagonister. Maraviroc bindes selektivt til human kemokin-receptor CCR5, idet den forhindrer CCR5-tropisme hiv 1 i at komme ind i cellerne.

#### Antiviral aktivitet *in vitro*

*In vitro* har maraviroc ingen aktivitet mod virus, der bruger CXCR4 som deres indtrædende co-receptor (dual-tropisme eller CXCR4-tropisme, der tilsammen benævnes CXCR4-using virus, se nedenfor). Den serum-justerede EC<sub>90</sub>-værdi hos 43 primære hiv 1-kliniske isolater var 0,57 (0,06-10,7) ng/ml uden signifikante ændringer mellem forskellige undersøgte undertyper. Den antivirale aktivitet af maraviroc mod hiv 2 er ikke vurderet. For yderligere information henvises til farmakologiafsnittet i den europæiske offentlige vurderingsrapport (EPAR) for Celsentri på det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) hjemmeside.

I cellekultur var kombinationen af maraviroc og andre antiretrovirale lægemidler ikke antagonistisk med en række NRTI, NNRTI, proteasehæmmere eller hiv-fusionshæmmeren enfuvirtid.

#### Udvikling af viral resistens

Udvikling af viral resistens for maraviroc kan ske via to veje: fremkomst af præ-eksisterende virus, som anvender CXCR4 som deres co-receptor (CXCR4-using virus), eller selektering af virus, der fortsætter med udelukkende at bruge lægemiddelbundet CCR5 (CCR5-tropisme virus).

#### *In vitro*

Hiv 1-varianter med nedsat følsomhed over for maraviroc er udvalgt *in vitro* efter seriepassage af to CCR5-tropisme virus (0 laboriestammer, 2 kliniske isolater). Maraviroc-resistent virus forbliver CCR5-tropisme, og der er ingen konversion fra CCR5-tropisme virus til CXCR4-using virus.

#### *Fænotypisk resistens*

Koncentrationsresponskurver for maraviroc-resistent virus er fænotypisk karakteriseret ved kurver, der ikke når 100 % hæmning ved analyser, når der anvendes fortyndingsserier af maraviroc (< 100 % af den maksimale procent-hæmning (MPI)). Traditionel IC<sub>50</sub>/IC<sub>90</sub> gange ændring er ikke en nyttig parameter til at måle fænotypisk resistens, da disse værdier nogle gange er uændret til trods for signifikant reduceret følsomhed.

#### *Genotypisk resistens*

Mutationer ser ud til at akkumulere i gp120-kappe-glycoprotein (viralt protein som bindes til CCR5 co-receptor). Positionen af disse mutationer er ikke konsistent mellem forskellige isolater. Relevansen af disse mutationer over for maraviroc-følsomhed i andre virus er ikke kendt.

#### *Krydsresistens in vitro*

Hiv 1-kliniske isolater, der er resistente over for NRTI'er, NNRTI'er, PI'er og enfuvirtid var alle følsomme over for maraviroc i cellekulturer. Maraviroc-resistente virus, der opstår *in vitro* forbliver følsomme over for fusionshæmmeren enfuvirtid og PI'en saquinavir.

### In vivo

#### *Behandlingserfarne Voksne Patienter*

I de pivotale studier (MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2) fik 7,6 % af patienterne ændring i tropismeresultatet fra CCR5-tropisme til CXCR4-tropisme eller dual/mixed-tropisme mellem screening og *baseline* (en periode på 4-6 uger).

#### Behandlingssvigt med CXCR4-using virus

Ved behandlingssvigt blev CXCR4-using virus påvist hos ca. 60 % af forsøgspersonerne, som havde behandlingssvigt med maraviroc, sammenlignet med 6 % af forsøgspersonerne, som havde behandlingssvigt i placebo+OB-gruppen. For at undersøge den sandsynlige oprindelse af på-behandling CXCR4-using virus blev en detaljeret klonal-analyse udført på virus hos 20 repræsentative forsøgspersoner (16 forsøgspersoner fra maraviroc-gruppen og 4 forsøgspersoner fra placebo+OB-gruppen). Disse forsøgspersoner havde fået påvist CXCR4-using virus ved behandlingssvigt. Denne analyse tyder på, at CXCR4-using virus opstår fra et præ-eksisterende CXCR4-using reservoir, som ikke blev påvist ved *baseline*, snarere end fra en mutation af CCR5-tropisme virus, som var til stede ved *baseline*. En analyse af tropisme efter behandlingssvigt med maraviroc med CXCR4-using virus hos patienter med CCR5-virus ved *baseline* viste, at viruspopulationen vendte tilbage til CCR5-tropisme hos 33 af de 36 patienter, der havde en opfølgningsperiode på mere end 35 dage.

Baseret på tilgængelige data for tidspunkt for behandlingssvigt med CXCR4-using virus viser resistensmønsteret for andre antiretrovirale lægemidler at være det samme som for CCR5-tropisme populationen ved *baseline*. Ved selektering af behandlingsregimer bør det derfor antages, at virus, som er en del af den hidtil ikke-detekterede del af CXCR4-using populationen (dvs. lav viralpopulation), har samme resistensmønster som CCR5-tropisme population.

#### Behandlingssvigt med CCR5-tropismevirus

##### *Fænotypisk resistens*

Hos patienter med CCR5-tropismevirus på tidspunktet for behandlingssvigt med maraviroc havde 22 ud af 58 patienter virus med reduceret følsomhed over for maraviroc. Hos de resterende 36 patienter, var der ikke bevis på virus med reduceret følsomhed, som blev identificeret ved virologiske analyser med en repræsentativ patientgruppe. Den sidste gruppe havde markører svarende til lav compliance (lave og variable lægemiddelkoncentrationer og ofte en beregnet høj OB-score for residualfølsomhed). Hos de patienter, der kun havde behandlingssvigt med CCR5-tropismevirus, kan maraviroc måske stadig betragtes som aktiv, hvis MPI er  $\geq 95$  % (PhenoSense Entry assay). Residualaktiviteten for virus med MPI-værdier  $< 95$  % er ikke bestemt *in vivo*.

##### *Genotypisk resistens*

Et forholdsvis lille antal individer, der fik maraviroc-holdig behandling, har ikke opnået fænotypisk resistens (dvs. evnen til at anvende lægemiddelbundet CCR5 med MPI  $< 95$  %). Hidtil er der ikke identificeret nogen signaturmutation(er). De gp120-aminosyresubstitutioner, der er identificeret hidtil, er kontekstafhængige og i sagens natur uforudsigelige med hensyn til maraviroc-følsomhed.

#### *Behandlingserfarne Pædiatriske Patienter*

I uge 48-analysen (N=103) blev der påvist non-CCR5-tropismevirus hos 5/23 (22 %) forsøgspersoner ved virologisk svigt. En yderligere forsøgsperson havde CCR5-tropismevirus med reduceret følsomhed over for maraviroc ved virologisk svigt, selvom dette ikke blev opretholdt ved afslutning af behandlingen. Forsøgspersoner med virologisk svigt synes generelt at have lav kompliance over for både maraviroc og de antiretrovirale baggrundselementer i deres regimer. Samlet set var modstandsmekanismerne over for maraviroc, som blev observeret i denne behandlingserfarne pædiatriske population, de samme som blev observeret i den voksne population.

## Kliniske resultater

### Studier med Behandlingserfarne Voksne Patienter inficeret med CCR5-tropismevirus

Den kliniske effekt af maraviroc (i kombination med andre antiretrovirale lægemidler) på plasma-hiv-RNA-koncentrationer og CD4+-celletal er undersøgt i to pivotale, randomiserede, dobbeltblindede, multicenterstudier (MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2, n=1.076) hos patienter inficeret med CCR5-tropisme hiv 1-virus, bestemt ved Monogram Trofile-assay.

De patienter, der kunne indgå i studiet, skulle være behandlet med mindst 3 antiretrovirale lægemiddelklasser [ $\geq 1$  NRTI'er,  $\geq 1$  NNRTI'er,  $\geq 2$  PI'er, og/eller enfurvirtid] eller dokumenteret resistens over for mindst én i hver klasse. Patienterne blev randomiseret i forholdet 2:2:1, således at de enten fik maraviroc 300 mg (dosisækvivalens) 1 gang daglig, 2 gange daglig eller placebo i kombination med en optimal baggrundsbehandling (OB), der omfattede 3 til 6 antiretrovirale lægemidler (undtagen lavdosis ritonavir). OB var valgt ud fra patienternes tidligere behandlingsanamnese og genotypisk og fænotypisk viral resistensbestemmelse ved *baseline*.

**Tabel 5: Demografiske og *baseline* karakteristika hos patienter (puljede data fra studierne MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2)**

<b>Demografiske og <i>baseline</i> karakteristika</b>	<b>Maraviroc 300 mg 2 gange daglig + OB  N=426</b>	<b>Placebo+OB  N=209</b>
Alder (år) (interval, år)	46,3 21-73	45,7 29-72
Køn, mænd	89,7 %	88,5 %
Race (hvide / sorte / andre)	85,2 % / 12 % / 2,8 %	85,2 % / 12,4 % / 2,4 %
Gennemsnit <i>baseline</i> hiv 1-RNA (log <sub>10</sub> kopier/ml)	4,85	4,86
Median <i>baseline</i> CD4+-celletal (celler/mm <sup>3</sup> ) (interval, celler/mm <sup>3</sup> )	166,8 (2,0-820,0)	171,3 (1,0-675,0)
Screening, viralbelastning $\geq$ 100.000 kopier/ml	179 (42,0 %)	84 (40,2 %)
<i>Baseline</i> CD4+-celletal $\leq$ 200 celler/mm <sup>3</sup>	250 (58,7 %)	118 (56,5 %)
Antal patienter (i procent) med GSS-score <sup>1</sup> :		
0	102 (23,9 %)	51 (24,4 %)
1	138 (32,4 %)	53 (25,4 %)
2	80 (18,8 %)	41 (19,6 %)
$\geq 3$	104 (24,4 %)	59 (28,2 %)

<sup>1</sup>Baseret på GeneSeq resistensanalyse

Der er et begrænset antal patienter af anden etnisk oprindelse end kaukasiere inkluderet i de pivotale studier, hvorfor kun begrænsede data er tilgængelige i disse patientpopulationer.

Den gennemsnitlige stigning i CD4+-celletal ved *baseline* hos patienter, som havde manglende effekt af behandlingen og med en ændring i tropismeresultat til dual/mixed tropisme eller CXCR4 var højere i gruppen, der fik maraviroc 300 mg 2 gange daglig + (OB) (+56 celler/mm<sup>3</sup>) end hos de patienter, der havde behandlingssvigt med placebo+OB (+13,8 celler/mm<sup>3</sup>) uanset tropisme.

**Tabel 6: Effekteresultater ved 48 uger (puljede data fra studierne MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2)**

Resultater	Maraviroc 300 mg 2 gange daglig + OB N=426	Placebo+OB  N=209	Forskel <sup>1</sup> (konfidensinterval <sup>2</sup> )
Hiv 1-RNA Middel ændring fra <i>baseline</i> (log kopier/ml)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327; -0,783)
Procentdel af patienter med hiv 1-RNA < 400 kopier/ml	56,1 %	22,5 %	Odds ratio: 4,76 (3,24; 7,00)
Procentdel af patienter med hiv 1-RNA < 50 kopier/ml	45,5 %	16,7 %	Odds ratio: 4,49 (2,96; 6,83)
CD4+-celletal Middel ændring fra <i>baseline</i> (celler/μl)	122,78	59,17	63,13 (44,28; 81,99) <sup>2</sup>

<sup>1</sup>p-værdi < 0,0001

<sup>2</sup> For alle effekt endepunkter var konfidensintervallet 95 %, undtagen for hiv 1-RNA, hvor ændring fra *baseline* var 97,5 %.

I en retrospektiv analyse af MOTIVATE-studierne med en mere følsom analyse til screening for tropisme (*Trofile ES*) var responsraten (< 50 kopier/ml ved uge 48) 48,2 % hos patienter med kun CCR5-tropisk virus påvist ved *baseline* og behandlet med maraviroc + OB (n=328) og 16,3 % hos patienter behandlet med placebo+OB (n=178).

Maraviroc 300 mg 2 gange daglig + OB var bedre end placebo+OB i alle undergrupper af patient-analyser (se tabel 7). Patienter med et meget lavt CD4+-tal ved *baseline* (dvs. < 50 celler/μl) havde et mindre favorabelt resultat. Denne undergruppe havde en høj grad af dårlige prognosemarkører, dvs. udpræget resistens og høj viralbelastning ved *baseline*. Der blev dog påvist en signifikant behandlingsfordel for maraviroc sammenlignet med placebo+OB (se tabel 7).

**Tabel 7: Andel af patienter, som opnåede < 50 kopier/ml ved uge 48 i henhold til undergrupper (puljede studier MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2)**

Undergrupper	Hiv 1-RNA < 50 kopier/ml	
	Maraviroc 300 mg 2gange daglig + OB N=426	Placebo+OB  N=209
Screening hiv 1-RNA (kopier/ml):		
< 100.000	58,4 %	26,0 %
≥ 100.000	34,7 %	9,5 %
<i>Baseline</i> CD4+ (celler/μl):		
< 50	16,5 %	2,6 %
50-100	36,4 %	12,0 %
101-200	56,7 %	21,8 %
201-350	57,8 %	21,0 %
≥ 350	72,9 %	38,5 %
Antal aktive ARV i OB <sup>1</sup> :		
0	32,7 %	2,0 %
1	44,5 %	7,4 %
2	58,2 %	31,7 %
≥ 3	62 %	38,6 %

<sup>1</sup>Baseret på GSS-score.



### Studier med Behandlingserfarne Voksne Patienter inficeret med Non-CCR5-tropismevirus

Studiet A4001029 er et eksplorativt studie med patienter inficeret med dual/mixed eller CXCR4-tropisme hiv 1 med et lignende design som studierne MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2. Anvendelse af maraviroc var ikke forbundet med et signifikant fald i hiv 1 RNA sammenlignet med placebo hos disse forsøgspersoner, og der blev ikke set nogen negativ virkning på CD4+-celletal.

### Studier med Behandlingsnaive Voksne Patienter inficeret med CCR5-tropismevirus

Et randomiseret, dobbeltblindet studie (MERIT) undersøgte maraviroc over for efavirenz, begge i kombination med zidovudin/lamivudin (n=721, 1:1). Efter 48 ugers behandling blev der ikke vist non-inferioritet til efavirenz for endepunkt hiv 1-RNA < 50 kopier/ml (hhv. 65,3 % mod 69,3 %, nedre konfidensgrænse -11,9 %). Flere patienter behandlet med maraviroc seponerede behandlingen pga. manglende effekt (43 mod 15), og blandt patienter med manglende effekt var andelen, der udviklede NRTI-resistens (fortrinsvis lamivudin) højere i maraviroc-armen. Færre patienter seponerede behandlingen med maraviroc pga. bivirkninger (15 mod 49).

### Studier med Voksne Patienter med Samtidig Infektion med Hepatitis B- og/eller C-virus

Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie undersøgte den hepatiske sikkerhed af maraviroc i kombination med andre antiretrovirale lægemidler hos CCR5-tropiske hiv 1-smittede forsøgspersoner med hiv-RNA <50 kopier/ml og samtidig hepatitis C- og/eller hepatitis B-virusinfektion. 70 forsøgspersoner (Child-Pugh klasse A, n=64; Child-Pugh klasse B, n=6) blev randomiseret til maraviroc-gruppen, og 67 forsøgspersoner (Child-Pugh klasse A, n=59; Child-Pugh klasse B, n=8) blev randomiseret til placebogruppen.

Det primære mål var at evaluere forekomsten af ALAT grad 3- og 4-anomaliteter ( $> 5 \times$  den øvre normale grænseværdi, hvis *baseline*-ALAT  $\leq$  den øvre normale grænseværdi; eller  $> 3,5 \times$  *baseline*, hvis *baseline*-ALAT  $>$  den øvre normale grænseværdi) ved uge 48. En forsøgsperson i hver behandlingsarm opfyldte det primære endepunkt ved uge 48 (ved uge 8 for placebo-armen og uge 36 for maraviroc-armen).

### Studier med Behandlingserfarne Pædiatriske Patienter inficeret med CCR5-tropismevirus

Studiet A4001031 er et åbent multicenterstudie med pædiatriske patienter (i alderen 2 år til under 18 år), der er inficeret med CCR5-tropisme hiv 1, bestemt ved Trofile-assay for øget følsomhed. Det var et krav, at forsøgspersonerne havde hiv 1 RNA over 1.000 kopier pr. ml ved screening.

Alle forsøgspersoner (n = 103) fik maraviroc to gange dagligt og OB. Maraviroc-dosering var baseret på legemsoverfladeareal, og doserne blev justeret på baggrund af, om forsøgspersonerne fik potente CYP3A-hæmmere og/eller -induktorer.

Hos pædiatriske patienter med succesrig tropismetest blev der set dual mixed/CXCR4-tropismevirus hos ca. 40 % af screeningsprøverne (8/27, 30 % hos 2-6-årige, 31/81, 38 % hos 6-12-årige og 41/90, 46 % hos 12-18-årige), hvilket understreger vigtigheden af tropismetest også i den pædiatriske population.

Populationen var 52 % kvinder og 69 % sorte med en gennemsnitsalder på 10 år (interval: 2 år til 17 år). Ved baseline var middel plasma hiv 1 RNA 4,3 log<sub>10</sub> kopier/ml (interval 2,4 til 6,2 log<sub>10</sub> kopier pr. ml), middel CD4+-celletal var 551 celler/mm<sup>3</sup> (interval 1 til 1654 celler/mm<sup>3</sup>) og middel CD4+ % var 21 % (interval 0 % til 42 %).

Ved uge 48, hvor manglende data på follow-up, et skift eller seponering betragtes som svigt, opnåede 48 % af forsøgspersonerne, der blev behandlet med maraviroc og OB plasma hiv 1-RNA mindre end 48 kopier/ml og 65 % af forsøgspersonerne opnåede plasma hiv 1-RNA mindre end 400 kopier pr. ml. Middelstigningen i CD4+-celletallet (procent) fra baseline til uge 48 var 247 celler/mm<sup>3</sup> (5 %).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Maravirocs absorption er variabel med multiple toppe. Maravirocs mediane plasmakoncentration nås 2 timer (0,5-4 timer) efter en enkeltdosis på 300 mg kommerciel tablet administreret til raske frivillige forsøgspersoner. Farmakokinetikken af oral maraviroc er ikke dosisproportional over dosisintervallet. Den absolutte biotilgængelighed af en dosis på 100 mg er 23 % og estimeres til 33 % for 300 mg. Maraviroc er et substrat for efflux-transporteren P-glycoprotein.

Samtidig anvendelse af 300 mg-tabletten og et morgenmåltid med højt fedtindhold reducerede maravirocs  $C_{max}$  og AUC med 33 %, og samtidig administration af 75 mg oral opløsning med et morgenmåltid med højt fedtindhold reducerede AUC med 73 % hos voksne raske frivillige forsøgspersoner. Studier med tabletterne påviste en reduceret effekt af fødeindtagelse ved højere doser.

Der var ingen restriktioner med hensyn til fødeindtagelse i studierne med voksne (ved anvendelse af tabletformuleringen) eller i det pædiatriske studie (både ved anvendelse af tabletformuleringen og oral opløsning). Resultaterne indikerede ingen relevante virknings- eller sikkerhedsproblemer i forbindelse med doseringsbetingelser hverken ved indtagelse af føde eller ved faste. Maraviroc tabletter og oral opløsning kan derfor indtages sammen med eller uden føde ved de anbefalede doser hos voksne, unge og børn i alderen 2 år og derover, som vejer mindst 10 kg (se pkt. 4.2).

### Fordeling

Maraviroc bindes til humane plasmaproteiner (ca. 76 %), og udviser moderat affinitet til albumin og alfa-1 glycoproteinsyre. Distributionsvolumen af maraviroc er ca. 194 l.

### Biotransformation

Studier med mennesker og *in vitro*-studier, hvor der anvendes humane levermikrosomer og udtrykte enzymer viste, at maraviroc fortrinsvis metaboliseres af cytochrom P450-systemet til metabolitter, der er essentielt inaktive over for hiv 1. *In vitro*-studier tyder på, at CYP3A4 er et vigtigt enzym for maravirocs metabolisme. *In vitro*-studier tyder også på, at polymorfiske enzymer som CYP2C9, CYP2D6 og CYP2C19 ikke signifikant medvirker til maravirocs metabolisme.

Maraviroc er den væsentlige cirkulerende komponent (ca. 42 % radioaktivitet) efter en enkelt oral dosis på 300 mg. Den mest betydningsfulde cirkulerende metabolit hos mennesker er en sekundær amin (ca. 22 % radioaktivitet), der er dannet ved N-dealkylering. Denne polære metabolit har ingen betydningsfulde farmakologisk aktivitet. Andre metabolitter er produkter af mono-oxidation og er kun mindre komponenter med plasmaradioaktivitet.

### Elimination

Der er udført et massebalance/ekskretionsstudie med en enkeltdosis på 300 mg  $^{14}\text{C}$ -mærket maraviroc. Over 168 timer blev ca. 20 % af det radioaktivt mærkede stof genfundet i urinen, og 76 % blev genfundet i fæces. Maraviroc var den væsentligste komponent i urin (gennemsnit på 8 % dosis) og i fæces (gennemsnit på 25 % dosis). Resten blev udskilt som metabolitter. Efter en intravenøs administration (30 mg) var maravirocs halveringstid 13,2 timer, 22 % af dosis blev udskilt uændret i urinen, total-clearance var 44,0 l/time og renal clearance var 10,17 l/time.

### Særlige patientpopulationer:

#### *Pædiatrisk population*

Intensiv farmakokinetik for maraviroc blev evalueret hos 50 behandlingserfarne, hiv 1-inficerede pædiatriske patienter i alderen 2 til 18 år (vægt fra 10,0 til 57,6 kg) med CCR5-tropisme i

dosisbestemmelsesfasen af det kliniske studie A4001031. Der blev givet doser med føde på intensive farmakokinetiske evalueringsdage, og de blev optimeret til at opnå en gennemsnitlig koncentration over doseringsintervallet ( $C_{avg}$ ) større end 100 ng/ml; ellers blev maraviroc givet med eller uden føde. Den initiale dosis maraviroc blev udmålt ud fra voksendoser under anvendelse af et legemsoverfladeområde (BSA) på 1,73 m<sup>2</sup> til børn og unge i BSA (m<sup>2</sup>)-baserede grupper. Derudover blev dosering baseret på, om forsøgspersonerne fik potente CYP3A-hæmmere (38/50), potente CYP3A-induktorer (2/50) eller andre samtidige lægemidler, som ikke er potente CYP3A-hæmmere eller potente CYP3A-induktorer (10/50) som del af OB. Der blev evalueret sparsom farmakokinetik for alle forsøgspersoner, herunder de yderligere 47 forsøgspersoner, der fik potente CYP3A-hæmmere, som ikke deltog i dosisbestemmelsesfasen. Indvirkningen af potente CYP3A-hæmmere og/eller -induktorer på maravirocs farmakokinetiske parametre hos pædiatriske patienter var den samme, som er observeret hos voksne.

BSA (m<sup>2</sup>)-baserede grupper blev modificeret til vægt-(kg)-baserede grupper for at simplificere dosering og reducere doseringsfejl (se pkt. 4.2). Anvendelse af vægt-(kg)-baserede doser hos behandlingserfarne hiv 1-inficerede pædiatriske patienter resulterer i eksponering for maraviroc, der er magen til den, der observeres hos behandlingserfarne voksne, der får anbefalede doser sammen med anden medicin. Maravirocs farmakokinetik er ikke undersøgt hos børn under 2 år (se pkt. 4.2).

### *Ældre*

Der er udført populationsanalyser af fase 1/2a- og fase 3-studierne (16-65 år), og der er ikke fundet nogen påvirkning, som kan tilskrives alder (se pkt. 4.2).

### *Nedsat nyrefunktion*

Et studie sammenlignede farmakokinetikken af en enkelt 300 mg dosis maraviroc hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min, n=6) og nyresygdom i slutstadiet (ESRD) med raske frivillige forsøgspersoner (n=6). Der sås følgende geometriske gennemsnit  $AUC_{inf}$  (CV%) for maraviroc: raske frivillige forsøgspersoner (normal nyrefunktion): 1.348,4 ng · time/ml (61 %); alvorligt nedsat nyrefunktion: 4.367,7 ng · time/ml (52 %); ESRD (dosering efter dialyse): 2.677,4 ng · time/ml (40 %) og ESRD (dosering før dialyse): 2.805,5 ng · time/ml (45 %).  $C_{max}$  (CV%) var 335,6 ng/ml (87 %) hos raske frivillige forsøgspersoner (normal nyrefunktion); 801,2 ng/ml (56 %) ved alvorligt nedsat nyrefunktion; 576,7 ng/ml (51 %) ved ESRD (dosering efter dialyse) og 478,5 ng/ml (38 %) ved ESRD (dosering før dialyse). Dialyse havde minimal virkning på koncentrationen hos patienter med ESRD. Koncentrationerne, der blev set hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion og ESRD, lå inden for intervallet set ved en enkelt 300 mg dosis maraviroc til raske frivillige forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Dosisjustering er derfor ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion, der behandles med maraviroc uden samtidig behandling med en potent CYP3A4-hæmmer (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

Desuden sammenlignede studiet farmakokinetikken efter flere doser maraviroc i kombination med saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 gange daglig (en potent CYP3A4-hæmmer) i 7 dage hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance > 50 og ≤ 80 ml/min, n=6) og moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 30 og ≤ 50 ml/min, n=6) med raske frivillige forsøgspersoner (n=6). Patienterne fik 150 mg maraviroc med forskellig frekvens (raske frivillige forsøgspersoner: hver 12. time; let nedsat nyrefunktion: hver 24. time; moderat nedsat nyrefunktion: hver 48. time). Den gennemsnitlige maraviroc-koncentration ( $C_{avg}$ ) over 24 timer var 445,1 ng/ml; 338,3 ng/ml og 223,7 ng/ml for hhv. patienter med normal, let nedsat og moderat nedsat nyrefunktion. Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion var  $C_{avg}$  for maraviroc lav fra 24-48 timer ( $C_{avg}$ : 32,8 ng/ml). Derfor kan doseringsintervaller længere end 24 timer hos patienter med nedsat nyrefunktion medføre for lave koncentrationer mellem 24 og 48 timer efter dosering.

Dosisjustering er nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion, der behandles med maraviroc og potente CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

## *Nedsat leverfunktion*

Maraviroc metaboliseres og elimineres primært i leveren. Et studie sammenlignede farmakokinetikken af en enkeltdosis på 300 mg maraviroc hos patienter med mild (Child-Pugh klasse A, n=8) og moderat (Child-Pugh klasse B, n=8) nedsat leverfunktion og hos raske forsøgspersoner (n=8). Det gennemsnitlige geometriske forhold for  $C_{\max}$  og  $AUC_{\text{last}}$  var henholdsvis 11 % og 25 % højere for forsøgspersoner med mild nedsat leverfunktion, og henholdsvis 32 % og 46 % højere for forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion. Virkningen af moderat nedsat leverfunktion kan være undervurderet på grund af de begrænsede data fra patienter med nedsat metabolisk kapacitet og højere renal clearance hos disse forsøgspersoner. Resultaterne skal derfor tolkes med forsigtighed. Maravirocs farmakokinetik er ikke undersøgt hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

## Race

Der er ikke observeret relevante forskelle mellem kauasiere, asiater og sorte forsøgspersoner. Farmakokinetikken i andre racer er ikke undersøgt.

## Køn

Der er ikke observeret relevant forskel i farmakokinetikken.

## Farmakogenomik

Maravirocs farmakokinetik er afhængig af CYP3A5-aktivitet og ekspressionsniveau, som kan blive moduleret ved genetisk variation. Det er påvist, at individer med en funktionel CYP3A5 (CYP3A5\*1 allel) har en reduceret eksponering for maraviroc sammenlignet med personer med defekt CYP3A5-aktivitet (fx CYP3A5\*3, CYP3A5\*6 og CYP3A5\*7). CYP3A5-allelfrekvensen er afhængig af etnicitet: flertallet af kauasiere (~ 90 %) er dårlige metabolisatorer af CYP3A5-substrater (dvs. personer uden nogen kopi af funktionelle CYP3A5-alleler), mens ca. 40 % af afro-amerikanere og 70 % af subsahariske afrikanere er ekstensive metabolisatorer af CYP3A5-substrater (dvs. individer med to kopier af funktionelle CYP3A5-alleler).

I et fase 1-studie med raske forsøgspersoner havde sorte med en CYP3A5-genotype, der medfører ekstensiv metabolisme af maraviroc (2 CYP3A5\*1-alleler; n = 12), hhv. 37 % og 26 % lavere AUC, når de fik maraviroc 300 mg to gange dagligt, sammenlignet med sorte (n = 11) og kauasiske (n = 12) forsøgspersoner med en CYP3A5-genotype, der bibringer dårlig metabolisme af maraviroc (ingen CYP3A5\*1-allel). Forskellen i eksponering for maraviroc mellem ekstensive og dårlige metabolisatorer af CYP3A5 blev reduceret, når maraviroc blev anvendt sammen med en stærk CYP3A-hæmmer: ekstensive CYP3A5-metabolisatorer (n = 12) havde en 17 % lavere AUC for maraviroc sammenlignet med dårlige CYP3A5-metabolisatorer (n = 11), når maraviroc 150 mg blev givet én gang dagligt sammen med darunavir/cobicistat (800/150 mg).

Samtlige forsøgspersoner i fase 1-studiet opnåede de  $C_{\text{avg}}$ -koncentrationer, der er påvist at være forbundet med nær-maksimal virologisk effektivitet med maraviroc (75 ng/ml) i fase 3-studiet hos behandlingsnaive voksne patienter (MERIT). Trods forskelle i forekomsten af CYP3A5-genotyper mellem racer, anses effekten af CYP3A5-genotype på eksponering for maraviroc ikke at være klinisk signifikant og dosisjustering af maraviroc i henhold til CYP3A5-genotype, race eller etnicitet er ikke nødvendig.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Primær farmakologisk aktivitet (CCR5-receptoraffinitet) er tilstede hos aber (100 % receptorokkupation) og begrænset hos mus, rotter, kaniner og hunde. Hos mus og mennesker, der mangler CCR5-receptorer gennem genetisk udeladelse, blev der ikke rapporteret om signifikante, betydningsfulde bivirkninger.

*In vitro*- og *in vivo*-studier viser, at maraviroc har et potentiale for at øge QT<sub>c</sub>-intervallet ved supratherapeutiske doser uden tegn på arytm.

Gentagne dosistoksicitetsstudier hos rotter identificerede leveren som primært målorgan for toksicitet (stigning i transaminaser, galdegang-hyperplasi og nekrose).

Maraviroc er undersøgt for karcinogenicitet i dyrestudier af 6 måneders varighed med transgene mus og af 24 måneders varighed med rotter. Hos mus ses ingen statistisk signifikant stigning i hyppigheden af tumorer ved en systemisk eksponering fra 7-39 gange den humane eksponering (ubundet AUC<sub>0-24 timers</sub> måling) ved en dosis på 300 mg 2 gange daglig. Ved administration af maraviroc hos rotter ses thyroideaadenom, der er forbundet med adaptive leverændringer ved en systemisk eksponering, der er 21 gange den forventede humane dosis. Disse fund anses for at have lav relevans for mennesker. I et studie med rotter ved en systemisk eksponering, der er mindst 15 gange den forventede humane dosis, blev der rapporteret kolangiokarcinom (2/60 hanner ved 900 mg/kg) og kolangiom (1/60 hunner ved 500 mg/kg).

Maraviroc er ikke mutagent eller genotoksisk i en række *in vitro*- og *in vivo*-studier, herunder bakteriel revers-mutationstest, kromosomafvigelse i humane lymfocytter og muse-knoglemarv-micronucleus.

Maraviroc forringer ikke parringen eller fertiliteten hos han- eller hunrotter, og det påvirker ikke spermen hos rotter, der er behandlet med doser op til 1.000 mg/kg. Denne dosiseksponering svarer til 39 gange det estimerede frie kliniske AUC med en dosis på 300 mg 2 gange daglig.

Der er udført dyrestudier for embryoets/fostrets udvikling med rotter og kaniner i doser op til 39 og 34 gange det estimerede frie kliniske AUC med en dosis på 300 mg 2 gange daglig. Hos kaniner havde 7 fostre ydre misdannelser ved administration af dosis som var toksisk for moderdyret, og 1 foster havde misdannelse ved en middeldosis på 75 mg/kg.

Der er udført præ- og postnatale udviklingsstudier i rotter i doser op til 27 gange det estimerede frie kliniske AUC ved en dosis på 300 mg 2 gange daglig. Der ses en lille stigning i den motoriske aktivitet i høj-dosis hanrotter ved både fravæning og som voksne, mens der ikke ses påvirkninger hos hunnerne. Andre udviklingsparametre i disse afkom, herunder fertilitet og reproduktionsevne, blev ikke påvirket af administration af maraviroc til moderdyret.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Citronsyre (vandfri)  
Natriumcitratdihydrat  
Sucralose  
Natriumbenzoat (E211)  
Jordbærsmag  
Renset vand

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

4 år.

Efter anbrud: 60 dage

#### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C. Bortskaffes 60 dage efter anbrud. Angiv den dato, hvorpå den orale opløsning skal bortskaffes, på den beregnede plads på kartonen. Datoen skal anføres så snart flasken er åbnet første gang.

#### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

High density polyethylenflaske (HDPE) med børnesikret lukning indeholdende 230 ml maraviroc 20 mg/ml opløsning. Pakningen indeholder også en termoplastisk elastomeradapter til at trykke ned i flaskehalsen samt en 10 ml oral doseringssprøjte bestående af en polypropylentromle (med ml-graduering) og et polyethylenstempel.

Den orale doseringssprøjte medfølger for præcis opmåling af den ordinerede dosis oral opløsning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/07/418/013

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. september 2007  
Dato for seneste fornyelse: 20. juli 2012

### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A.    FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE  
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.    ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER  
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

*Tabletter*

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Mooswaldallee 1  
79108 Freiburg Im Breisgau  
Tyskland

*Oral opløsning*

Pfizer Service Company  
Hoge Wei 10  
B 1930 Zaventem  
Belgien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovgivning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.



**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Karton til beholder indeholdende 25 mg maraviroc filmovertrukne tabletter

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Celsentri 25 mg filmovertrukne tabletter  
maraviroc

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 25 mg maraviroc.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder sojalecithin: se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

120 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP {MM-ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/07/418/011

**13. BATCHNUMMER**

Lot {nummer}

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

celsentri 25 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

Etiket til beholder – 25 mg filmovertrukne tabletter

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Celsentri 25 mg filmovertrukne tabletter  
maraviroc

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 25 mg maraviroc.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder sojalecithin: se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

120 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP {MM-ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/07/418/011

**13. BATCHNUMMER**

Lot {nummer}

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Karton til beholder indeholdende 75 mg maraviroc filmovertrukne tabletter

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Celsentri 75 mg filmovertrukne tabletter  
maraviroc

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 75 mg maraviroc.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder sojalecithin: se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

120 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP {MM-ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/07/418/012

**13. BATCHNUMMER**

Lot {nummer}

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

celsentri 75 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

Etiket til beholder – 75 mg fillovertrukne tabletter

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Celsentri 75 mg fillovertrukne tabletter  
maraviroc

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver fillovertrukken tablet indeholder 75 mg maraviroc.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder sojalecithin: se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

120 fillovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP {MM-ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/07/418/012

**13. BATCHNUMMER**

Lot {nummer}

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Karton til beholder indeholdende 150 mg maraviroc filmovertrukne tabletter

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Celsentri 150 mg filmovertrukne tabletter  
maraviroc

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg maraviroc.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder sojalecithin: se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP {MM-ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/07/418/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot {nummer}

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

celsentri 150 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

Etiket til beholder – 150 mg filmovertrukne tabletter

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Celsentri 150 mg filmovertrukne tabletter  
maraviroc

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg maraviroc.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder sojalecithin: se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP {MM-ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/07/418/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

celsentri 150 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Karton til beholder indeholdende 300 mg maraviroc filmovertrukne tabletter

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Celsentri 300 mg filmovertrukne tabletter  
maraviroc

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 300 mg maraviroc.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder sojalecithin: se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP {MM-ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/07/418/006

**13. BATCHNUMMER**

Lot {nummer}

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

celsentri 300 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

Etiket til beholder – 300 mg filmovertukne tabletter

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Celsentri 300 mg filmovertukne tabletter  
maraviroc

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertukket tablet indeholder 300 mg maraviroc.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder sojalecithin: se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 filmovertukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP {MM-ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD FRA HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/07/418/006

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

celsentri 300 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Karton for blisterpakning for 150 mg maraviroc filmovertrukne tabletter

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Celsentri 150 mg filmovertrukne tabletter  
maraviroc

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg maraviroc.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder sojalecithin: se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter  
60 filmovertrukne tabletter  
90 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP {MM-ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

celsentri 150 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Karton for blisterpakning for 300 mg maraviroc filmovertrukne tabletter

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Celsentri 300 mg filmovertrukne tabletter  
maraviroc

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 300 mg maraviroc.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder sojalecithin: se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter  
60 filmovertrukne tabletter  
90 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP {MM-ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

celsentri 300 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Ydre etiket til multipakning med 180 (2 pakninger med 90 filmovertrukne tabletter) pakket med gennemsigtig folie – med blue box tekst – 150 mg filmovertrukne tabletter

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Celsentri 150 mg filmovertrukne tabletter  
maraviroc

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg maraviroc.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder sojalecithin: se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 180 (2 pakninger med 90) filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP {MM-ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/07/418/005

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

celsentri 150 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Ydre etiket til multipakning med 180 (2 pakninger med 90 filmovertrukne tabletter) pakket med gennemsigtig folie – med blue box tekst - 300 mg filmovertrukne tabletter

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Celsentri 300 mg filmovertrukne tabletter  
maraviroc

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 300 mg maraviroc.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder sojalecithin: se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 180 (2 pakninger med 90) filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP {MM ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/07/418/010

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

celsentri 300 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

2x karton for blisterpakning der indeholder 150 mg maraviroc filmovertrukne tabletter – uden blue box tekst

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Celsentri 150 mg filmovertrukne tabletter  
maraviroc

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 150 mg maraviroc.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder sojalecithin: se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

90 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning, kan ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP {MM-ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/07/418/005

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

celsentri 150 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

2x karton for blisterpakning der indeholder 300 mg maraviroc filmovertrukne tabletter – uden blue box tekst

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Celsentri 300 mg filmovertrukne tabletter  
maraviroc

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 300 mg maraviroc.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder sojalecithin: se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

90 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning, kan ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP {MM-ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/07/418/010

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

celsentri 300 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

Blister med 10 tabletter med 150 mg maraviroc filmovertrukne tabletter

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Celsentri 150 mg filmovertrukne tabletter  
maraviroc

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ViiV Healthcare (logo)

**3. UDLØBSDATO**

Exp {MM-ÅÅÅÅ}

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

Blister med 10 tabletter med 300 mg maraviroc filmovertrukne tabletter

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Celsentri 300 mg filmovertrukne tabletter  
maraviroc

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ViiV Healthcare (logo)

**3. UDLØBSDATO**

Exp {MM-ÅÅÅÅ}

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Karton til flaske indeholdende 20 mg/ml maraviroc oral opløsning

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Celsentri 20 mg/ml oral opløsning  
maraviroc

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver ml oral opløsning indeholder 20 mg maraviroc

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder natriumbenzoat (E211): se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Flaskens indhold:

230 ml oral opløsning

Pakningen indeholder en oral doseringssprøjte og en flaske adaptor.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP {MM-ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.  
Bortskaffes 60 dage efter anbrud  
Bortskaffes senest:

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/07/418/013

**13. BATCHNUMMER**

Lot {nummer}

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

celsentri 20 mg/ml

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

Etiket til flaske – maraviroc 20 mg/ml oral opløsning

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Celsentri 20 mg/ml oral opløsning  
maraviroc

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver ml oral opløsning indeholder 20 mg maraviroc

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder natriumbenzoat (E211): se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Flaskens indhold:  
230 ml oral opløsning

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP {MM-ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.  
Bortskaffes 60 dage efter anbrud  
Bortskaffes senest:

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/07/418/013

**13. BATCHNUMMER**

Lot {nummer}

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

**Celsentri 25 mg filmoovertrukne tabletter**  
**Celsentri 75 mg filmoovertrukne tabletter**  
**Celsentri 150 mg filmoovertrukne tabletter**  
**Celsentri 300 mg filmoovertrukne tabletter**  
maraviroc

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret denne medicin til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Celsentri
3. Sådan skal du tage Celsentri
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Celsentri indeholder et aktivt stof, der kaldes maraviroc. Maraviroc tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes CCR5-antagonister. Celsentri virker ved at blokere en receptor, der kaldes CCR5, som hiv bruger til at trænge ind i dine blodlegemer og inficere dem.

**Celsentri anvendes til behandling af humant immundefektvirus type-1 (hiv-1-) infektion hos voksne, unge og børn i alderen 2 år og derover, som vejer mindst 10 kg.**

Celsentri skal tages i kombination med anden medicin, der også anvendes mod hiv-infektion. Disse lægemidler kaldes *anti-hiv-medicin* eller *antiretrovirale lægemidler*.

Celsentri, som en del af kombinationsbehandling, nedsætter mængden af virus i kroppen, og holder det på et lavt niveau. Dette hjælper din krop til at øge antallet af CD4-celler i dit blod. CD4-celler er en type hvide blodlegemer, der er vigtige for at hjælpe kroppen med at bekæmpe infektion.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Celsentri

##### Tag ikke Celsentri

- hvis du (eller dit barn, hvis barnet er patienten) er **allergisk** over for maraviroc, jordnødder (peanuts), soja eller et af de øvrige indholdsstoffer i Celsentri (*angivet i punkt 6*).
- ➔ **Spørg lægen**, hvis du tror, at dette gælder for dig eller dit barn.

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager eller giver Celsentri.

Lægen skal tage blodprøver for at kontrollere, om Celsentri er en egnet behandling til dig (eller dit barn, hvis barnet er patienten).

Nogle personer, der tager Celsentri, udvikler alvorlige allergiske reaktioner eller hudreaktioner (*se også "Alvorlige bivirkninger" i punkt 4*).

Inden behandling med Celsentri skal du fortælle det til lægen, hvis du (eller dit barn) har eller tidligere har haft nogle af følgende lidelser:

- **leverproblemer**, herunder kronisk **hepatitis B** eller C. Der er kun et begrænset antal personer med leverproblemer, som har fået Celsentri. Det kan være nødvendigt at følge din leverfunktion nøje (*Se også "Leverproblemer" i punkt 4*).
  - **lavt blodtryk**, herunder svimmelhed, når du står op eller rejser dig op hurtigt, eller hvis du tager medicin for at nedsætte blodtrykket. Dette skyldes et pludseligt fald i blodtrykket. Hvis dette sker, skal du ligge ned, indtil du (eller dit barn) føler dig bedre tilpas. Når du (eller dit barn) rejser dig op, så gør det så langsomt som muligt.
  - **tuberkulose (TB)** eller alvorlige **svampeinfektioner**. Celsentri kan muligvis øge din risiko for at udvikle infektioner.
  - **nyreproblemer**. Dette er specielt vigtigt, hvis du også tager anden medicin (*Se "Brug af anden medicin sammen med Celsentri" senere i punkt 2*).
  - **problemer med hjertet eller kredsløbet**. Det er kun et begrænset antal personer med alvorlige hjerte- eller kredsløbsproblemer, som har fået Celsentri.
- ➔ **Fortæl lægen** før du påbegynder behandlingen, hvis du tror, noget af dette gælder for dig (eller dit barn).

#### **Tilstande, du skal være opmærksom på**

Nogle personer, der tager medicin mod hiv-infektion, udvikler andre tilstande, som kan være alvorlige. Det omfatter:

- symptomer på infektioner og betændelse
- ledsmerter, stivhed og knogleproblemer.

Det er nødvendigt, at du kender vigtige tegn og symptomer, du skal holde øje med, mens du tager Celsentri.

- ➔ **Læs informationen "Andre mulige bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv" i punkt 4 af denne indlægsseddel.**

#### **Ældre**

Celsentri er kun blevet anvendt af et begrænset antal personer på 65 år og derover. Tal med lægen, hvis du tilhører denne aldersgruppe, for at høre, om du kan tage Celsentri.

#### **Børn**

Celsentri er ikke blevet undersøgt hos børn under 2 år eller som vejer under 10 kg. Celsentri anbefales ikke til børn under 2 år eller som vejer under 10 kg.

#### **Brug af anden medicin sammen med Celsentri**

**Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du (eller dit barn) tager anden medicin**, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage and medicin.

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du (eller dit barn) begynder at tage ny medicin under behandling med Celsentri.

Medicin, der indeholder **perikon** (*Hypericum perforatum*) vil sandsynligvis forhindre Celsentri i at virke korrekt. **Du bør ikke tage denne medicin, mens du tager Celsentri.**

Noget medicin kan ændre mængden af Celsentri i kroppen, når den tages samtidig med Celsentri. Dette inkluderer:

- anden medicin til behandling af **hiv-** eller **hepatitis C**-infektion (f.eks. atazanavir, cobicistat, darunavir, efavirenz, etravirin, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, boceprevir, telaprevir)
- **antibiotika** (clarithromycin, telithromycin, rifampicin, rifabutin)
- **medicin mod svampeinfektioner** (ketoconazol, itraconazol, fluconazol)
- **krampestillende medicin** (carbamazepin, phenytoin, phenobarbital).

➔ **Fortæl altid lægen**, hvis du (eller dit barn) tager noget af denne medicin. Dette vil sikre, at lægen udskriver den korrekte dosis Celsentri til dig.

### Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid:

➔ **Tal med lægen** om risici og fordele ved at tage Celsentri.

Amning **anbefales ikke** hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

Det vides ikke, om nogle af indholdsstofferne i Celsentri også kan udskilles i modermælk.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du **drøfte det med lægen hurtigst muligt**.

### Trafik- og arbejdssikkerhed

Celsentri kan gøre dig svimmel.

➔ **Du må ikke føre motorkøretøj, cykle eller betjene værktøj eller maskiner**, medmindre du er sikker på, at du ikke er påvirket.

### Celsentri indeholder sojalecithin og natrium.

Du må ikke bruge Celsentri, hvis du er overfølsom over for jordnødder (peanuts) eller soja.

Celsentri indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

## 3. Sådan skal du tage Celsentri

Tag eller giv altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Lægen vil rådgive dig om, hvorvidt det er bedre at tage Celsentri oral opløsning, hvis du (eller dit barn) ikke er i stand til at synke tabletter.

### Så meget skal du tage

#### Voksne

**Den anbefalede dosis er 150 mg, 300 mg eller 600 mg 2 gange dagligt** afhængigt af, hvilke medicin du tager samtidig. Tag altid den dosis, som lægen har anvist.

#### Patienter med nyreproblemer

Hvis du har nyreproblemer, kan det være, at lægen ændrer din dosis.

➔ **Tal med lægen**, hvis dette gælder for dig.

#### Unge og børn fra 2 år, som vejer mindst 10 kg

Lægen vil bestemme den korrekte dosis Celsentri baseret på vægt og anden medicin, der tages samtidig.



**Celsentri kan tages med eller uden mad.** Celsentri skal tages via munden.

Celsentri skal tages i kombination med anden medicin til behandling af hiv. Se indlægssedlen for denne anden medicin for at se, hvordan den skal tages.

### **Hvis du har taget eller givet for meget Celsentri**

Hvis du ved et uheld har taget eller givet for meget Celsentri:

➔ **Kontakt straks lægen eller nærmeste hospital.**

### **Hvis du har glemt at tage eller give Celsentri**

Hvis du (eller dit barn) har glemt en dosis Celsentri, skal du tage eller give den glemte dosis hurtigst muligt og derefter fortsætte med den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

Hvis det næsten er tid til næste dosis, må du ikke tage eller give den glemte dosis. Vent og tag eller giv næste dosis på det planlagte tidspunkt.

**Du må ikke tage eller give en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.**

### **Hvis du eller dit barn holder op med at tage Celsentri**

Fortsæt med at tage Celsentri, indtil lægen siger fortæller dig, at du skal stoppe.

Det er vigtigt, at du tager din medicin på det rigtige tidspunkt hver dag, da det sikrer, at hiv-infektionen ikke øges i din krop. Medmindre lægen fortæller dig (eller dit barn) at du skal stoppe behandlingen, er det derfor vigtigt at fortsætte med at tage Celsentri korrekt, som beskrevet ovenfor.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af denne medicin.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Tal med lægen, hvis du bemærker noget usædvanligt i din egen eller dit barns helbredstilstand.

### **Alvorlige bivirkninger — søg straks lægehjælp**

#### **Alvorlige allergiske reaktioner eller hudreaktioner**

Nogle personer, der tager Celsentri, udvikler alvorlige og livstruende hudreaktioner og allergiske reaktioner. Det er sjældent og kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer, der tager Celsentri.

Hvis du får nogle af følgende symptomer, mens du tager Celsentri:

- hævelse af ansigt, læber eller tunge
- vejrtrækningsbesvær
- udbredt udslæt på huden
- feber (forhøjet temperatur)
- blærer og afskallende hud, især omkring munden, næsen, øjnene og kønsorganerne.

➔ **Søg straks lægehjælp**, hvis du får disse symptomer. **Stop med at tage Celsentri.**

#### **Leverproblemer**

Dette er sjældent og kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer, som tager Celsentri.

Symptomerne omfatter:

- nedsat appetit
- kvalme eller opkastning
- gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene
- hududslæt eller hudkløe
- udtalt træthed

- ondt i maven eller ømhed i maven
- mørk urin
- døsighed eller forvirring
- feber (forhøjet temperatur).

➔ **Kontakt omgående lægen**, hvis du oplever disse symptomer. **Stop med at tage Celsentri.**

## Andre bivirkninger

### Almindelige bivirkninger

Kan forekomme hos **1 til 10 ud af 100 personer:**

- diarré, kvalme, mavesmerter, luft i maven
- appetitløshed
- hovedpine, problemer med at sove, depression
- udslæt (*se også "Alvorlige allergiske reaktioner eller hudreaktioner" tidligere i punkt 4*)
- følelse af svaghed eller manglende energi, blodmangel (kan ses i blodprøver)
- forhøjede leverenzzymer (kan ses i blodprøver), som kan være tegn på leverproblemer (*se også "Leverproblemer" tidligere i punkt 4*).

### Ikke almindelige bivirkninger

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 100 personer:**

- lungeinfektion
- svampeinfektion i spiserøret
- krampeanfald
- svimmelhed eller følelse af at besvime, når du rejser dig op
- nyresvigt, skummende urin (protein i urinen)
- øget indhold i blodet af et stof, der kaldes CPK (som kan ses i blodprøver), hvilket er et tegn på, at der er betændte eller beskadigede muskler.

### Sjældne bivirkninger

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 1.000 personer:**

- smerter i brystet (pga. nedsat blodomløb til hjertet)
- nedsat muskelstyrke
- nogle former for kræft, herunder kræft i spiserør og galdegange
- nedsat antal blodlegemer (kan ses i blodprøver).

## Andre mulige bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv

Personer, der tager kombinationsbehandling mod hiv, kan få andre bivirkninger.

### Symptomer på infektion og betændelse

Personer med fremskreden hiv-infektion (aids) har et svagt immunsystem og har større sandsynlighed for at udvikle alvorlige infektioner (*opportunistiske infektioner*). Når de begynder behandlingen, bliver immunsystemet stærkere, så kroppen begynder at bekæmpe infektioner.

Der kan udvikles **symptomer på infektion og betændelse**, som skyldes enten:

- gamle, skjulte infektioner, der blusser op igen, når kroppen bekæmper dem.
- immunsystemet angriber sundt kropsvæv (autoimmune sygdomme).

Der kan udvikles **symptomer på autoimmune sygdomme** flere måneder efter, at du begynder at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Symptomerne kan omfatte:

- muskelsvaghed
- svaghed, der starter i hænder og fødder og bevæger sig opad i kroppen
- hjertebanken eller rysten
- hyperaktivitet (overdreven rastløshed og bevægelse).

Hvis du får nogle symptomer på infektion, eller hvis du bemærker nogle af ovennævnte symptomer:

➔ **Fortæl det straks til lægen.** Du må ikke tage anden medicin mod infektionen, uden aftale med lægen.

### **Ledsmerter, stivhed og knogleproblemer**

Nogle personer, der får kombinationsbehandling mod hiv, udvikler en sygdom, der kaldes *osteonekrose*. Med denne sygdom dør dele af knoglevævet på grund af nedsat blodtilførsel til knoglerne.

Det vides ikke, hvor almindelig denne tilstand er. Det er mest sandsynligt, at du udvikler den:

- hvis du har fået kombinationsbehandling i lang tid
- hvis du også tager betændelseshæmmende medicin, kaldet kortikosteroider
- hvis du drikker alkohol
- hvis dit immunsystem er meget svækket
- hvis du er overvægtig.

### **Symptomer, som du skal holde øje med omfatter:**

- stive led
- ømhed og smerter (særligt i hofter, knæ eller skuldre)
- bevægelsesbesvær.

Hvis du bemærker nogle af disse symptomer:

➔ **Fortæl det til lægen.**

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Celsentri efter den udløbsdato, der står på æsken, blisterkortet eller etiketten på beholderen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Celsentri indeholder**

- Aktivt stof: maraviroc. Hver filmovertrukken tablet indeholder enten 25 mg, 75 mg, 150 mg eller 300 mg maraviroc.
- Øvrige indholdsstoffer:

Tabletterne: cellulose, mikrokrySTALLinsk; calciumhydrogenphosphat, vandfrit; natriumstivelsesglycolat; magnesiumstearat.

Filmovertrek: polyvinylalkohol, titandioxid (E171), macrogol 3350, talcum, sojalecithin, indigocarmin (E132).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Celsentri filmovertrukne tabletter er blå og mærket ”MVC 25”, ”MVC 75”, MVC 150” eller ”MVC 300”.

Celsentri 25 mg og 75 mg filmovertrukne tabletter findes i en beholder med 120 tabletter.  
Celsentri 150 mg og 300 mg filmovertrukne tabletter findes i en beholder med 60 tabletter og i blisterpakninger med 30, 60, 90 filmovertrukne tabletter samt i en multipakning med 180 (2 pakninger med 90) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

### **Fremstiller**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Mooswaldallee 1, 79108 Freiburg Im Breisgau, Tyskland.

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +370 80000334

#### **България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: +359 80018205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: +36 80088309

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +356 80065004

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +372 8002640

#### **Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l.  
Tel: + 39 (0)45 7741600

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: +357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +371 80205045

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +40 800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +421 800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Celsentri 20 mg/ml oral opløsning maraviroc

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret denne medicin til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Celsentri
3. Sådan skal du tage Celsentri
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Celsentri indeholder et aktivt stof, der kaldes maraviroc. Maraviroc tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes CCR5-antagonister. Celsentri virker ved at blokere en receptor, der kaldes CCR5, som hiv bruger til at trænge ind i dine blodlegemer og inficere dem.

**Celsentri anvendes til behandling af human immundefekt virus type-1 (hiv 1) hos voksne, unge og børn i alderen 2 år og derover, som vejer mindst 10 kg.**

Celsentri skal tages i kombination med anden medicin, der også anvendes mod hiv-infektion. Disse lægemidler kaldes *anti-hiv-medicin eller antiretrovirale lægemidler*.

Celsentri, som en del af kombinationsbehandling, nedsætter mængden af virus i kroppen, og holder det på et lavt niveau. Dette hjælper din krop til at øge antallet af CD4-celler i dit blod. CD4-celler er en type hvide blodlegemer, der er vigtige for at hjælpe kroppen med at bekæmpe infektion.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Celsentri

##### Tag ikke Celsentri

- hvis du (eller dit barn, hvis barnet er patienten) er **allergisk** over for maraviroc eller et af de øvrige indholdsstoffer i Celsentri (*angivet i punkt 6*).
- ➔ **Spørg lægen**, hvis du tror, at dette gælder for dig eller dit barn.

#### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager eller giver Celsentri.

Lægen skal tage blodprøver for at kontrollere, om Celsentri er en egnet behandling til dig (eller dit barn, hvis barnet er patienten).

Nogle personer, der tager Celsentri, udvikler alvorlige allergiske reaktioner eller hudreaktioner (se også "*Alvorlige bivirkninger*" i punkt 4).

Inden behandling med dette lægemiddel skal du fortælle det til lægen, hvis du (eller dit barn) har eller tidligere har haft nogle af følgende lidelser:

- **leverproblemer**, herunder kronisk **hepatitis B** eller C. Der er kun et begrænset antal personer med leverproblemer, som har fået Celsentri. Det kan være nødvendigt at følge din leverfunktion nøje. (Se også "*Leverproblemer*" i punkt 4).
- **lavt blodtryk**, herunder svimmelhed, når du står på eller rejser dig op hurtig, eller hvis du tager medicin for at nedsætte blodtrykket. Dette skyldes et pludseligt fald i blodtrykket. Hvis dette sker, skal du ligge ned, indtil du (eller dit barn) føler dig bedre tilpas. Når du (eller dit barn) rejser dig op, så gør det så langsomt som muligt.
- **tuberkulose (TB)** eller alvorlige **svampeinfektioner**. Celsentri kan muligvis øge din risiko for udvikling af infektioner.
- **nyreproblemer**. Dette er specielt vigtigt, hvis du også tager andre lægemidler (Se "*Brug af anden medicin sammen med Celsentri*" senere i punkt 2).
- **problemer med hjertet eller kredsløbet**. Det er kun et begrænset antal personer med alvorlige hjerte- eller kredsløbsproblemer, som har fået Celsentri.

➔ **Fortæl lægen** før du påbegynder behandlingen, hvis du tror, at noget af dette gælder for dig (eller dit barn).

#### **Tilstande, du skal være opmærksom på**

Nogle personer, der tager medicin mod hiv-infektion, udvikler andre tilstande, som kan være alvorlige. Det omfatter:

- symptomer på infektioner og betændelse
- ledsmerter, stivhed og knogleproblemer.

Det er nødvendigt, at du kender vigtige tegn og symptomer, du skal holde øje med, mens du tager Celsentri.

➔ **Læs informationen "*Andre mulige bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv*" i punkt 4 af denne indlægsseddel.**

#### **Ældre**

Celsentri er kun blevet anvendt af et begrænset antal personer på 65 år og derover. Tal med lægen, hvis du tilhører denne aldersgruppe, for at høre, om du kan tage Celsentri.

#### **Børn**

Celsentri er ikke blevet undersøgt hos børn under 2 år eller som vejer under 10 kg. Celsentri anbefales ikke til børn under 2 år eller som vejer under 10 kg.

#### **Brug af anden medicin sammen med Celsentri**

**Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du (eller dit barn) tager anden medicin**, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du (eller dit barn) begynder at tage ny medicin under behandling med Celsentri.

Medicin, der indeholder **perikon** (*Hypericum perforatum*) vil sandsynligvis forhindre Celsentri i at virke korrekt. **Du bør ikke tage denne medicin, mens du tager Celsentri.**

Noget medicin kan ændre mængden af Celsentri i kroppen, når de tages samtidig med Celsentri. Dette inkluderer:

- anden medicin til behandling af **hiv-** eller **hepatitis C**-infektion (f.eks. atazanavir, cobicistat, darunavir, efavirenz, etravirin, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, boceprevir, telaprevir)
- **antibiotika** (clarithromycin, telithromycin, rifampicin, rifabutin)
- **medicin mod svampeinfektioner** (ketoconazol, itraconazol, fluconazol)
- **krampestillende medicin** (carbamazepin, phenytoin, phenobarbital).

➔ **Fortæl altid lægen**, hvis du (eller dit barn) tager noget af denne medicin. Dette vil sikre, at lægen udskriver den korrekte dosis Celsentri til dig.

### Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller hvis du planlægger at blive gravid:

➔ **Tal med lægen** om risici og fordele ved at tage Celsentri.

Amning **anbefales ikke** hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

Det vides ikke, om nogle af indholdsstofferne i Celsentri også kan udskilles i modermælk.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du **drøfte det med lægen hurtigst muligt**.

### Trafik- og arbejdsikkerhed

Celsentri kan gøre dig svimmel.

➔ **Du må ikke føre motorkøretøj, cykle eller betjene værktøj eller maskiner**, medmindre du er sikker på, at du ikke er påvirket.

### Celsentri indeholder natriumbenzoat og natrium.

Celsentri lægemiddel indeholder 1 mg natriumbenzoat (E211) pr. ml.

Celsentri indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

## 3. Sådan skal du tage Celsentri

Tag eller giv altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Lægen vil rådgive dig om, hvorvidt det er bedre at tage Celsentri oral opløsning, hvis du (eller dit barn) ikke er i stand til at synke tabletter.

### Så meget skal du tage

#### Voksne

Den anbefalede dosis Celsentri er **150 mg (7,5 ml), 300 mg (15 ml) eller 600 mg (30 ml) 2 gange dagligt**, afhængig af hvilke and medicin, du tager samtidig. Tag altid den dosis, som lægen har anvist.

#### Personer med nyreproblemer

Hvis du har nyreproblemer, kan det være, at lægen ændrer din dosis.

➔ **Tal med lægen**, hvis dette gælder for dig.

#### Unge og børn fra 2 år, som vejer mindst 10 kg

Lægen vil bestemme den korrekte dosis Celsentri baseret på vægt og anden medicin, der tages samtidig.



**Se diagrammet og anvisningerne i slutningen af dette punkt for information om, hvordan man afmåler og tager (eller giver) en dosis medicin.**

**Celsentri kan tages med eller uden mad.** Celsentri skal altid tages via munden.

Celsentri skal tages i kombination med anden medicin til behandling af hiv. Se indlægssedlen for denne anden medicin for at se, hvordan den skal tages.

#### **Hvis du har taget eller givet for meget Celsentri**

Hvis du ved et uheld har taget eller givet for meget Celsentri:

➔ **Kontakt straks lægen eller nærmeste hospital.**

#### **Hvis du har glemt at tage eller give Celsentri**

Hvis du (eller dit barn) har glemt en dosis Celsentri, skal du tage eller give den glemte dosis hurtigst muligt og derefter fortsætte med den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

Hvis det næsten er tid til næste dosis, må du ikke tage eller give den glemte dosis. Vent og tag eller giv næste dosis på det planlagte tidspunkt.

**Du må ikke tage eller give en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.**

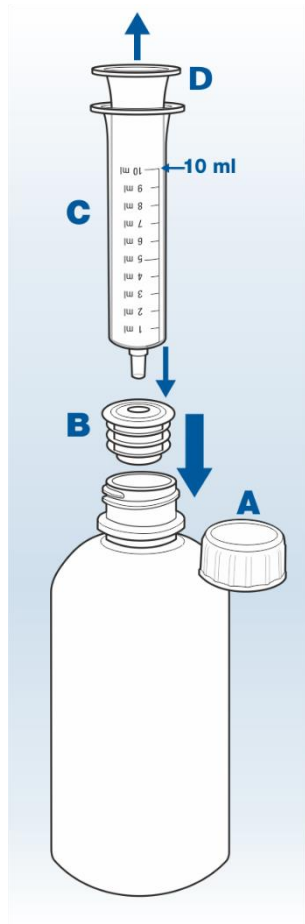
#### **Hvis du eller dit barn holder op med at tage Celsentri**

Fortsæt med at tage Celsentri, indtil lægen siger fortæller dig, at du skal stoppe.

Det er vigtigt, at du tager din medicin på det rigtige tidspunkt hver dag, da det sikrer, at hiv-infektionen ikke øges i din krop. Medmindre lægen fortæller dig (eller dit barn) at du skal stoppe behandlingen, er det derfor vigtigt at fortsætte med at tage Celsentri korrekt, som beskrevet ovenfor.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af denne medicin.

## Sådan afmåler du dosis og tager medicinen



Brug den orale doseringssprøjte, der følger med pakningen, til at afmåle din dosis præcist.

1. **Tag flaskens låg (A) af.** Opbevar det sikkert.
2. Hold godt fat på flasken. **Tryk plastikadapteren (B) ned i flaskens hals**, så den er sat helt i.
3. **Indsæt doseringssprøjten (C)** fast ned i adapteren.
4. Vend flasken med bunden opad.
5. **Træk doseringssprøjten stempel (D) ud**, indtil doseringssprøjten indeholder den første del af den fulde dosis.
6. Vend flasken korrekt igen. **Fjern doseringssprøjten** fra adapteren.
7. **Put doseringssprøjten i din (eller dit barns) mund**, og placér doseringssprøjten mod indersiden af kinden. **Tryk langsomt stemplet ind**, og giv dig (eller dit barn) tid til at synke. Du **må ikke** trykke for hårdt og sprøjte væsken ned i halsen, da det kan medføre, at det kommer galt i halsen.
8. **Gentag trin 3 til 7** på samme måde, indtil hele dosen er taget. Hvis dosen for eksempel er 15 ml, skal du have halvanden doseringssprøjte - fuld af medicin.
9. **Tag doseringssprøjten af og vask den** grundigt i rent vand, når du er færdig med at bruge den. Lad den tørre fuldstændigt, før du bruger den igen.
10. **Luk flasken tæt til** med låget, og lad adapteren blive siddende.

Bortskaf ubrugt oral opløsning 60 dage efter, at flasken først blev åbnet.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Tal med lægen, hvis du bemærker noget usædvanligt i din egen eller dit barns helbredstilstand.

**Alvorlige bivirkninger — søg straks lægehjælp**

**Alvorlige allergiske reaktioner eller hudreaktioner**

Nogle personer, der tager Celsentri, udvikler alvorlige og livstruende hudreaktioner og allergiske reaktioner. Det er sjældent og kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer, der tager Celsentri.

Hvis du får nogle af følgende symptomer, mens du tager Celsentri:

- hævelse af ansigt, læber eller tunge
  - vejrtrækningsbesvær
  - udbredt udslæt på huden
  - feber (forhøjet temperatur)
  - blærer og afskallende hud, især omkring munden, næsen, øjnene og kønsorganerne.
- ➔ **Søg straks lægehjælp**, hvis du får disse symptomer. **Stop med at tage Celsentri.**

### **Leverproblemer**

Dette er sjældent og kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer, som tager Celsentri.

Symptomerne omfatter:

- nedsat appetit
- kvalme eller opkastning
- gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene
- hududslæt eller hudklø
- udtalt træthed
- ondt i maven eller ømhed i maven
- mørk urin
- døsighed eller forvirring
- feber (forhøjet temperatur).

➔ **Kontakt omgående lægen**, hvis du oplever disse symptomer. **Stop med at tage Celsentri.**

### **Andre bivirkninger**

#### **Almindelige bivirkninger**

Kan forekomme hos **1 til 10 ud af 100 personer**:

- diarré, kvalme, mavesmerter, luft i maven
- appetitløshed
- hovedpine, problemer med at sove, depression
- udslæt (*se også "Alvorlige allergiske reaktioner eller hudreaktioner" tidligere i punkt 4*)
- følelse af svaghed eller manglende energi, blodmangel (kan ses i blodprøver)
- forhøjede leverenzymen (kan ses i blodprøver), som kan være tegn på leverproblemer (*se også "Leverproblemer" tidligere i punkt 4*).

#### **Ikke almindelige bivirkninger**

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 100 personer**:

- lungeinfektion
- svampeinfektion i spiserøret
- krampeanfald
- svimmelhed eller følelse af at besvime, når du rejser dig op
- nyresvigt, skummende urin (protein i urinen)
- øget indhold i blodet af et stof, der kaldes CPK (som kan ses i blodprøver), hvilket er et tegn på, at der er betændte eller beskadigede muskler.

#### **Sjældne bivirkninger**

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 1.000 personer**:

- smerter i brystet (pga. nedsat blodomløb til hjertet)
- nedsat muskelstyrke
- nogle former for kræft, herunder kræft i spiserør og galdegange
- nedsat antal blodlegemer (kan ses i blodprøver).

### **Andre mulige bivirkninger ved kombinationsbehandling af hiv**

Personer, der tager kombinationsbehandling mod hiv, kan få andre bivirkninger.

### Symptomer på infektion og betændelse

Personer med fremskreden hiv-infektion (aids) har et svagt immunsystem og har større sandsynlighed for at udvikle alvorlige infektioner (*opportunistiske infektioner*). Når de begynder behandlingen, bliver immunsystemet stærkere, så kroppen begynder at bekæmpe infektioner.

Der kan udvikles **symptomer på infektion og betændelse**, som skyldes enten:

- gamle, skjulte infektioner, der blusser op igen, når kroppen bekæmper dem.
- immunsystemet angriber sundt kropsvæv (autoimmune sygdomme).

Der kan udvikles **symptomer på autoimmune sygdomme** flere måneder efter, at du begynder at tage medicin til behandling af din hiv-infektion.

Symptomerne kan omfatte:

- muskelsvaghed
- svaghed, der starter i hænder og fødder og bevæger sig opad i kroppen
- hjertebanken eller rysten
- hyperaktivitet (overdreven rastløshed og bevægelse).

Hvis du får nogle symptomer på infektion, eller hvis du bemærker nogle af ovennævnte symptomer:

➔ **Fortæl det straks til lægen.** Du må ikke tage anden medicin mod infektionen, uden aftale med lægen.

### Ledsmerter, stivhed og knogleproblemer

Nogle personer, der får kombinationsbehandling mod hiv, udvikler en sygdom, der kaldes *osteonekrose*. Med denne sygdom dør dele af knoglevævet på grund af nedsat blodtilførsel til knoglerne.

Det vides ikke, hvor almindelig denne tilstand er. Det er mest sandsynligt, at du udvikler den:

- hvis du har fået kombinationsbehandling i lang tid
- hvis du også tager betændelseshæmmende medicin, kaldet kortikosteroider
- hvis du drikker alkohol
- hvis dit immunsystem er meget svækket
- hvis du er overvægtig.

### Symptomer, som du skal holde øje med omfatter:

- stive led
- ømhed og smerter (særligt i hofter, knæ eller skuldre)
- bevægelsesbesvær.

Hvis du bemærker nogle af disse symptomer:

➔ Fortæl det til lægen.

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Celsentri efter den udløbsdato, der står på flasken og æskens etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Den orale opløsning skal opbevares ved temperaturer under 30 °C.

Bortskaffes 60 dage efter anbrud. Angiv den dato, hvorpå den orale opløsning skal bortskaffes, på den beregnede plads på æsken. Datoen skal anføres så snart flasken er åbnet første gang

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Celsentri indeholder**

- Aktivt stof: maraviroc. Hver ml opløsning indeholder 20 mg maraviroc.
- Øvrige indholdsstoffer: citronsyre (vandfri), natriumcitratdihydrat, sucralose, natriumbenzoat (E211), jordbærsmag (501440T), rensset vand

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Celsentri oral opløsning leveres i en æske indeholdende en high density polyethylenflaske med børnesikret låg. Opløsningen er farveløs med jordbærsmag. Flasken indeholder 230 ml maraviroc-opløsning (20 mg/ml). Pakningen indeholder en oral doseringssprøjte og en sprøjteadapter, som skal isættes flasken inden brug.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

### **Fremstiller**

Pfizer Service Company, Hoge Wei 10, B 1930 Zaventem, Belgien.

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +370 80000334

#### **България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: +359 80018205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: +36 80088309

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +356 80065004

**Deutschland**

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

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +372 8002640

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l.  
Tel: + 39 (0)45 7741600

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: +357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +371 80205045

**Nederland**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA.  
Tel: + 351 21 094 08 01  
vii.v.fi.pt@vii.vhealthcare.com

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +40 800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +421 800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.