

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CELSENTRI 150 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Eine Filmtablette enthält 150 mg Maraviroc.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Filmtablette mit 150 mg enthält 0,84 mg entölte Phospholipide aus Sojabohnen (Soja-Lecithin).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

Blaue, bikonvexe, ovale Filmtablette mit der Prägung „MVC 150“.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

CELSENTRI ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie vorbehandelter Erwachsener, bei denen ausschließlich CCR5-trope HI-Viren Typ-1 (HIV-1) nachgewiesen wurden (siehe Abschnitt 4.2).

Diese Indikation beruht auf den Verträglichkeits- und Wirksamkeitsdaten von zwei doppelblinden, placebokontrollierten Studien bei vorbehandelten Patienten (siehe Abschnitt 5.1).

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Therapie darf nur von einem Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung von HIV-Infektionen erfahren ist.

#### Dosierung

Vor der Einnahme von CELSENTRI muss durch eine ausreichend validierte und empfindliche Bestimmungsmethode anhand einer frisch entnommenen Blutprobe nachgewiesen werden, dass ausschließlich CCR5-tropes HIV-1 vorliegt und kein CXCR4-tropes oder dual-/gemischt-tropes Virus nachgewiesen wurde. In den klinischen Studien mit CELSENTRI wurde hierfür der Trofile-Test von Monogram verwendet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Andere phänotypische und genotypische Testmethoden werden derzeit geprüft. Aus der Vorbehandlung und durch die Untersuchung zurückgestellter, älterer Blutproben lässt sich der virale Tropismus nicht sicher ableiten.

Es liegen derzeit keine Untersuchungen zur Wiederaufnahme einer Behandlung mit CELSENTRI bei Patienten vor, bei denen derzeit ausschließlich CCR5-tropes HIV-1 nachweisbar ist, in deren Anamnese jedoch ein Therapieversagen unter CELSENTRI (oder anderen CCR5-Antagonisten) auftrat mit Nachweis von CXCR4-tropem oder dual-/gemischt-tropem Virus. Zur Umstellung virologisch supprimierter Patienten von einem Arzneimittel aus einer anderen antiretroviralen Klasse auf CELSENTRI liegen keine Daten vor. Hier sollten alternative Therapieoptionen erwogen werden.

### Erwachsene

Die empfohlene Dosierung von CELSENTRI beträgt 150 mg, 300 mg oder 600 mg zweimal täglich in Abhängigkeit von Interaktionen mit der gleichzeitig angewendeten antiretroviralen Therapie und mit anderen Arzneimitteln (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.5).

### *Ältere Patienten*

Bei Patienten über 65 Jahre liegen nur eingeschränkte Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 5.2). Daher sollte CELSENTRI bei dieser Patientenpopulation mit Vorsicht angewendet werden.

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von <80 ml/min, die auch starke CYP3A4-Hemmer erhalten, sollte das Dosierungsintervall von Maraviroc auf 150 mg einmal täglich angepasst werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Beispiele für Wirkstoffe bzw. Regime mit einer solchen starken CYP3A4-hemmenden Aktivität sind:

- Ritonavir-geboosterte Protease-Inhibitoren (mit Ausnahme von Tipranavir/Ritonavir),
- Cobicistat,
- Itraconazol, Voriconazol, Clarithromycin und Telithromycin,
- Telaprevir und Boceprevir.

CELSENTRI sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung ( $CL_{cr} < 30$  ml/min), die starke CYP3A4-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen nur begrenzte Daten vor. Daher sollte CELSENTRI bei dieser Patientenpopulation mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CELSENTRI bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

### Art der Anwendung

Orale Anwendung.

CELSENTRI kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Erdnüsse oder Soja oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

### Lebererkrankung

Bei Patienten mit ausgeprägten Leberfunktionsstörungen wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Maraviroc nicht speziell untersucht.

Im Zusammenhang mit der Einnahme von Maraviroc wurden Fälle von Hepatotoxizität und Leberversagen berichtet, die Kennzeichen einer Allergie zeigten. Weiterhin wurde unter Maraviroc in Studien an vorbehandelten Personen mit einer HIV-Infektion ein Anstieg der hepatischen

Nebenwirkungen beobachtet, ohne dass es jedoch zu einer generellen Zunahme von Grad-3/4-Leberfunktionsstörungen nach ACTG-Klassifikation gekommen wäre (siehe Abschnitt 4.8). Die bei nicht vorbehandelten Patienten beobachteten hepatobiliären Störungen traten gelegentlich auf und waren gleichmäßig über die Behandlungsgruppen verteilt (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit bereits bestehenden Leberfunktionsstörungen, einschließlich chronisch aktiver Hepatitis, kann die Häufigkeit von Leberfunktionsstörungen unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie zunehmen. Sie müssen entsprechend gängiger Praxis überwacht werden.

Ein Abbruch der Therapie mit Maraviroc muss bei all den Patienten erwogen werden, die Symptome einer akuten Hepatitis entwickeln. Dies gilt besonders dann, wenn eine arzneimittelbedingte Überempfindlichkeitsreaktion vermutet wird oder wenn erhöhte Lebertransaminasen zusammen mit einem Hautausschlag oder anderen systemischen Symptomen einer potenziellen Überempfindlichkeit (z. B. juckender Hautausschlag, Eosinophilie oder erhöhtes IgE) auftreten.

Bei Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virus-Koinfektion liegen nur begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.1). Bei der Behandlung dieser Patienten ist Vorsicht geboten. Beachten Sie bitte im Falle einer begleitenden antiviralen Therapie gegen Hepatitis B und/oder C die entsprechenden Produktinformationen dieser Arzneimittel.

Da nur eingeschränkte Erfahrungen bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen vorliegen, muss Maraviroc bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

#### Schwere Haut- und Hypersensitivitäts-Reaktionen

Bei Patienten, die CELSENTRI einnehmen, wurden Hypersensitivitäts-Reaktionen einschließlich schwerer und potentiell lebensbedrohlicher Ereignisse berichtet. In den meisten Fällen wurde CELSENTRI gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln, für die es einen Zusammenhang mit diesen Reaktionen gibt, eingenommen. Diese Reaktionen umfassen Ausschlag, Fieber und mitunter eine Funktionsstörung von Organen und Lebersversagen. Setzen Sie CELSENTRI und andere verdächtige Mittel sofort ab, wenn sich Anzeichen oder Symptome schwerer Haut- oder Hypersensitivitäts-Reaktionen entwickeln. Der klinische Zustand und relevante Blutwerte sollten beobachtet und eine geeignete symptomatische Therapie eingeleitet werden.

#### Kardiovaskuläre Sicherheit

Zur Anwendung von Maraviroc bei Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen liegen nur begrenzte Daten vor, daher müssen diese Patienten bei einer Behandlung mit Maraviroc besonders sorgfältig überwacht werden. In den Zulassungsstudien bei vorbehandelten Patienten traten kardiovaskuläre Ereignisse bei den mit Maraviroc behandelten Patienten häufiger auf als unter Placebo (11 in 609 Patientenjahren vs. 0 in 111 Patientenjahren). Bei nicht vorbehandelten Patienten traten derartige Ereignisse unter Maraviroc und der Kontrolltherapie (Efavirenz) mit einer vergleichbar niedrigen Häufigkeit auf.

#### Orthostatische Hypotonie

Bei Gabe von Maraviroc im Rahmen von Studien mit gesunden Probanden mit höheren als den empfohlenen Dosen wurden Fälle von symptomatischer, orthostatischer Hypotonie häufiger als unter Placebo beobachtet. Bei Patienten mit einer Begleitmedikation, von der bekannt ist, dass sie den Blutdruck senkt, muss Maraviroc mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion und bei Patienten mit Risikofaktoren für eine orthostatische Hypotonie oder mit einer orthostatischen Hypotonie in der Anamnese muss Maraviroc ebenfalls mit Vorsicht angewendet werden. Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen können einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre, durch orthostatische Hypotonie ausgelöste unerwünschte Ereignisse unterliegen.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, die mit starken CYP3A-Hemmern oder geboosterten Proteaseinhibitoren und Maraviroc behandelt werden, kann es zu einem erhöhten Risiko

für orthostatische Hypotonien kommen. Dies ist auf eine mögliche Erhöhung der Maximalkonzentration von Maraviroc zurückzuführen, wenn Maraviroc bei diesen Patienten zusammen mit starken CYP3A-Hemmern oder geboosterten Proteaseinhibitoren gegeben wird.

#### Immunrekonstitutionssyndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Pathogene entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der CART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und Pneumonien durch *Pneumocystis jiroveci* (früher bekannt als *Pneumocystis carinii*). Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten und, falls notwendig, eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

#### Tropismus

Maraviroc ist als Teil einer antiretroviralen Kombinationstherapie anzuwenden. Maraviroc ist optimalerweise mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln, gegen die das Virus des Patienten empfindlich ist, zu kombinieren (siehe Abschnitt 5.1).

Maraviroc darf nur angewendet werden, wenn über eine ausreichend validierte und empfindliche Testmethode nachgewiesen ist, dass ausschließlich CCR5-tropes HIV-1 vorliegt, und kein CXCR4-tropes oder dual-/gemischt-tropes Virus nachgewiesen wurde (siehe Abschnitte 4.1, 4.2 und 5.1). In den klinischen Studien mit Maraviroc wurde hierfür der Trofile-Test von Monogram verwendet. Andere phänotypische und genotypische Testmethoden werden derzeit geprüft. Aus der Vorbehandlung und durch die Untersuchung älterer Blutproben lässt sich der virale Tropismus nicht ableiten.

Bei Patienten, die mit HIV-1 infiziert sind, verändert sich der virale Tropismus im Laufe der Zeit. Daher ist es notwendig, die Therapie kurz nach einem Tropismus-Test zu beginnen.

Vormals unentdeckte Minoritäten von CXCR4-tropen Viren zeigen im Hintergrund eine vergleichbare Resistenz wie CCR5-trope Viren gegenüber anderen Klassen antiretroviraler Wirkstoffe.

Die Anwendung von Maraviroc bei bisher nicht vorbehandelten Patienten wird nicht empfohlen. Dies basiert auf den Ergebnissen einer klinischen Studie in dieser Population (siehe Abschnitt 5.1).

#### Dosisanpassung

Da die Konzentrationen von Maraviroc und dessen therapeutische Wirkung beeinflusst werden können, muss der Arzt eine geeignete Dosisanpassung von Maraviroc sicherstellen, wenn es zusammen mit CYP3A4-Hemmern und/oder -Induktoren angewendet wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Bitte beachten Sie auch die entsprechenden Fachinformationen der anderen antiretroviralen Arzneimittel, die in der Kombinationstherapie angewendet werden.

#### Osteonekrose

Obwohl man von einer multifaktoriellen Ätiologie (einschließlich Anwendung von Kortikoiden, Alkoholkonsum, ausgeprägte Immunsuppression und erhöhtem Body-Mass-Index) ausgeht, wurden, besonders bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion und/oder langdauernder antiretroviraler Kombinationstherapie (CART), Fälle von Osteonekrose berichtet. Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass sie beim Auftreten von Gelenkbeschwerden oder Schmerzen, bei Gelenksteifigkeit oder Bewegungseinschränkungen ihren Arzt aufsuchen sollen.

#### Mögliche Auswirkungen auf das Immunsystem

CCR5-Antagonisten können möglicherweise die Immunantwort auf bestimmte Infektionen verändern. Dies sollte bei der Behandlung von Infektionen, wie z. B. aktiver Tuberkulose und invasiven Pilzinfektionen berücksichtigt werden. In den Zulassungsstudien war im Behandlungsarm mit Maraviroc und in dem mit Placebo die Häufigkeit von AIDS-definierenden Infektionen vergleichbar.

#### Entölte Phospholipide aus Sojabohnen (Soja-Lecithin)

CELSENTRI enthält entölte Phospholipide aus Sojabohnen (Soja-Lecithin).

Bei Patienten, die auf Erdnüsse oder Soja allergisch sind, darf CELSENTRI nicht angewendet werden.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Maraviroc ist ein Substrat des Cytochroms P450 CYP3A4. Die gleichzeitige Gabe von Maraviroc zusammen mit Arzneimitteln, die CYP3A4 induzieren, kann die Plasmakonzentration von Maraviroc reduzieren und dessen therapeutische Wirkung verringern. Die gleichzeitige Gabe von Maraviroc zusammen mit Arzneimitteln, die CYP3A4 hemmen, kann die Plasmakonzentration von Maraviroc erhöhen. Wenn Maraviroc zusammen mit CYP3A4-Hemmern und/oder CYP3A4-Induktoren gegeben wird, wird eine Dosisanpassung von Maraviroc empfohlen. Weitere Informationen zu gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln folgen weiter unten (siehe Tabelle 1).

Studien an Lebermikrosomen und rekombinanten Enzymsystemen haben gezeigt, dass Maraviroc in klinisch relevanten Konzentrationen keines der bedeutenden P450-Enzyme (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4) hemmt. Maraviroc zeigte keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Midazolam, der oralen Kontrazeptiva Ethinylestradiol und Levonorgestrel oder auf das Verhältnis von 6 $\beta$ -Hydroxykortison/Kortison in der Niere, was auf eine fehlende Hemmung oder Induktion von CYP3A4 *in vivo* hinweist. Bei höheren Maraviroc-Expositionen kann eine mögliche Hemmung von CYP2D6 nicht ausgeschlossen werden. Auf Basis der *In-vitro*-Daten und der klinischen Ergebnisse ist das Potenzial von Maraviroc, die Pharmakokinetik von gleichzeitig gegebenen Arzneimitteln zu beeinflussen, niedrig.

Die renale Clearance beträgt ca. 23 % der Gesamtclearance von Maraviroc, wenn dieses ohne CYP3A4-Hemmer angewendet wird. Da sowohl passive wie auch aktive Prozesse beteiligt sind, besteht die Möglichkeit einer Konkurrenz um die Ausscheidung mit anderen renal eliminierten Wirkstoffen. Die gleichzeitige Anwendung von Maraviroc zusammen mit Tenofovir (Substrat der renalen Elimination) und Co-trimoxazol (enthält Trimethoprim, einen renalen Kationentransport-Hemmer) zeigte jedoch keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Maraviroc. Darüber hinaus zeigte die gleichzeitige Anwendung von Maraviroc zusammen mit Lamivudin/Zidovudin keine Auswirkungen von Maraviroc auf die Pharmakokinetik von Lamivudin (wird hauptsächlich renal eliminiert) oder Zidovudin (Metabolismus nicht über P450, renale Elimination). *In vitro* hemmt Maraviroc das P-Glykoprotein (IC<sub>50</sub> = 183  $\mu$ m). *In vivo* hat Maraviroc jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin. Es ist nicht auszuschließen, dass Maraviroc die Exposition mit Dabigatranetexilat, einem Substrat des P-Glycoproteins, erhöhen kann.

**Tabelle 1: Wechselwirkungen und Dosisempfehlungen mit anderen Arzneimitteln**

Wirkstoffe nach Therapiegebiet geordnet (CELSENTRI-Dosis in der Studie)	Auswirkungen auf den Plasmaspiegel Geometrisches Mittel der Veränderung, wenn keine andere Angabe	Empfehlungen für die gemeinsame Gabe
<b>ANTIINFEKTIVA</b>		
<b>Antiretrovirale Arzneimittel</b>		
<b>Pharmakokinetische Verstärker</b>		
Cobicistat	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht.  Cobicistat ist ein starker CYP3A-Hemmer.	Bei gleichzeitiger Gabe mit einem Cobicistat-enthaltenden Regime sollte die Dosis von CELSENTRI auf 2 x täglich 150 mg reduziert werden.
<b>Nukleosidische/Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)</b>		
Lamivudin 150 mg 2 x tägl. (Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)	Lamivudin AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,13 Lamivudin C <sub>max</sub> : ↔ 1,16 Die Konzentration von Maraviroc wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	Es werden keine signifikanten Wechselwirkungen beobachtet/erwartet. <u>2 x täglich CELSENTRI 300 mg und NRTIs können ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.</u>
Tenofovir 300 mg 1 x tägl. (Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,03 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↔ 1,03 Die Konzentration von Tenofovir wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	
Zidovudin 300 mg 2 x tägl. (Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)	Zidovudin AUC <sub>12</sub> : ↔ 0,98 Zidovudin C <sub>max</sub> : ↔ 0,92 Die Konzentration von Maraviroc wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	
<b>Integraseinhibitoren</b>		
Elvitegravir/Ritonavir 150 mg/100 mg 1 x tägl. (Maraviroc 150 mg 2 x tägl.)	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 ist als Einzelsubstanz nur in Kombination mit bestimmten Ritonavir-geboosterten Protease-Inhibitoren indiziert.  Von Elvitegravir per se wird keine Auswirkung auf die Exposition von Maraviroc in einem klinisch relevanten Ausmaß erwartet; der beobachtete Effekt wird Ritonavir zugesprochen.  Somit sollte die Dosis von CELSENTRI im Einklang mit der Empfehlung für die gleichzeitige Anwendung mit entsprechenden PI/Ritonavir-Kombinationen (siehe „HIV-Protease-Inhibitoren“) angepasst werden.

Raltegravir 400 mg 2 x tägl. (Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)	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	Es werden keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen beobachtet. <u>2 x täglich CELSENTRI 300 mg und Raltegravir können ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.</u>
<b><i>Nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)</i></b>		
Efavirenz 600 mg 1 x tägl. (Maraviroc 100 mg 2 x tägl.)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,55 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,49 Die Konzentration von Efavirenz wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	<u>Bei gleichzeitiger Gabe mit Efavirenz ohne einen Proteaseinhibitor oder andere starke CYP3A4-Hemmer muss die Dosis von CELSENTRI auf 2 x täglich 600 mg erhöht werden. Zur gleichzeitigen Gabe mit Efavirenz mit einem Proteaseinhibitor siehe die Empfehlungen weiter unten.</u>
Etravirin 200 mg 2 x tägl. (Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)	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	<u>Etravirin ist nur zur Anwendung mit geboosterten Proteaseinhibitoren zugelassen. Zur gleichzeitigen Gabe mit Etravirin mit einem Proteaseinhibitor siehe unten.</u>
Nevirapin 200 mg 2 x tägl. (Maraviroc 300 mg Einmalgabe)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ Verglichen mit historischen Kontrollwerten Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ Verglichen mit historischen Kontrollwerten Die Konzentration von Nevirapin wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	Der Vergleich mit historischen Kontrollwerten lässt vermuten, dass <u>2 x täglich CELSENTRI 300 mg und Nevirapin ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden können.</u>
<b><i>Hepatitis-C-Virus-Proteaseinhibitoren</i></b>		
Boceprevir 800 mg 3 x tägl. (Maraviroc 150 mg 2 x tägl.)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> ↑ 3,02 (2,53; 3,59) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 3,33 (2,54; 4,36) Maraviroc C <sub>12</sub> : ↑ 2,78 (2,40-3,23)  Es ist unwahrscheinlich, dass die Konzentrationen von Boceprevir durch die gleichzeitige Gabe von Maraviroc beeinflusst werden (basierend auf historischen Daten und dem Eliminationsweg von Boceprevir).	2 x täglich Maraviroc 150 mg bei gleichzeitiger Gabe mit Boceprevir
Telaprevir 750 mg 3 x tägl. (Maraviroc 150 mg 2 x tägl.)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> ↑ 9,49 (7,94; 11,34) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 7,81 (5,92; 10,32) Maraviroc C <sub>12</sub> : ↑ 10,17 (8,73-11,85)  Es ist unwahrscheinlich, dass die Konzentrationen von Telaprevir durch die gleichzeitige Gabe von	2 x täglich Maraviroc 150 mg bei gleichzeitiger Gabe mit Telaprevir

	Maraviroc beeinflusst werden (basierend auf historischen Daten und dem Eliminationsweg von Telaprevir).	
<b>HIV-Proteaseinhibitoren (PIs)</b>		
Atazanavir 400 mg 1 x tägl. (Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 3,57 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,09 Die Konzentration von Atazanavir wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	<u>Bei gleichzeitiger Gabe mit einem Proteaseinhibitor (außer Tipranavir/Ritonavir: hier beträgt die CELSENTRI-Dosis 300 mg 2 x tägl.) muss die Dosis von CELSENTRI auf 2 x täglich 150 mg verringert werden.</u>
Atazanavir/Ritonavir 300 mg/100 mg 1 x tägl. (Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 4,88 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,67 Die Konzentration von Atazanavir/Ritonavir wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	
Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg 2 x tägl. (Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 3,95 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 1,97 Die Konzentration von Lopinavir/Ritonavir wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	
Saquinavir/Ritonavir 1000 mg/100 mg 2 x tägl. (Maraviroc 100 mg 2 x tägl.)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 9,77 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 4,78 Die Konzentration von Saquinavir/Ritonavir wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	
Darunavir/Ritonavir 600 mg/100 mg 2 x tägl. (Maraviroc 150 mg 2 x tägl.)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 4,05 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,29 Die Konzentrationen von Darunavir und Ritonavir entsprachen historischen Werten.	
Nelfinavir	Zur gleichzeitigen Gabe mit Nelfinavir liegen nur begrenzte Daten vor. Nelfinavir ist ein starker CYP3A4-Hemmer, durch den man eine Erhöhung der Konzentration von Maraviroc erwarten kann.	
Indinavir	Zur gleichzeitigen Gabe mit Indinavir liegen nur begrenzte Daten vor. Indinavir ist ein starker CYP3A4-Hemmer. Populationspharmakokinetische Analysen in Phase-III-Studien lassen vermuten, dass bei gleichzeitiger Gabe mit Indinavir eine Dosisverringerng von Maraviroc notwendig wird, um die gewünschte Maraviroc-Konzentration zu erhalten.	

Tipranavir/Ritonavir 500 mg/200 mg 2 x tägl. (Maraviroc 150 mg 2 x tägl.)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,02 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↔ 0,86 Die Konzentrationen von Tipranavir und Ritonavir entsprachen historischen Werten.	
Fosamprenavir/Ritonavir 700 mg/100 mg 2 x tägl. (Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)	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	<u>Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.</u> Die beobachtete signifikante Abnahme der C <sub>min</sub> -Werte von Amprenavir kann bei Patienten zu einem virologischen Versagen führen.
<b>NNRTI + Proteaseinhibitoren</b>		
Efavirenz 600 mg 1 x tägl. + Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg 2 x tägl. (Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,53 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 1,25 Die Konzentration von Efavirenz, Lopinavir/Ritonavir wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	<u>Bei gleichzeitiger Gabe zusammen mit Efavirenz und einem Proteaseinhibitor muss die Dosierung von CELSENTRI auf 2 x täglich 150 mg verringert werden (außer</u>
Efavirenz 600 mg 1 x tägl.+ Saquinavir/Ritonavir 1000 mg/100 mg 2 x tägl. (Maraviroc 100 mg 2 x tägl.)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 5,00 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,26 Die Konzentration von Efavirenz, Saquinavir/Ritonavir wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	<u>Tipranavir/Ritonavir: hier beträgt die Dosis 2 x täglich 600 mg).</u>  Die gleichzeitige Anwendung von CELSENTRI mit Fosamprenavir/Ritonavir wird nicht empfohlen.
Efavirenz und Atazanavir/Ritonavir oder Darunavir/Ritonavir	Nicht untersucht. Aufgrund der Hemmwirkung von Atazanavir/Ritonavir oder Darunavir/Ritonavir ohne Efavirenz wird eine erhöhte Exposition erwartet.	
Etravirin und Darunavir/Ritonavir (Maraviroc 150 mg 2 x tägl.)	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	<u>Bei gleichzeitiger Gabe zusammen mit Etravirin und einem Proteaseinhibitor muss die Dosierung von CELSENTRI auf 2 x täglich 150 mg verringert werden.</u>  Die gleichzeitige Anwendung von CELSENTRI mit Fosamprenavir/Ritonavir wird nicht empfohlen.

Etravirin und Lopinavir/Ritonavir, Saquinavir/Ritonavir oder Atazanavir/Ritonavir	Nicht untersucht. Aufgrund der Hemmwirkung von Lopinavir/Ritonavir, Saquinavir/Ritonavir oder Atazanavir/Ritonavir ohne Efavirenz wird eine erhöhte Exposition erwartet.	
<b>ANTIBIOTIKA</b>		
Sulfamethoxazol/Trimethoprim 800 mg/160 mg 2 x tägl. (Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,11 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↔ 1,19 Die Konzentration von Sulfamethoxazol/Trimethoprim wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	<u>2 x täglich CELSENTRI 300 mg und Sulfamethoxazol/Trimethoprim können ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.</u>
Rifampicin 600 mg 1 x tägl. (Maraviroc 100 mg 2 x tägl.)	Maraviroc AUC: ↓ 0,37 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,34 Die Konzentration von Rifampicin wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	<u>Bei gleichzeitiger Gabe mit Rifampicin und ohne einen CYP3A4-Hemmer muss die Dosis von CELSENTRI auf 2 x täglich 600 mg erhöht werden.</u> Bei HIV-Patienten wurde diese Dosisanpassung nicht untersucht. Siehe auch Abschnitt 4.4.
Rifampicin und Efavirenz	Eine Kombination mit zwei Induktoren wurde nicht untersucht. Hier besteht möglicherweise das Risiko für suboptimale Konzentrationen mit der Gefahr eines Verlustes der antiviralen Wirkung und der Entwicklung von Resistenzen.	<u>Die gleichzeitige Gabe von CELSENTRI mit Rifampicin und Efavirenz wird nicht empfohlen.</u>
Rifabutin und Proteaseinhibitoren	Nicht untersucht. Rifabutin wird als schwächerer Induktor als Rifampicin angesehen. Wenn Rifabutin mit Proteaseinhibitoren kombiniert wird, die starke CYP3A4-Hemmer sind, wird in der Summe ein hemmender Effekt auf Maraviroc erwartet.	<u>Bei gleichzeitiger Gabe zusammen mit Rifabutin und Proteaseinhibitoren muss die Dosierung von CELSENTRI auf 2 x täglich 150 mg verringert werden (außer Tipranavir/Ritonavir: hier beträgt die Dosis 2 x täglich 300 mg).</u> Siehe auch Abschnitt 4.4.  Die gleichzeitige Anwendung von CELSENTRI mit Fosamprenavir/Ritonavir wird nicht empfohlen.
Clarithromycin Telithromycin	Nicht untersucht, aber beide sind starke CYP3A4-Hemmer, sodass eine Erhöhung der Maraviroc-Konzentration erwartet werden kann.	<u>Bei gleichzeitiger Gabe zusammen mit Clarithromycin und Telithromycin muss die Dosierung von CELSENTRI auf 2 x täglich 150 mg verringert werden.</u>
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
Ketoconazol 400 mg 1 x tägl. (Maraviroc 100 mg 2 x tägl.)	Maraviroc AUC <sub>τ</sub> : ↑ 5,00 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 3,38 Die Konzentration von Ketoconazol wurde nicht untersucht. Es werden keine	<u>Bei gleichzeitiger Gabe zusammen mit Ketoconazol muss die Dosierung von CELSENTRI auf 2 x täglich 150 mg verringert werden.</u>

	Auswirkungen erwartet.	
Itraconazol	Nicht untersucht, aber Itraconazol ist ein starker CYP3A4-Hemmer, sodass eine Erhöhung der Maraviroc-Exposition erwartet werden kann.	<u>Bei gleichzeitiger Gabe zusammen mit Itraconazol muss die Dosierung von CELSENTRI auf 2 x täglich 150 mg verringert werden.</u>
Fluconazol	Fluconazol wird als mäßiger CYP3A4-Hemmer eingestuft. Populationspharmakokinetische Analysen lassen vermuten, dass keine Dosisanpassung von Maraviroc notwendig ist.	<u>In Kombination mit Fluconazol muss CELSENTRI 2 x täglich 300 mg mit Vorsicht angewendet werden.</u>
<b>ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL</b>		
HCV-Virustatika	Pegyliertes Interferon und Ribavirin wurden nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen erwartet.	<u>2 x täglich CELSENTRI 300 mg und pegyliertes Interferon oder Ribavirin können ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.</u>
<b>MEDIKAMENTENMISSBRAUCH</b>		
Methadon	Nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen erwartet.	<u>2 x täglich CELSENTRI 300 mg und Methadon kann ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.</u>
Buprenorphin	Nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen erwartet.	<u>2 x täglich CELSENTRI 300 mg und Buprenorphin kann ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.</u>
<b>LIPIDSENKER</b>		
Statine	Nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen erwartet.	<u>2 x täglich CELSENTRI 300 mg und Statine können ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.</u>
<b>ANTIARRHYTHMIKA</b>		
Digoxin 0,25 mg Einzeldosis (Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)	Digoxin AUC <sub>t</sub> : ↔ 1,00 Digoxin C <sub>max</sub> : ↔ 1,04 Die Konzentration von Maraviroc wurde nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen erwartet.	<u>2 x täglich CELSENTRI 300 mg und Digoxin können ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.</u>  <u>Der Einfluss von Maraviroc auf Digoxin in einer Dosis von zweimal täglich 600 mg wurde nicht untersucht.</u>
<b>ORALE KONTRAZEPTIVA</b>		
Ethinylestradiol 30 mcg 1 x tägl. (Maraviroc 100 mg 2 x tägl.)	Ethinylestradiol AUC <sub>t</sub> : ↔ 1,00 Ethinylestradiol C <sub>max</sub> : ↔ 0,99 Die Konzentration von Maraviroc wurde nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen erwartet.	<u>2 x täglich CELSENTRI 300 mg und Ethinylestradiol kann ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.</u>
Levonorgestrel 150 mcg 1 x tägl. (Maraviroc 100 mg 2 x tägl.)	Levonorgestrel AUC <sub>12</sub> : ↔ 0,98 Levonorgestrel C <sub>max</sub> : ↔ 1,01 Die Konzentration von Maraviroc wurde nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen erwartet.	<u>2 x täglich CELSENTRI 300 mg und Levonorgestrel kann ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.</u>

<b>SEDATIVA</b>		
<b>Benzodiazepine</b>		
Midazolam 7,5 mg Einmalgabe (Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)	Midazolam AUC: ↔ 1,18 Midazolam C <sub>max</sub> : ↔ 1,21 Die Konzentration von Maraviroc wurde nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen erwartet.	<u>2 x täglich CELSENTRI 300 mg und Midazolam kann ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.</u>
<b>PHYTOPHARMAKA</b>		
Johanniskraut (Hypericum perforatum)	Bei gleichzeitiger Gabe von Maraviroc und Johanniskraut wird ein deutlicher Abfall der Maraviroc-Konzentration erwartet. Dies führt zu suboptimalen Konzentrationen von Maraviroc, was zu einem Verlust der antiviralen Wirksamkeit und einer möglichen Resistenzbildung führen kann.	<u>Die gleichzeitige Anwendung von Maraviroc und Johanniskraut oder Produkten, die Johanniskraut enthalten, wird nicht empfohlen.</u>

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten bei schwangeren Frauen vor. Studien an Ratten und Kaninchen zeigten eine Reproduktionstoxizität bei hohen Konzentrationen. Die primäre pharmakologische Wirkung (CCR5-Rezeptor-Affinität) war bei diesen Arten eingeschränkt (siehe Abschnitt 5.3). Während der Schwangerschaft darf Maraviroc nur dann angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

##### Stillzeit

Studien an laktierenden Ratten zeigten, dass Maraviroc zu einem großen Teil in die Rattenmilch übergeht. Die primäre pharmakologische Wirkung (CCR5-Rezeptor-Affinität) war bei dieser Art eingeschränkt. Es ist nicht bekannt, ob Maraviroc auch in die Muttermilch des Menschen übergeht.

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Mütter ihre Kinder unter keinen Umständen stillen, um eine Übertragung von HIV zu vermeiden.

##### Fertilität

Bisher liegen keine Daten über den Einfluss von Maraviroc auf die Fertilität des Menschen vor. Bei Ratten traten keine unerwünschten Wirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität auf (siehe Abschnitt 5.3).

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Maraviroc kann Schwindel verursachen. Die Patienten müssen angewiesen werden, dass sie beim Auftreten von Schwindelgefühl möglicherweise gefährliche Aktivitäten wie Auto fahren oder das Bedienen von Maschinen unterlassen müssen.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von Maraviroc basiert auf 1.374 Patienten mit einer HIV-1-Infektion, die mindestens eine Dosis Maraviroc im Rahmen von klinischen Studien der Phase IIb/III erhielten. Dabei erhielten 426 vorbehandelte und 360 nicht vorbehandelte Patienten die vorgeschriebene Dosis von 300 mg zweimal täglich und weitere 588 vor- und nicht vorbehandelte Patienten 300 mg einmal täglich. Die Erfassung der behandlungsbedingten Nebenwirkungen erfolgte kombiniert für die beiden Phase-IIb/III-Studien bei vorbehandelten erwachsenen Patienten (MOTIVATE-1 und MOTIVATE-2) und die eine Studie bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten (MERIT) mit einer CCR5-tropen HIV-1-Infektion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die in den Phase-IIb/III-Studien mit der vorgeschriebenen Dosierung am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Übelkeit, Durchfall, Erschöpfung und Kopfschmerzen. Diese Nebenwirkungen waren häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ). Die Häufigkeit, mit der diese Ereignisse berichtet wurden, war, ebenso wie die nebenwirkungsbedingte Abbruchrate in Phase-IIb/III-Studien unter Maraviroc, vergleichbar mit der unter der Vergleichssubstanz.

### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Organsystemen und Häufigkeiten aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die nachfolgenden Nebenwirkungen und Laborwertveränderungen sind nicht bezogen auf die Dauer der Exposition.

Tabelle 2 zeigt klinisch bedeutsame Nebenwirkungen mit mäßiger oder stärkerer Ausprägung, die in den Phase-IIb/III-Studien bei den Patienten unter Maraviroc häufiger auftraten als unter der Vergleichssubstanz. Die in Tabelle 2 aufgeführten Nebenwirkungen aus klinischen Studien bewerteten die Prüffärzte als möglicherweise durch die Studienmedikation bedingt.

**Tabelle 2: Klinisch bedeutsame Nebenwirkungen mit mäßiger oder stärkerer Ausprägung, die bei den Patienten unter Maraviroc häufiger auftraten als unter der Vergleichssubstanz**

<b>Organsystem</b>	<b>Nebenwirkung</b>	<b>Häufigkeit</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie, ösophageale Candidiasis	Gelegentlich
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	Gallengangkrebs, diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Hodgkin-Lymphom, Knochenmetastasen, Lebermetastasen, Peritonealmetastasen, Nasopharynxkarzinom, Ösophaguskarzinom	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	Häufig
	Panzytopenie, Granulozytopenie	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Depressionen, Schlaflosigkeit	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Krämpfe und Anfallsleiden	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Angina pectoris	Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, Blähungen, Übelkeit	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen*	Erhöhung der Alanin-Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase	Häufig
	Hyperbilirubinämie, Erhöhung der Gammaglutamyltransferase	Gelegentlich
	Toxische Hepatitis, Leberversagen, Leberzirrhose, Erhöhung der alkalischen Phosphatase	Selten
	Leberversagen mit Kennzeichen für eine Allergie	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*	Exanthem	Häufig
	Stevens-Johnson-Syndrom / Toxische Epidermale Nekrolyse	Selten / nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myositis, Erhöhung der Kreatinphosphokinase	Gelegentlich
	Muskelatrophie	Selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nierenversagen, Proteinurie	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Häufig

\* Reaktionen der Haut und der Leber können einzeln oder in Kombination auftreten. Allergien vom verzögerten Typ einschließlich Ausschlag, Fieber, Eosinophilie und Reaktionen der Leber wurden typischerweise innerhalb von 2 - 6 Wochen nach dem Beginn der Therapie berichtet, siehe auch Abschnitt 4.4.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Besonders bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder langdauernder antiretroviraler Kombinationstherapie (CART) wurden Fälle von Osteonekrose berichtet. Die Häufigkeit ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Durch orthostatische Hypotonie verursachte Fälle von Synkopen wurden berichtet.

### Laborwertveränderungen

Tabelle 3 zeigt die Laborwertveränderungen Grad 3 bis 4 nach ACTG-Kriterien mit einer Häufigkeit von  $\geq 1$  %, basierend auf den maximalen Veränderungen der Laborwerte unabhängig vom Ausgangswert.

**Tabelle 3: Maximale Veränderungen der Laborwerte (unabhängig vom Ausgangswert). Laborwertveränderungen Grad 3 bis 4 (ACTG-Kriterien) mit einer Häufigkeit von  $\geq 1$  %. Studien MOTIVATE 1 und MOTIVATE 2 (gepoolte Analyse, max. 48 Wochen).**

Laborparameter	Grenzwert	Maraviroc 300 mg zweimal täglich + OBT N = 421* (%)	Placebo + OBT  N = 207* (%)
Leber- und Gallenerkrankungen			
Aspartat- Aminotransferase	>5 x ULN	4,8	2,9
Alanin- Aminotransferase	>5 x ULN	2,6	3,4
Gesamtbilirubin	>5 x ULN	5,5	5,3
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Amylase	>2 x ULN	5,7	5,8
Lipase	>2 x ULN	4,9	6,3
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Absolute Neutrophilenzahl	<750/mm <sup>3</sup>	4,3	1,9

ULN: Oberer Grenzwert des Normalbereiches

OBT: Optimierte Hintergrundtherapie

\* Prozentangabe basierend auf der Gesamtzahl der Patienten, die für jeden Laborparameter untersucht wurden

Die MOTIVATE-Studien wurden über 96 Wochen hinaus verlängert, mit einer anschließenden Beobachtungsphase, die auf 5 Jahre ausgedehnt wurde, um die langfristige Sicherheit von Maraviroc zu beurteilen. Die für die Langzeitsicherheit relevanten Endpunkte (LTS/SE) umfassten Tod, AIDS-definierende Ereignisse, Leberversagen, Myokardinfarkt/Myokardischämie, Malignome, Rhabdomyolyse und andere schwerwiegende Infektionen. Die Häufigkeit dieser Endpunkte entsprach bei Patienten, die in dieser Beobachtungsphase mit Maraviroc behandelt wurden, den Häufigkeiten, die zu früheren Zeitpunkten in diesen Studien beobachtet wurden.

Bei nicht vorbehandelten Patienten war die Häufigkeit von Laborwertveränderungen im Grad 3 bis 4 nach ACTG-Kriterien in der Maraviroc- und der Efavirenz-Therapiegruppe vergleichbar.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Die höchste Dosis, die in klinischen Studien verabreicht wurde, betrug 1200 mg. Das Auftreten einer orthostatischen Hypotonie stellte die dosislimitierende Nebenwirkung dar.

Bei Hunden und Affen kam es bei Plasmakonzentrationen, die dem 6- bzw. 12-Fachen der beim Menschen bei der maximal empfohlenen Dosierung von 300 mg zweimal täglich erwarteten Konzentration entsprachen, zu einer Verlängerung des QT-Intervalls. In den Phase-III-Studien mit der empfohlenen Dosis von Maraviroc und in einer speziellen Pharmakokinetikstudie zur Überprüfung einer möglichen Verlängerung des QT-Intervalls durch Maraviroc wurde jedoch im Vergleich zu Placebo + OBT keine klinisch signifikante QT-Verlängerung festgestellt.

Für eine Überdosierung mit Maraviroc gibt es kein spezifisches Antidot. Die Therapie einer Überdosierung besteht in generellen supportiven Maßnahmen, wie z. B. einer Lagerung des Patienten in Rückenlage, sowie einer sorgfältigen Überwachung der Vitalfunktionen, des Blutdrucks und des EKGs.

Wenn notwendig, kann die Beseitigung von noch nicht resorbiertem, aktivem Maraviroc durch Erbrechen oder eine Magenspülung erreicht werden. Die Anwendung von Aktivkohle kann ebenfalls sinnvoll für die Elimination von noch nicht resorbiertem Wirkstoff sein. Da Maraviroc nur in geringem Ausmaß an Proteine bindet, kann eine Dialyse hilfreich bei der Elimination dieses Arzneimittels sein. Weitere Maßnahmen sollten gemäß den Empfehlungen der nationalen Giftzentrale, sofern vorhanden, erfolgen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Arzneistoffe zur systemischen Anwendung, andere antivirale Arzneistoffe, ATC-Code: J05AX09

#### **Wirkmechanismus**

Maraviroc ist ein Vertreter der therapeutischen Klasse der CCR5-Antagonisten. Maraviroc bindet selektiv an den Chemokinrezeptor CCR5 beim Menschen, wodurch das Eindringen des CCR5-tropen HIV-1 in die Zielzellen verhindert wird.

#### **Antivirale Aktivität *in vitro***

Maraviroc zeigt *in vitro* keine antivirale Aktivität gegen Viren, die CXCR4 als Co-Rezeptor nutzen können (dual-trope oder CXCR4-trope Viren werden nachstehend gemeinsam als „CXCR4-nutzende Viren“ bezeichnet). Der serumadjustierte EC<sub>90</sub>-Wert bei 43 primär klinischen HIV-1-Isolaten betrug 0,57 ng/ml (0,06 bis 10,7), ohne signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen getesteten Subtypen. Die antivirale Aktivität von Maraviroc gegen HIV-2 wurde nicht untersucht. Detailinformationen finden sich im Abschnitt Pharmakologie des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) für CELSENTRI auf der Internetseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA).

Bei Anwendung zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln in Zellkulturen zeigte die Kombination von Maraviroc mit einer Reihe von nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern,

nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern, Proteaseinhibitoren oder dem HIV-Fusionshemmer Enfuvirtid keinen antagonistischen Effekt.

### **Resistenz**

Es gibt zwei virale Schutzmechanismen gegen Maraviroc: durch Selektion von Viren, die CXCR4 als Co-Rezeptor nutzen (CXCR4 nutzendes Virus), oder durch Selektion resistenter Viren, die weiterhin CCR5 nutzen (CCR5-tropes Virus).

#### *In vitro:*

Nach serieller Passage von zwei CCR5-tropen Viren (kein Laborstamm, 2 klinische Isolate) kam es zur Selektion von HIV-Varianten mit reduzierter Empfindlichkeit gegen Maraviroc. Die Viren mit Resistenz gegen Maraviroc blieben CCR5-trop und es zeigte sich keine Umwandlung von einem CCR5-tropen Virus in ein CXCR4-tropes Virus.

Phänotypische Resistenz: Die Konzentrations-Wirkungs-Kurven für die Maraviroc-resistenten Viren waren phänotypisch durch Kurven charakterisiert, die in Testsystemen mit seriellen Verdünnungen von Maraviroc keine 100%ige Hemmwirkung erreichten. Herkömmliche Änderungen in den IC<sub>50</sub>/IC<sub>90</sub>-Konzentrationen waren keine sinnvollen Parameter, da sie sich trotz signifikant verminderter Empfindlichkeit gelegentlich als unverändert erwiesen.

Genotypische Resistenz: Es zeigte sich eine Zunahme von Mutationen im gp120-Glykoprotein der Virushülle (das virale Protein, welches an den CCR5-Co-Rezeptor bindet). Bei den verschiedenen Isolaten waren die Positionen dieser Mutationen uneinheitlich. Daher ist die Bedeutung dieser Mutationen für die Empfindlichkeit anderer Viren auf Maraviroc nicht bekannt.

#### Kreuzresistenz *in vitro:*

In Zellkulturen waren alle klinischen HIV-1-Isolate, die gegenüber nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern, nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern, Proteaseinhibitoren und Enfuvirtid resistent waren, empfindlich gegen Maraviroc. Gegen Maraviroc resistente Viren, die sich *in vitro* bildeten, blieben empfindlich gegenüber dem Fusionshemmer Enfuvirtid und dem Proteaseinhibitor Saquinavir.

#### *In vivo:*

Vorbehandelte Patienten

In den Zulassungsstudien (MOTIVATE 1 und MOTIVATE 2) zeigten 7,6 % der Patienten in einem Zeitraum von 4 bis 6 Wochen zwischen Screening- und Ausgangsvisite einen Tropismuswechsel von CCR5-tropen zu CXCR4-tropen oder dual/gemischt-tropen Viruspopulationen.

#### Therapieversagen bei CXCR4 nutzenden Viren:

Bei 60 % der Personen, die nicht auf die Behandlung mit Maraviroc ansprachen, wurde zum Zeitpunkt des Therapieversagens ein CXCR4 nutzendes Virus nachgewiesen. Im Behandlungsarm mit Placebo + OBT lag der Anteil bei 6 % der Therapieversager. Um die wahrscheinliche Herkunft des während der Behandlung aufgetretenen CXCR4 nutzenden Virus herauszufinden, wurden die Viren von 20 repräsentativen Personen (16 Personen aus dem Maraviroc-Arm und 4 Personen aus dem Behandlungsarm mit Placebo + OBT), bei denen zum Zeitpunkt des Therapieversagens ein CXCR4 nutzendes Virus nachgewiesen werden konnte, einer detaillierten klonalen Analyse unterzogen. Aus dieser Analyse lässt sich ableiten, dass das CXCR4 nutzende Virus eher von einem bereits vorhandenen CXCR4 nutzenden Virus stammt, das durch den Test vor Behandlungsbeginn nicht nachgewiesen worden war, als dass es durch eine Mutation aus einem bei Behandlungsbeginn vorhandenen CCR5-tropen Virus entstanden wäre. Eine Analyse des Tropismus nach Versagen einer Behandlung mit Maraviroc mit CXCR4 nutzendem Virus bei Patienten mit einem bei Behandlungsbeginn vorhandenen CCR5-Virus zeigte, dass bei 33 von 36 Patienten mit einer Nachbeobachtungsphase von mehr als 35 Tagen die Viruspopulation zum CCR5-Tropismus zurückkehrte.

Auf der Basis der verfügbaren Daten scheint das Resistenzprofil gegenüber anderen antiretroviralen Arzneimitteln zum Zeitpunkt des Therapieversagens mit CXCR4 nutzenden Viren ähnlich zu sein wie das der CCR5-tropen Viruspopulationen zu Behandlungsbeginn. Daher muss bei der Auswahl der Behandlungsoptionen davon ausgegangen werden, dass die Viren, die Teil der zunächst unentdeckten, CXCR4 nutzenden Virenpopulation waren, das gleiche Resistenzprofil aufweisen wie die CCR5-trope Viruspopulation.

#### Therapieversagen bei CCR5 nutzenden Viren:

Phänotypische Resistenz: Von denjenigen Patienten mit CCR5-tropen Viren zum Zeitpunkt des Therapieversagens unter Maraviroc wiesen 22 von 58 Patienten Viren auf mit einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Maraviroc. Bei den restlichen 36 Patienten ergab eine exploratorische virologische Analyse bei einer repräsentativen Gruppe keinen Hinweis auf ein Virus mit verringerter Empfindlichkeit; ein klinisch validierter Grenzwert für ein reduziertes virologisches Ansprechen ist bisher nicht ermittelt worden. Bei letzterer Gruppe ließen Hinweise auf eine mangelhafte Compliance schließen (niedrige und schwankende Wirkstoffspiegel und in vielen Fällen eine hohe verbleibende Residualaktivität der optimierten Basistherapie). Bei Patienten mit Therapieversagen bei ausschließlich R5-tropen Viren kann Maraviroc dennoch als aktiv erachtet werden, falls die maximale prozentuale Inhibition (MPI)  $\geq 95$  % beträgt (Pheno Sense Entry Assay). Die Residualaktivität *in vivo* bei Viren mit MPI-Werten  $< 95$  % wurde noch nicht bestimmt.

Genotypische Resistenz: Aufgrund der hohen Variabilität der V3-Sequenzen und der geringen Anzahl der bisher analysierten Proben können derzeit keine wesentlichen Mutationen (V3-Loop) identifiziert werden.

### **Klinische Ergebnisse**

#### Studien an vorbehandelten Patienten mit CCR5-tropen Viren:

Die klinische Wirksamkeit von Maraviroc (in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln) auf die HIV-RNA-Spiegel und CD4<sup>+</sup>-Zellzahlen im Plasma, wurde in zwei pivotalen, noch laufenden, randomisierten, doppelblinden Multizenterstudien (MOTIVATE-1 und MOTIVATE-2; n = 1076) bei HIV-1 infizierten Patienten untersucht, bei denen CCR5-tropes Virus mit dem Trofile-Test von Monogram nachgewiesen worden war.

Patienten, die in diese Studien eingeschlossen wurden, hatten eine vorangegangene Therapie mit mindestens drei antiretroviralen Substanzklassen ( $\geq 1$  nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Hemmer,  $\geq 1$  nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Hemmer,  $\geq 2$  Proteaseinhibitoren und/oder Enfuvirtid) oder eine dokumentierte Resistenz gegenüber mindestens einem Mitglied jeder Klasse. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:2:1 auf 300 mg Maraviroc (Dosisäquivalent) einmal täglich, 300 mg Maraviroc zweimal täglich oder Placebo, zusammen mit einer OBT aus drei bis sechs antiretroviralen Arzneimitteln (außer niedrig dosiertem Ritonavir), randomisiert. Die OBT wurde auf der Basis der individuellen Vorbehandlung und einer Bestimmung der geno- und phänotypischen Resistenzsituation zu Studienbeginn ausgewählt.

**Tabelle 4: Demografische Patientendaten und Ausgangswerte (gepoolte Studien MOTIVATE-1 und MOTIVATE-2)**

<b>Demografische Daten und Ausgangswerte</b>	<b>Maraviroc 300 mg zweimal täglich + OBT N = 426</b>	<b>Placebo + OBT N = 209</b>
Alter (Jahre)	46,3	45,7
Spanne (Jahre)	21 bis 73	29 bis 72
Männer	89,7 %	88,5 %
Ethnische Gruppe: Weiße/Schwarze/andere	85,2 %/12 %/2,8 %	85,2 %/12,4 %/2,4 %
Mittlerer Ausgangswert des HIV-1-RNA-Werts (log <sub>10</sub> Kopien/ml)	4,85	4,86
Medianwert der anfänglichen CD4 <sup>+</sup> -Zellzahl (Zellen/mm <sup>3</sup> )	166,8	171,3
Spanne (Zellen/mm <sup>3</sup> )	2,0 bis 820,0	1,0 bis 675,0
Viruslast bei Screening ≥ 100.000 Kopien/ml	179 (42,0 %)	84 (40,2 %)
Anfängliche CD4 <sup>+</sup> -Zellzahl unter 200 Zellen/mm <sup>3</sup>	250 (58,7 %)	118 (56,5 %)
Anzahl (Prozentsatz) der Patienten mit genotypischem Empfindlichkeits-Score (GSS-Score)		
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 %)

GeneSeq-Resistenztest

In den klinischen Zulassungsstudien wurde nur eine begrenzte Zahl von Patienten aus anderen ethnischen Gruppen als Kaukasier eingeschlossen, sodass für diese Patientenpopulation nur sehr limitierte Daten vorliegen.

Bei Patienten mit einem Therapieversagen aufgrund eines Wechsels des Tropismus zu dual/gemischttropen oder CXCR4-tropen Viren war die mittlere Zunahme der CD4<sup>+</sup>-Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert im Therapiearm Maraviroc 300 mg zweimal täglich + OBT (+56 Zellen/mm<sup>3</sup>) größer als bei den Versagern unter Placebo + OBT (+13,8 Zellen/mm<sup>3</sup>). Dies war unabhängig vom Tropismus.

**Tabelle 5: Wirksamkeits-Therapieergebnisse nach 48 Wochen (gepoolte Studien MOTIVATE-1 und MOTIVATE-2)**

Ergebnisse	Maraviroc 300 mg zweimal täglich + OBT N = 426	Placebo + OBT N = 209	Differenz <sup>1</sup> (Konfidenzintervall <sup>2</sup> )
Mittlere Veränderung des HIV-1-RNA-Werts gegenüber dem Ausgangswert (log Kopien/ml)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327 bis -0,783)
Prozentualer Anteil Patienten mit HIV-1-RNA-Wert unter 400 Kopien/ml	56,1 %	22,5 %	Odds Ratio: 4,76 (3,24 bis 7,00)
Prozentualer Anteil Patienten mit HIV-1-RNA-Wert unter 50 Kopien/ml	45,5 %	16,7 %	Odds ratio: 4,49 (2,96 bis 6,83)
Mittlere Veränderung der CD4 <sup>+</sup> -Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert (Zellen/μl)	122,78	59,17	63,13 (44,28 bis 81,99) <sup>2</sup>

<sup>1</sup> p-Werte <0,0001

<sup>2</sup> Bei allen Wirksamkeits-Endpunkten war das Konfidenzintervall 95 %, außer für die Veränderung des HIV-1-RNA-Werts gegenüber dem Ausgangswert, bei dem es 97,5 % betrug

In einer retrospektiven Analyse der MOTIVATE-Studien mit einem empfindlicheren Screening-Assay zur Bestimmung des Tropismus (Trofile ES) betrug die Ansprechrate (<50 Kopien/ml nach 48 Wochen) bei Patienten mit nur CCR5-tropen Viren zu Behandlungsbeginn: 48,2 % unter Maraviroc und optimierter Hintergrundtherapie (OBT) (n=328) gegenüber 16,3 % unter Placebo und OBT (n=178).

Maraviroc 300 mg zweimal täglich + OBT war in allen untersuchten Patienten-Subgruppen wirksamer als Placebo + OBT (siehe Tabelle 6). Patienten mit einer sehr niedrigen CD4<sup>+</sup>-Zellzahl als Ausgangswert (z. B. <50 Zellen/μl) hatten einen geringeren Therapieerfolg. Diese Patienten-Subgruppe hatte zu einem hohen Anteil Hinweise für eine schlechte Prognose, wie z. B. ausgeprägte Resistenzen und eine hohe Viruslast zu Behandlungsbeginn. Gegenüber Placebo + OBT wies Maraviroc jedoch immer noch einen signifikanten Behandlungsvorteil auf (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6: Subgruppenanalyse der Patienten, die nach 48 Wochen einen Wert unter 50 Kopien/ml erreichten (Gepoolte Studien MOTIVATE-1 und MOTIVATE-2)**

Subgruppen	HIV-1-RNA-Wert <50 Kopien/ml	
	Maraviroc 300 mg zweimal täglich + OBT N = 426	Placebo + OBT N = 209
HIV-1-RNA-Wert bei Screening (Kopien/ml):		
<100.000	58,4 %	26,0 %
≥100.000	34,7 %	9,5 %
CD4 <sup>+</sup> -Ausgangszellzahl (Zellen/μl):		
<50	16,5 %	2,6 %
50 bis 100	36,4 %	12,0 %
101 bis 200	56,7 %	21,8 %
201 bis 350	57,8 %	21,0 %
≥350	72,9 %	38,5 %
Anzahl aktiver, antiretroviraler Arzneimittel in der OBT <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> Basierend auf dem genotypischen Empfindlichkeits-Score (GSS-Score)

Studien bei vorbehandelten Patienten mit nicht CCR5-tropen Viren:

Studie A4001029 war eine exploratorische Studie bei Patienten mit dual/gemischtem oder CXCR4-tropem HIV-1. Sie hatte ein ähnliches Design wie die Studien MOTIVATE-1 und MOTIVATE-2. Ohne dass sich negative Auswirkungen auf Viruslast oder CD4<sup>+</sup>-Zellzahlen gezeigt hätten, konnte in dieser Studie weder eine Überlegenheit noch eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber Placebo + OBT gezeigt werden.

Studien bei nicht vorbehandelten Patienten:

In einer noch laufenden, randomisierten Doppelblindstudie (MERIT) wird Maraviroc mit Efavirenz verglichen, beide in Kombination mit Zidovudin/Lamivudin (n = 721, 1:1). In Bezug auf den Endpunkt HIV-1-RNA-Wert <50 Kopien/ml erreichte Maraviroc nach 48 Behandlungswochen gegenüber Efavirenz keine Nicht-Unterlegenheit (65,3 % versus 69,3 %; Untergrenze des Konfidenzintervalls 11,9 %). Von den mit Maraviroc behandelten Patienten brachen mehr Patienten die Therapie wegen mangelnder Wirksamkeit ab (43 versus 15), und bei den Patienten mit mangelnder Wirksamkeit war in der Maraviroc-Gruppe der Anteil mit einer erworbenen NRTI-Resistenz (hauptsächlich gegen Lamivudin) höher. Weniger der mit Maraviroc behandelten Patienten brachen die Therapie wegen Nebenwirkungen ab (15 versus 49).

Studien bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virus-Koinfektion

Die Sicherheit von Maraviroc in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln in Bezug auf die Leber wurde bei Hepatitis-C- und/oder Hepatitis-B-koinfizierten HIV-1-Patienten mit HIV-RNA <50 Kopien/ml in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie untersucht. 70 Patienten (Child-Pugh-Klasse A, n = 64; Child-Pugh-Klasse B, n = 6) wurden in die Maraviroc-Gruppe und 67 Patienten (Child-Pugh-Klasse A, n = 59; Child-Pugh-Klasse B, n = 8) wurden in die Placebo-Gruppe randomisiert.

Das primäre Ziel war die Untersuchung der Häufigkeit der ALT-Laborwertveränderungen vom Grad 3 und 4 (> dem 5-fachen des oberen Grenzwerts des Normalbereichs (ULN), wenn der ALT-

Ausgangswert  $\leq$  ULN ist; oder  $>$  dem 3,5-fachen des Ausgangswerts, wenn der Ausgangswert der ALT  $>$  ULN ist) zu Woche 48. Ein Patient in jedem Behandlungsarm erreichte den primären Endpunkt zu Woche 48 (im Placebo-Arm in Woche 8 und im Maraviroc-Arm in Woche 36).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

**Resorption:** Die Resorption von Maraviroc ist variabel und hat mehrere Spitzenwerte. Die mediane Spitzenplasmakonzentration von Maraviroc wird bei gesunden Probanden zwei Stunden (Bereich: 0,5 bis 4 Stunden) nach oraler Einmalgabe der handelsüblichen 300-mg-Tablette erreicht. Über diesen Dosisbereich verhält sich die Pharmakokinetik von oral angewendetem Maraviroc nicht dosisproportional. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 100-mg-Dosis beträgt 23 %, bei einer 300-mg-Dosis werden 33 % geschätzt. Maraviroc ist ein Substrat des Efflux-Transporters P-Glykoprotein.

Bei Einnahme einer 300-mg-Tablette zusammen mit einem fettreichen Frühstück verringerten sich die  $C_{\max}$  und die AUC von Maraviroc bei gesunden Probanden um 33 %. In den Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Maraviroc (siehe Abschnitt 5.1) gab es keine Einschränkungen hinsichtlich der Nahrungszufuhr. Daher kann Maraviroc in der empfohlenen Dosierung mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

**Verteilung:** Maraviroc liegt im Humanplasma zu ca. 76 % an Proteine gebunden vor und weist eine mäßige Affinität zu Albumin und saurem Alpha-1-Glykoprotein auf. Das Verteilungsvolumen von Maraviroc beträgt ca. 194 l.

**Biotransformation:** Studien am Menschen sowie *In-vitro*-Studien mit Lebermikrosomen und exprimierten Enzymen haben gezeigt, dass Maraviroc hauptsächlich über das Cytochrom-P450-System zu Abbauprodukten metabolisiert wird, die im Wesentlichen inaktiv gegen HIV-1 sind. *In-vitro*-Studien zeigen, dass CYP3A4 das wichtigste Enzym für die Metabolisierung von Maraviroc darstellt. Weiterhin haben *In-vitro*-Studien gezeigt, dass die polymorphen Enzyme CYP2C9, CYP2D6 und CYP2C19 nur unwesentlich zum Metabolismus von Maraviroc beitragen.

Nach einer oralen Einzeldosis von 300 mg besteht der größte zirkulierende Bestandteil (ca. 42 % der Radioaktivität) aus unverändertem Maraviroc. Der bedeutendste zirkulierende Metabolit beim Menschen ist ein sekundäres Amin (ca. 22 % der Radioaktivität), welches durch N-Dealkylierung entstanden ist. Dieser polare Metabolit weist keine wesentliche pharmakologische Aktivität auf. Weitere Metaboliten entstehen durch Monooxygenierung und haben nur einen unbedeutenden Anteil an der Radioaktivität des Plasmas.

**Elimination:** Es wurde eine Massenbilanz-/Exkretionsstudie durchgeführt, bei der eine Einzeldosis von 300 mg  $^{14}\text{C}$ -markiertem Maraviroc zum Einsatz kam. Nach 168 Stunden wurden ca. 20 % der Radioaktivität im Urin und 76 % in den Faeces wiedergefunden. Unverändertes Maraviroc war dabei der Hauptbestandteil im Urin (durchschnittlich 8 % der Dosis) und in den Faeces (durchschnittlich 25 % der Dosis). Der Rest wurde als Metaboliten ausgeschieden. Nach intravenöser Gabe (30 mg) betrug die Halbwertszeit von Maraviroc 13,2 Stunden, 22 % der Dosis wurden unverändert im Urin ausgeschieden und die Werte für totale und renale Clearance lagen bei 44,0 l/h bzw. 10,17 l/h.

**Kinder und Jugendliche:** Bei pädiatrischen Patienten wurde die Pharmakokinetik von Maraviroc nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

**Ältere Patienten:** In den Studien der Phasen I/IIa sowie III (Alter 16 bis 65 Jahre) wurden Populationsanalysen durchgeführt und keine altersabhängigen Auswirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

**Nierenfunktionsstörung:** In einer Studie wurde die Pharmakokinetik nach einer Einzeldosis von 300 mg Maraviroc bei Personen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ( $CL_{\text{cr}} < 30$  ml/min,  $n = 6$ ) und bei terminaler Niereninsuffizienz mit der von gesunden Probanden ( $n = 6$ ) verglichen. Die  $AUC_{\infty}$  (CV %) von Maraviroc betrug im geometrischen Mittel bei gesunden Probanden (normale

Nierenfunktion) 1348,4 ng x h/ml (61 %), bei stark eingeschränkter Nierenfunktion 4367,7 ng x h/ml (52 %), bei terminaler Niereninsuffizienz und Verabreichung nach der Dialyse 2677,4 ng x h/ml (40 %) und bei terminaler Niereninsuffizienz und Verabreichung vor der Dialyse 2805,5 ng x h/ml (45 %). Die  $C_{max}$  (CV %) betrug bei gesunden Probanden (normale Nierenfunktion) 335,6 ng/ml (87 %), bei stark eingeschränkter Nierenfunktion 801,2 ng/ml (56 %), bei terminaler Niereninsuffizienz und Verabreichung nach der Dialyse 576,7 ng/ml (51 %) und bei terminaler Niereninsuffizienz und Verabreichung vor der Dialyse 478,5 ng/ml (38 %). Bei Personen mit terminaler Niereninsuffizienz hatte die Dialyse nur einen minimalen Effekt auf die Exposition. Die bei Personen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion und bei Personen mit terminaler Niereninsuffizienz beobachteten Expositionen lagen im gleichen Bereich wie die, die in Studien mit Einzeldosen von 300 mg Maraviroc bei gesunden Probanden mit normaler Nierenfunktion beobachtet wurden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die Maraviroc ohne einen starken CYP3A4-Hemmer erhalten, ist daher keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

Weiterhin wurde in dieser Studie die Pharmakokinetik einer Mehrfachgabe von Maraviroc in Kombination mit 1000/100 mg Saquinavir/Ritonavir (starker CYP3A4-Hemmer) zweimal täglich über 7 Tage bei Personen mit leicht ( $CL_{cr} > 50$  und  $\leq 80$  ml/min, n = 6) und mäßig ( $CL_{cr} \geq 30$  und  $\leq 50$  ml/min, n = 6) eingeschränkter Nierenfunktion mit der von gesunden Probanden (n = 6) verglichen. Die Teilnehmer erhielten 150 mg Maraviroc in unterschiedlichen Dosierungsintervallen (gesunde Probanden: alle 12 Stunden; leicht eingeschränkte Nierenfunktion: alle 24 Stunden; mäßig eingeschränkte Nierenfunktion: alle 48 Stunden). Die mittlere Konzentration von Maraviroc über 24 Stunden ( $C_{avg}$ ) war 445,1 ng/ml bei Personen mit normaler Nierenfunktion, 338,3 ng/ml bei leicht eingeschränkter Nierenfunktion und 223,7 ng/ml bei mäßig eingeschränkter Nierenfunktion. Bei Personen mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion war die  $C_{avg}$  von Maraviroc von Stunde 24 bis 48 mit 32,8 ng/ml niedrig. Daher können Dosierungsintervalle über 24 Stunden bei Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion zu unzureichenden Konzentrationen im Zeitraum 24 bis 48 Stunden führen.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die Maraviroc zusammen mit einem starken CYP3A4-Hemmer erhalten, ist eine Dosisanpassung nötig (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

Leberfunktionsstörung: Maraviroc wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert und eliminiert. In einer Studie wurde die Pharmakokinetik von 300 mg Maraviroc als Einzeldosis bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A; n = 8) und mäßiger (Child-Pugh-Klasse B; n = 8) Leberinsuffizienz mit der bei gesunden Personen (n = 8) verglichen. Im Vergleich zu den Personen mit normaler Leberfunktion waren die geometrischen Mittelwerte für  $C_{max}$  und AUC bei den Patienten mit leichter Leberinsuffizienz um 11 % bzw. 25 % und bei den Patienten mit mäßiger Leberinsuffizienz um 32 % bzw. 46 % erhöht. Aufgrund begrenzter Daten von Patienten mit einer eingeschränkten metabolischen Kapazität und erhöhter renaler Clearance können die Auswirkungen einer mäßigen Leberinsuffizienz hierbei unterschätzt werden. Die Ergebnisse müssen daher mit Vorsicht interpretiert werden. Bei Personen mit schwerer Leberinsuffizienz ist die Pharmakokinetik von Maraviroc nicht untersucht worden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Ethnische Gruppe: Es wurden keine relevanten Unterschiede zwischen Kaukasiern, Asiaten und Angehörigen der schwarzen Bevölkerung beobachtet. Bei anderen ethnischen Zugehörigkeiten wurde die Pharmakokinetik nicht untersucht.

Geschlecht: Es wurden keine relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik beobachtet.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die primäre pharmakologische Wirkung (Affinität zum CCR5-Rezeptor) war beim Affen vorhanden (100%ige Belegung der Rezeptoren) und eingeschränkt vorhanden bei Mäusen, Ratten, Kaninchen und beim Hund. Bei Mäusen und bei Menschen, denen durch einen genetischen Defekt die CCR5-Rezeptoren fehlten, wurden keine bedeutsamen nachteiligen Folgen berichtet.

*In-vitro*- und *In-vivo*-Studien haben gezeigt, dass Maraviroc bei supratherapeutischen Dosen das QT<sub>c</sub>-Intervall verlängern kann. Hinweise auf Arrhythmien bestanden nicht.

Toxizitätsstudien mit wiederholter Dosierung bei Ratten haben die Leber als primäres Zielorgan der Toxizität herausgestellt (Erhöhung der Transaminasen, Hyperplasie des Gallengangs und Nekrosen).

Das kanzerogene Potenzial von Maraviroc wurde in einer 6-Monats-Studie an transgenen Mäusen und einer Studie an Ratten über 24 Monate untersucht. Bei Mäusen wurde, bei systemischen Expositionen (Messung der AUC<sub>0-24</sub> des ungebundenen Wirkstoffs), die im Bereich vom 7- bis 39-Fachen der Konzentration beim Menschen nach Einnahme von 300 mg zweimal täglich lagen, keine statistisch signifikante Erhöhung der Tumorfrequenz berichtet. Bei einer systemischen Exposition, die um das 21-Fache über der beim Menschen bei Einnahme von 300 mg zweimal täglich Erwarteten lag, verursachte Maraviroc bei Ratten Schilddrüsenadenome mit adaptiven Leberveränderungen. Dies wurde jedoch als wenig relevant für den Menschen bewertet. Weiterhin wurden in der Studie an Ratten bei einer systemischen Exposition, die mindestens um das 15-Fache über der beim Menschen erwarteten freien Exposition lag, Cholangiokarzinome (bei 2 von 60 Männchen unter 900 mg/kg) und Cholangiome (bei 1 von 60 Weibchen unter 500 mg/kg) beobachtet.

Maraviroc war nicht mutagen oder genotoxisch in einer Reihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen einschließlich reverser Mutationstests bei Bakterien, Chromosomenaberrationstests bei Humanlymphozyten und Mikronukleustests bei Knochenmarkzellen der Ratte.

Maraviroc beeinflusste das Geschlechtsverhalten oder die Fruchtbarkeit von männlichen oder weiblichen Ratten nicht und ließ die Spermien von behandelten männlichen Ratten bis zu einer Dosis von 1.000 mg/kg unbeeinflusst. Die Exposition bei dieser Dosierung entspricht dem 39-Fachen einer geschätzten freien AUC bei einer klinischen Dosis von 300 mg zweimal täglich.

Embryofötale Entwicklungsstudien wurden an Ratten und Kaninchen bis zu Konzentrationen durchgeführt, die dem 39- und 34-Fachen einer geschätzten freien AUC bei einer klinischen Dosis von 300 mg zweimal täglich entsprachen. Bei maternaltoxischen Dosen wiesen bei den Kaninchen sieben Föten äußerliche Anomalien auf und ein Fötus bei einer mittleren Dosis von 75 mg/kg.

Prä- und postnatale Entwicklungsstudien wurden an Ratten bis zu Konzentrationen durchgeführt, die dem 27-Fachen einer geschätzten freien AUC bei einer klinischen Dosis von 300 mg zweimal täglich entsprachen. Bei den Nachkommen männlicher Ratten, die Maraviroc in hoher Dosierung erhielten, wurde eine leichte Erhöhung der motorischen Aktivität beim Absetzen und später im Erwachsenenalter beobachtet. Bei den Weibchen wurde dieser Effekt nicht beobachtet. Andere Entwicklungsparameter dieser Jungtiere, einschließlich Fruchtbarkeit und Reproduktionsverhalten, blieben unbeeinträchtigt von der Maraviroc-Exposition ihrer Elterntiere.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose  
Wasserfreies Calciumhydrogenphosphat  
Carboxymethylstärke-Natrium  
Magnesiumstearat

#### Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid  
Macrogol (3350)

Talkum  
Entölte Phospholipide aus Sojabohnen (Soja-Lecithin)  
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Flasche mit 180 Filmtabletten aus hochdichtem Polyethylen (HDPE) und einem kindersicheren Verschluss aus Polypropylen mit einem Hitzesiegel aus Aluminiumfolie/Polyethylen.

Blister aus Polyvinylchlorid (PVC) und einer Rückseite aus Aluminiumfolie in Schachteln zu 30, 60, 90 Filmtabletten und Bündelpackungen zu 180 Filmtabletten (2 Schachteln à 90).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

ViiV Healthcare UK Ltd  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/418/001  
EU/1/07/418/002  
EU/1/07/418/003  
EU/1/07/418/004  
EU/1/07/418/005

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. September 2007  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Juli 2012

## 10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CELSENTRI 300 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Eine Filmtablette enthält 300 mg Maraviroc.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Filmtablette mit 300 mg enthält 1,68 mg entölte Phospholipide aus Sojabohnen (Soja-Lecithin).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

Blaue, bikonvexe, ovale Filmtablette mit der Prägung „MVC 300“.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

CELSENTRI ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie vorbehandelter Erwachsener, bei denen ausschließlich CCR5-trope HI-Viren Typ-1 (HIV-1) nachgewiesen wurden (siehe Abschnitt 4.2).

Diese Indikation beruht auf den Verträglichkeits- und Wirksamkeitsdaten von zwei doppelblinden, placebokontrollierten Studien bei vorbehandelten Patienten (siehe Abschnitt 5.1).

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Therapie darf nur von einem Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung von HIV-Infektionen erfahren ist.

#### Dosierung

Vor der Einnahme von CELSENTRI muss durch eine ausreichend validierte und empfindliche Bestimmungsmethode anhand einer frisch entnommenen Blutprobe nachgewiesen werden, dass ausschließlich CCR5-tropes HIV-1 vorliegt und kein CXCR4-tropes oder dual-/gemischt-tropes Virus nachgewiesen wurde. In den klinischen Studien mit CELSENTRI wurde hierfür der Trofile-Test von Monogram verwendet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Andere phänotypische und genotypische Testmethoden werden derzeit geprüft. Aus der Vorbehandlung und durch die Untersuchung zurückgestellter, älterer Blutproben lässt sich der virale Tropismus nicht sicher ableiten.

Es liegen derzeit keine Untersuchungen zur Wiederaufnahme einer Behandlung mit CELSENTRI bei Patienten vor, bei denen derzeit ausschließlich CCR5-tropes HIV-1 nachweisbar ist, in deren Anamnese jedoch ein Therapieversagen unter CELSENTRI (oder anderen CCR5-Antagonisten) auftrat mit Nachweis von CXCR4-tropem oder dual-/gemischt-tropem Virus. Zur Umstellung virologisch supprimierter Patienten von einem Arzneimittel aus einer anderen antiretroviralen Klasse auf CELSENTRI liegen keine Daten vor. Hier sollten alternative Therapieoptionen erwogen werden.

### Erwachsene

Die empfohlene Dosierung von CELSENTRI beträgt 150 mg, 300 mg oder 600 mg zweimal täglich in Abhängigkeit von Interaktionen mit der gleichzeitig angewendeten antiretroviralen Therapie und mit anderen Arzneimitteln (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.5).

### *Ältere Patienten*

Bei Patienten über 65 Jahre liegen nur eingeschränkte Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 5.2). Daher sollte CELSENTRI bei dieser Patientenpopulation mit Vorsicht angewendet werden.

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von  $<80$  ml/min, die auch starke CYP3A4-Hemmer erhalten, sollte das Dosierungsintervall von Maraviroc auf 150 mg einmal täglich angepasst werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Beispiele für Wirkstoffe bzw. Regime mit einer solchen starken CYP3A4-hemmenden Aktivität sind:

- Ritonavir-geboosterte Protease-Inhibitoren (mit Ausnahme von Tipranavir/Ritonavir),
- Cobicistat,
- Itraconazol, Voriconazol, Clarithromycin und Telithromycin,
- Telaprevir und Boceprevir.

CELSENTRI sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung ( $CL_{cr} <30$  ml/min), die starke CYP3A4-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen nur begrenzte Daten vor. Daher sollte CELSENTRI bei dieser Patientenpopulation mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CELSENTRI bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

### Art der Anwendung

Orale Anwendung.

CELSENTRI kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Erdnüsse oder Soja oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

### Lebererkrankung

Bei Patienten mit ausgeprägten Leberfunktionsstörungen wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Maraviroc nicht speziell untersucht.

Im Zusammenhang mit der Einnahme von Maraviroc wurden Fälle von Hepatotoxizität und Leberversagen berichtet, die Kennzeichen einer Allergie zeigten. Weiterhin wurde unter Maraviroc in Studien an vorbehandelten Personen mit einer HIV-Infektion ein Anstieg der hepatischen

Nebenwirkungen beobachtet, ohne dass es jedoch zu einer generellen Zunahme von Grad-3/4-Leberfunktionsstörungen nach ACTG-Klassifikation gekommen wäre (siehe Abschnitt 4.8). Die bei nicht vorbehandelten Patienten beobachteten hepatobiliären Störungen traten gelegentlich auf und waren gleichmäßig über die Behandlungsgruppen verteilt (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit bereits bestehenden Leberfunktionsstörungen, einschließlich chronisch aktiver Hepatitis, kann die Häufigkeit von Leberfunktionsstörungen unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie zunehmen. Sie müssen entsprechend gängiger Praxis überwacht werden.

Ein Abbruch der Therapie mit Maraviroc muss bei all den Patienten erwogen werden, die Symptome einer akuten Hepatitis entwickeln. Dies gilt besonders dann, wenn eine arzneimittelbedingte Überempfindlichkeitsreaktion vermutet wird oder wenn erhöhte Lebertransaminasen zusammen mit einem Hautausschlag oder anderen systemischen Symptomen einer potenziellen Überempfindlichkeit (z. B. juckender Hautausschlag, Eosinophilie oder erhöhtes IgE) auftreten.

Bei Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virus-Koinfektion liegen nur begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.1). Bei der Behandlung dieser Patienten ist Vorsicht geboten. Beachten Sie bitte im Falle einer begleitenden antiviralen Therapie gegen Hepatitis B und/oder C die entsprechenden Produktinformationen dieser Arzneimittel.

Da nur eingeschränkte Erfahrungen bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen vorliegen, muss Maraviroc bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

#### Schwere Haut- und Hypersensitivitäts-Reaktionen

Bei Patienten, die CELSENTRI einnehmen, wurden Hypersensitivitäts-Reaktionen einschließlich schwerer und potentiell lebensbedrohlicher Ereignisse berichtet. In den meisten Fällen wurde CELSENTRI gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln, für die es einen Zusammenhang mit diesen Reaktionen gibt, eingenommen. Diese Reaktionen umfassen Ausschlag, Fieber und mitunter eine Funktionsstörung von Organen und Lebersversagen. Setzen Sie CELSENTRI und andere verdächtige Mittel sofort ab, wenn sich Anzeichen oder Symptome schwerer Haut- oder Hypersensitivitäts-Reaktionen entwickeln. Der klinische Zustand und relevante Blutwerte sollten beobachtet und eine geeignete symptomatische Therapie eingeleitet werden.

#### Kardiovaskuläre Sicherheit

Zur Anwendung von Maraviroc bei Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen liegen nur begrenzte Daten vor, daher müssen diese Patienten bei einer Behandlung mit Maraviroc besonders sorgfältig überwacht werden. In den Zulassungsstudien bei vorbehandelten Patienten traten kardiovaskuläre Ereignisse bei den mit Maraviroc behandelten Patienten häufiger auf als unter Placebo (11 in 609 Patientenjahren vs. 0 in 111 Patientenjahren). Bei nicht vorbehandelten Patienten traten derartige Ereignisse unter Maraviroc und der Kontrolltherapie (Efavirenz) mit einer vergleichbar niedrigen Häufigkeit auf.

#### Orthostatische Hypotonie

Bei Gabe von Maraviroc im Rahmen von Studien mit gesunden Probanden mit höheren als den empfohlenen Dosen wurden Fälle von symptomatischer, orthostatischer Hypotonie häufiger als unter Placebo beobachtet. Bei Patienten mit einer Begleitmedikation, von der bekannt ist, dass sie den Blutdruck senkt, muss Maraviroc mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion und bei Patienten mit Risikofaktoren für eine orthostatische Hypotonie oder mit einer orthostatischen Hypotonie in der Anamnese muss Maraviroc ebenfalls mit Vorsicht angewendet werden. Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen können einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre, durch orthostatische Hypotonie ausgelöste unerwünschte Ereignisse unterliegen.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, die mit starken CYP3A-Hemmern oder geboosterten Proteaseinhibitoren und Maraviroc behandelt werden, kann es zu einem erhöhten Risiko

für orthostatische Hypotonien kommen. Dies ist auf eine mögliche Erhöhung der Maximalkonzentration von Maraviroc zurückzuführen, wenn Maraviroc bei diesen Patienten zusammen mit starken CYP3A-Hemmern oder geboosterten Proteaseinhibitoren gegeben wird.

#### Immunrekonstitutionssyndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Pathogene entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der CART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und Pneumonien durch *Pneumocystis jiroveci* (früher bekannt als *Pneumocystis carinii*). Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten und, falls notwendig, eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

#### Tropismus

Maraviroc ist als Teil einer antiretroviralen Kombinationstherapie anzuwenden. Maraviroc ist optimalerweise mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln, gegen die das Virus des Patienten empfindlich ist, zu kombinieren (siehe Abschnitt 5.1).

Maraviroc darf nur angewendet werden, wenn über eine ausreichend validierte und empfindliche Testmethode nachgewiesen ist, dass ausschließlich CCR5-tropes HIV-1 vorliegt, und kein CXCR4-tropes oder dual-/gemischt-tropes Virus nachgewiesen wurde (siehe Abschnitte 4.1, 4.2 und 5.1). In den klinischen Studien mit Maraviroc wurde hierfür der Trofile-Test von Monogram verwendet. Andere phänotypische und genotypische Testmethoden werden derzeit geprüft. Aus der Vorbehandlung und durch die Untersuchung älterer Blutproben lässt sich der virale Tropismus nicht ableiten.

Bei Patienten, die mit HIV-1 infiziert sind, verändert sich der virale Tropismus im Laufe der Zeit. Daher ist es notwendig, die Therapie kurz nach einem Tropismus-Test zu beginnen.

Vormals unentdeckte Minoritäten von CXCR4-tropen Viren zeigen im Hintergrund eine vergleichbare Resistenz wie CCR5-trope Viren gegenüber anderen Klassen antiretroviraler Wirkstoffe.

Die Anwendung von Maraviroc bei bisher nicht vorbehandelten Patienten wird nicht empfohlen. Dies basiert auf den Ergebnissen einer klinischen Studie in dieser Population (siehe Abschnitt 5.1).

#### Dosisanpassung

Da die Konzentrationen von Maraviroc und dessen therapeutische Wirkung beeinflusst werden können, muss der Arzt eine geeignete Dosisanpassung von Maraviroc sicherstellen, wenn es zusammen mit CYP3A4-Hemmern und/oder -Induktoren angewendet wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Bitte beachten Sie auch die entsprechenden Fachinformationen der anderen antiretroviralen Arzneimittel, die in der Kombinationstherapie angewendet werden.

#### Osteonekrose

Obwohl man von einer multifaktoriellen Ätiologie (einschließlich Anwendung von Kortikoiden, Alkoholkonsum, ausgeprägte Immunsuppression und erhöhtem Body-Mass-Index) ausgeht, wurden, besonders bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion und/oder langdauernder antiretroviraler Kombinationstherapie (CART), Fälle von Osteonekrose berichtet. Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass sie beim Auftreten von Gelenkbeschwerden oder Schmerzen, bei Gelenksteifigkeit oder Bewegungseinschränkungen ihren Arzt aufsuchen sollen.

#### Mögliche Auswirkungen auf das Immunsystem

CCR5-Antagonisten können möglicherweise die Immunantwort auf bestimmte Infektionen verändern. Dies sollte bei der Behandlung von Infektionen, wie z. B. aktiver Tuberkulose und invasiven Pilzinfektionen berücksichtigt werden. In den Zulassungsstudien war im Behandlungsarm mit Maraviroc und in dem mit Placebo die Häufigkeit von AIDS-definierenden Infektionen vergleichbar.

#### Entölte Phospholipide aus Sojabohnen (Soja-Lecithin)

CELSENTRI enthält entölte Phospholipide aus Sojabohnen (Soja-Lecithin).

Bei Patienten, die auf Erdnüsse oder Soja allergisch sind, darf CELSENTRI nicht angewendet werden.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Maraviroc ist ein Substrat des Cytochroms P450 CYP3A4. Die gleichzeitige Gabe von Maraviroc zusammen mit Arzneimitteln, die CYP3A4 induzieren, kann die Plasmakonzentration von Maraviroc reduzieren und dessen therapeutische Wirkung verringern. Die gleichzeitige Gabe von Maraviroc zusammen mit Arzneimitteln, die CYP3A4 hemmen, kann die Plasmakonzentration von Maraviroc erhöhen. Wenn Maraviroc zusammen mit CYP3A4-Hemmern und/oder CYP3A4-Induktoren gegeben wird, wird eine Dosisanpassung von Maraviroc empfohlen. Weitere Informationen zu gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln folgen weiter unten (siehe Tabelle 1).

Studien an Lebermikrosomen und rekombinanten Enzymsystemen haben gezeigt, dass Maraviroc in klinisch relevanten Konzentrationen keines der bedeutenden P450-Enzyme (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4) hemmt. Maraviroc zeigte keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Midazolam, der oralen Kontrazeptiva Ethinylestradiol und Levonorgestrel oder auf das Verhältnis von 6 $\beta$ -Hydroxykortison/Kortison in der Niere, was auf eine fehlende Hemmung oder Induktion von CYP3A4 *in vivo* hinweist. Bei höheren Maraviroc-Expositionen kann eine mögliche Hemmung von CYP2D6 nicht ausgeschlossen werden. Auf Basis der *In-vitro*-Daten und der klinischen Ergebnisse ist das Potenzial von Maraviroc, die Pharmakokinetik von gleichzeitig gegebenen Arzneimitteln zu beeinflussen, niedrig.

Die renale Clearance beträgt ca. 23 % der Gesamtclearance von Maraviroc, wenn dieses ohne CYP3A4-Hemmer angewendet wird. Da sowohl passive wie auch aktive Prozesse beteiligt sind, besteht die Möglichkeit einer Konkurrenz um die Ausscheidung mit anderen renal eliminierten Wirkstoffen. Die gleichzeitige Anwendung von Maraviroc zusammen mit Tenofovir (Substrat der renalen Elimination) und Co-trimoxazol (enthält Trimethoprim, einen renalen Kationentransport-Hemmer) zeigte jedoch keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Maraviroc. Darüber hinaus zeigte die gleichzeitige Anwendung von Maraviroc zusammen mit Lamivudin/Zidovudin keine Auswirkungen von Maraviroc auf die Pharmakokinetik von Lamivudin (wird hauptsächlich renal eliminiert) oder Zidovudin (Metabolismus nicht über P450, renale Elimination). *In vitro* hemmt Maraviroc das P-Glykoprotein (IC<sub>50</sub> = 183  $\mu$ m). *In vivo* hat Maraviroc jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin. Es ist nicht auszuschließen, dass Maraviroc die Exposition mit Dabigatranetexilat, einem Substrat des P-Glycoproteins, erhöhen kann.

**Tabelle 1: Wechselwirkungen und Dosisempfehlungen mit anderen Arzneimitteln**

Wirkstoffe nach Therapiegebiet geordnet (CELSENTRI-Dosis in der Studie)	Auswirkungen auf den Plasmaspiegel Geometrisches Mittel der Veränderung, wenn keine andere Angabe	Empfehlungen für die gemeinsame Gabe
<b>ANTIINFEKTIVA</b>		
<b>Antiretrovirale Arzneimittel</b>		
<b>Pharmakokinetische Verstärker</b>		
Cobicistat	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht.  Cobicistat ist ein starker CYP3A-Hemmer.	Bei gleichzeitiger Gabe mit einem Cobicistat-enthaltenden Regime sollte die Dosis von CELSENTRI auf 2 x täglich 150 mg reduziert werden.
<b>Nukleosidische/Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)</b>		
Lamivudin 150 mg 2 x tägl. (Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)	Lamivudin AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,13 Lamivudin C <sub>max</sub> : ↔ 1,16 Die Konzentration von Maraviroc wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	Es werden keine signifikanten Wechselwirkungen beobachtet/erwartet. <u>2 x täglich CELSENTRI 300 mg und NRTIs können ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.</u>
Tenofovir 300 mg 1 x tägl. (Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,03 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↔ 1,03 Die Konzentration von Tenofovir wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	
Zidovudin 300 mg 2 x tägl. (Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)	Zidovudin AUC <sub>12</sub> : ↔ 0,98 Zidovudin C <sub>max</sub> : ↔ 0,92 Die Konzentration von Maraviroc wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	
<b>Integraseinhibitoren</b>		
Elvitegravir/Ritonavir 150 mg/100 mg 1 x tägl. (Maraviroc 150 mg 2 x tägl.)	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 ist als Einzelsubstanz nur in Kombination mit bestimmten Ritonavir-geboosterten Protease-Inhibitoren indiziert.  Von Elvitegravir per se wird keine Auswirkung auf die Exposition von Maraviroc in einem klinisch relevanten Ausmaß erwartet; der beobachtete Effekt wird Ritonavir zugesprochen.  Somit sollte die Dosis von CELSENTRI im Einklang mit der Empfehlung für die gleichzeitige Anwendung mit entsprechenden PI/Ritonavir-Kombinationen (siehe „HIV-Protease-Inhibitoren“) angepasst werden.

Raltegravir 400 mg 2 x tägl. (Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)	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	Es werden keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen beobachtet. <u>2 x täglich CELSENTRI 300 mg und Raltegravir können ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.</u>
<b><i>Nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)</i></b>		
Efavirenz 600 mg 1 x tägl. (Maraviroc 100 mg 2 x tägl.)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,55 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,49 Die Konzentration von Efavirenz wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	<u>Bei gleichzeitiger Gabe mit Efavirenz ohne einen Proteaseinhibitor oder andere starke CYP3A4-Hemmer muss die Dosis von CELSENTRI auf 2 x täglich 600 mg erhöht werden. Zur gleichzeitigen Gabe mit Efavirenz mit einem Proteaseinhibitor siehe die Empfehlungen weiter unten.</u>
Etravirin 200 mg 2 x tägl. (Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)	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	<u>Etravirin ist nur zur Anwendung mit geboosterten Proteaseinhibitoren zugelassen. Zur gleichzeitigen Gabe mit Etravirin mit einem Proteaseinhibitor siehe unten.</u>
Nevirapin 200 mg 2 x tägl. (Maraviroc 300 mg Einmalgabe)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ Verglichen mit historischen Kontrollwerten Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ Verglichen mit historischen Kontrollwerten Die Konzentration von Nevirapin wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	Der Vergleich mit historischen Kontrollwerten lässt vermuten, dass <u>2 x täglich CELSENTRI 300 mg und Nevirapin ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden können.</u>
<b><i>Hepatitis-C-Virus-Proteaseinhibitoren</i></b>		
Boceprevir 800 mg 3 x tägl. (Maraviroc 150 mg 2 x tägl.)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> ↑ 3,02 (2,53; 3,59) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 3,33 (2,54; 4,36) Maraviroc C <sub>12</sub> : ↑ 2,78 (2,40-3,23)  Es ist unwahrscheinlich, dass die Konzentrationen von Boceprevir durch die gleichzeitige Gabe von Maraviroc beeinflusst werden (basierend auf historischen Daten und dem Eliminationsweg von Boceprevir).	2 x täglich Maraviroc 150 mg bei gleichzeitiger Gabe mit Boceprevir
Telaprevir 750 mg 3 x tägl. (Maraviroc 150 mg 2 x tägl.)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> ↑ 9,49 (7,94; 11,34) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 7,81 (5,92; 10,32) Maraviroc C <sub>12</sub> : ↑ 10,17 (8,73-11,85)  Es ist unwahrscheinlich, dass die Konzentrationen von Telaprevir durch die gleichzeitige Gabe von Maraviroc beeinflusst werden	2 x täglich Maraviroc 150 mg bei gleichzeitiger Gabe mit Telaprevir

	(basierend auf historischen Daten und dem Eliminationsweg von Telaprevir).	
<b>HIV-Proteaseinhibitoren (PIs)</b>		
Atazanavir 400 mg 1 x tägl. (Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 3,57 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,09 Die Konzentration von Atazanavir wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	<u>Bei gleichzeitiger Gabe mit einem Proteaseinhibitor (außer Tipranavir/Ritonavir: hier beträgt die CELSENTRI-Dosis 300 mg 2 x tägl.) muss die Dosis von CELSENTRI auf 2 x täglich 150 mg verringert werden.</u>
Atazanavir/Ritonavir 300 mg/100 mg 1 x tägl. (Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 4,88 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,67 Die Konzentration von Atazanavir/Ritonavir wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	
Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg 2 x tägl. (Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 3,95 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 1,97 Die Konzentration von Lopinavir/Ritonavir wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	
Saquinavir/Ritonavir 1000 mg/100 mg 2 x tägl. (Maraviroc 100 mg 2 x tägl.)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 9,77 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 4,78 Die Konzentration von Saquinavir/Ritonavir wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	
Darunavir/Ritonavir 600 mg/100 mg 2 x tägl. (Maraviroc 150 mg 2 x tägl.)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 4,05 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,29 Die Konzentrationen von Darunavir und Ritonavir entsprachen historischen Werten.	
Nelfinavir	Zur gleichzeitigen Gabe mit Nelfinavir liegen nur begrenzte Daten vor. Nelfinavir ist ein starker CYP3A4-Hemmer, durch den man eine Erhöhung der Konzentration von Maraviroc erwarten kann.	
Indinavir	Zur gleichzeitigen Gabe mit Indinavir liegen nur begrenzte Daten vor. Indinavir ist ein starker CYP3A4-Hemmer. Populationspharmakokinetische Analysen in Phase-III-Studien lassen vermuten, dass bei gleichzeitiger Gabe mit Indinavir eine Dosisverringerng von Maraviroc notwendig wird, um die gewünschte Maraviroc-Konzentration zu erhalten.	

Tipranavir/Ritonavir 500 mg/200 mg 2 x tägl. (Maraviroc 150 mg 2 x tägl.)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,02 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↔ 0,86 Die Konzentrationen von Tipranavir und Ritonavir entsprachen historischen Werten.	
Fosamprenavir/Ritonavir 700 mg/100 mg 2 x tägl. (Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)	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	<u>Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.</u> Die beobachtete signifikante Abnahme der C <sub>min</sub> -Werte von Amprenavir kann bei Patienten zu einem virologischen Versagen führen.
<b>NNRTI + Proteaseinhibitoren</b>		
Efavirenz 600 mg 1 x tägl. + Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg 2 x tägl. (Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,53 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 1,25 Die Konzentration von Efavirenz, Lopinavir/Ritonavir wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	<u>Bei gleichzeitiger Gabe zusammen mit Efavirenz und einem Proteaseinhibitor muss die Dosierung von CELSENTRI auf 2 x täglich 150 mg verringert werden (außer Tipranavir/Ritonavir: hier beträgt die Dosis 2 x täglich 600 mg).</u>
Efavirenz 600 mg 1 x tägl.+ Saquinavir/Ritonavir 1000 mg/100 mg 2 x tägl. (Maraviroc 100 mg 2 x tägl.)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 5,00 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,26 Die Konzentration von Efavirenz, Saquinavir/Ritonavir wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	Die gleichzeitige Anwendung von CELSENTRI mit Fosamprenavir/Ritonavir wird nicht empfohlen.
Efavirenz und Atazanavir/Ritonavir oder Darunavir/Ritonavir	Nicht untersucht. Aufgrund der Hemmwirkung von Atazanavir/Ritonavir oder Darunavir/Ritonavir ohne Efavirenz wird eine erhöhte Exposition erwartet.	
Etravirin und Darunavir/Ritonavir (Maraviroc 150 mg 2 x tägl.)	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	<u>Bei gleichzeitiger Gabe zusammen mit Etravirin und einem Proteaseinhibitor muss die Dosierung von CELSENTRI auf 2 x täglich 150 mg verringert werden.</u>  Die gleichzeitige Anwendung von CELSENTRI mit Fosamprenavir/Ritonavir wird nicht empfohlen.

Etravirin und Lopinavir/Ritonavir, Saquinavir/Ritonavir oder Atazanavir/Ritonavir	Nicht untersucht. Aufgrund der Hemmwirkung von Lopinavir/Ritonavir, Saquinavir/Ritonavir oder Atazanavir/Ritonavir ohne Efavirenz wird eine erhöhte Exposition erwartet.	
<b>ANTIBIOTIKA</b>		
Sulfamethoxazol/Trimethoprim 800 mg/160 mg 2 x tägl. (Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,11 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↔ 1,19 Die Konzentration von Sulfamethoxazol/Trimethoprim wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	<u>2 x täglich CELSENTRI 300 mg und Sulfamethoxazol/Trimethoprim können ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.</u>
Rifampicin 600 mg 1 x tägl. (Maraviroc 100 mg 2 x tägl.)	Maraviroc AUC: ↓ 0,37 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,34 Die Konzentration von Rifampicin wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	<u>Bei gleichzeitiger Gabe mit Rifampicin und ohne einen CYP3A4-Hemmer muss die Dosis von CELSENTRI auf 2 x täglich 600 mg erhöht werden.</u> Bei HIV-Patienten wurde diese Dosisanpassung nicht untersucht. Siehe auch Abschnitt 4.4.
Rifampicin und Efavirenz	Eine Kombination mit zwei Induktoren wurde nicht untersucht. Hier besteht möglicherweise das Risiko für suboptimale Konzentrationen mit der Gefahr eines Verlustes der antiviralen Wirkung und der Entwicklung von Resistenzen.	<u>Die gleichzeitige Gabe von CELSENTRI mit Rifampicin und Efavirenz wird nicht empfohlen.</u>
Rifabutin und Proteaseinhibitoren	Nicht untersucht. Rifabutin wird als schwächerer Induktor als Rifampicin angesehen. Wenn Rifabutin mit Proteaseinhibitoren kombiniert wird, die starke CYP3A4-Hemmer sind, wird in der Summe ein hemmender Effekt auf Maraviroc erwartet.	<u>Bei gleichzeitiger Gabe zusammen mit Rifabutin und Proteaseinhibitoren muss die Dosierung von CELSENTRI auf 2 x täglich 150 mg verringert werden (außer Tipranavir/Ritonavir: hier beträgt die Dosis 2 x täglich 300 mg).</u> Siehe auch Abschnitt 4.4.  Die gleichzeitige Anwendung von CELSENTRI mit Fosamprenavir/Ritonavir wird nicht empfohlen.
Clarithromycin Telithromycin	Nicht untersucht, aber beide sind starke CYP3A4-Hemmer, sodass eine Erhöhung der Maraviroc-Konzentration erwartet werden kann.	<u>Bei gleichzeitiger Gabe zusammen mit Clarithromycin und Telithromycin muss die Dosierung von CELSENTRI auf 2 x täglich 150 mg verringert werden.</u>
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
Ketoconazol 400 mg 1 x tägl. (Maraviroc 100 mg 2 x tägl.)	Maraviroc AUC <sub>τ</sub> : ↑ 5,00 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 3,38 Die Konzentration von Ketoconazol wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	<u>Bei gleichzeitiger Gabe zusammen mit Ketoconazol muss die Dosierung von CELSENTRI auf 2 x täglich 150 mg verringert werden.</u>

Itraconazol	Nicht untersucht, aber Itraconazol ist ein starker CYP3A4-Hemmer, sodass eine Erhöhung der Maraviroc-Exposition erwartet werden kann.	<u>Bei gleichzeitiger Gabe zusammen mit Itraconazol muss die Dosierung von CELSENTRI auf 2 x täglich 150 mg verringert werden.</u>
Fluconazol	Fluconazol wird als mäßiger CYP3A4-Hemmer eingestuft. Populationspharmakokinetische Analysen lassen vermuten, dass keine Dosisanpassung von Maraviroc notwendig ist.	<u>In Kombination mit Fluconazol muss CELSENTRI 2 x täglich 300 mg mit Vorsicht angewendet werden.</u>
<b>ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL</b>		
HCV-Virustatika	Pegyliertes Interferon und Ribavirin wurden nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen erwartet.	<u>2 x täglich CELSENTRI 300 mg und pegyliertes Interferon oder Ribavirin können ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.</u>
<b>MEDIKAMENTENMISSBRAUCH</b>		
Methadon	Nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen erwartet.	<u>2 x täglich CELSENTRI 300 mg und Methadon kann ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.</u>
Buprenorphin	Nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen erwartet.	<u>2 x täglich CELSENTRI 300 mg und Buprenorphin kann ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.</u>
<b>LIPIDSENKER</b>		
Statine	Nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen erwartet.	<u>2 x täglich CELSENTRI 300 mg und Statine können ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.</u>
<b>ANTIARRHYTHMIKA</b>		
Digoxin 0,25 mg Einzeldosis (Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)	Digoxin AUC <sub>t</sub> : ↔ 1,00 Digoxin C <sub>max</sub> : ↔ 1,04 Die Konzentration von Maraviroc wurde nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen erwartet.	<u>2 x täglich CELSENTRI 300 mg und Digoxin können ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.</u>  <u>Der Einfluss von Maraviroc auf Digoxin in einer Dosis von zweimal täglich 600 mg wurde nicht untersucht.</u>
<b>ORALE KONTRAZEPTIVA</b>		
Ethinylestradiol 30 mcg 1 x tägl. (Maraviroc 100 mg 2 x tägl.)	Ethinylestradiol AUC <sub>t</sub> : ↔ 1,00 Ethinylestradiol C <sub>max</sub> : ↔ 0,99 Die Konzentration von Maraviroc wurde nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen erwartet.	<u>2 x täglich CELSENTRI 300 mg und Ethinylestradiol kann ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.</u>
Levonorgestrel 150 mcg 1 x tägl. (Maraviroc 100 mg 2 x tägl.)	Levonorgestrel AUC <sub>12</sub> : ↔ 0,98 Levonorgestrel C <sub>max</sub> : ↔ 1,01 Die Konzentration von Maraviroc wurde nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen erwartet.	<u>2 x täglich CELSENTRI 300 mg und Levonorgestrel kann ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.</u>

<b>SEDATIVA</b>		
<b>Benzodiazepine</b>		
Midazolam 7,5 mg Einmalgabe (Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)	Midazolam AUC: ↔ 1,18 Midazolam C <sub>max</sub> : ↔ 1,21 Die Konzentration von Maraviroc wurde nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen erwartet.	<u>2 x täglich CELSENTRI 300 mg und Midazolam kann ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.</u>
<b>PHYTOPHARMAKA</b>		
Johanniskraut (Hypericum perforatum)	Bei gleichzeitiger Gabe von Maraviroc und Johanniskraut wird ein deutlicher Abfall der Maraviroc-Konzentration erwartet. Dies führt zu suboptimalen Konzentrationen von Maraviroc, was zu einem Verlust der antiviralen Wirksamkeit und einer möglichen Resistenzbildung führen kann.	<u>Die gleichzeitige Anwendung von Maraviroc und Johanniskraut oder Produkten, die Johanniskraut enthalten, wird nicht empfohlen.</u>

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten bei schwangeren Frauen vor. Studien an Ratten und Kaninchen zeigten eine Reproduktionstoxizität bei hohen Konzentrationen. Die primäre pharmakologische Wirkung (CCR5-Rezeptor-Affinität) war bei diesen Arten eingeschränkt (siehe Abschnitt 5.3). Während der Schwangerschaft darf Maraviroc nur dann angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

##### Stillzeit

Studien an lactierenden Ratten zeigten, dass Maraviroc zu einem großen Teil in die Rattenmilch übergeht. Die primäre pharmakologische Wirkung (CCR5-Rezeptor-Affinität) war bei dieser Art eingeschränkt. Es ist nicht bekannt, ob Maraviroc auch in die Muttermilch des Menschen übergeht.

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Mütter ihre Kinder unter keinen Umständen stillen, um eine Übertragung von HIV zu vermeiden.

##### Fertilität

Bisher liegen keine Daten über den Einfluss von Maraviroc auf die Fertilität des Menschen vor. Bei Ratten traten keine unerwünschten Wirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität auf (siehe Abschnitt 5.3).

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Maraviroc kann Schwindel verursachen. Die Patienten müssen angewiesen werden, dass sie beim Auftreten von Schwindelgefühl möglicherweise gefährliche Aktivitäten wie Auto fahren oder das Bedienen von Maschinen unterlassen müssen.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von Maraviroc basiert auf 1.374 Patienten mit einer HIV-1-Infektion, die mindestens eine Dosis Maraviroc im Rahmen von klinischen Studien der Phase IIb/III erhielten. Dabei erhielten 426 vorbehandelte und 360 nicht vorbehandelte Patienten die vorgeschriebene Dosis von 300 mg zweimal täglich und weitere 588 vor- und nicht vorbehandelte Patienten 300 mg einmal täglich. Die Erfassung der behandlungsbedingten Nebenwirkungen erfolgte kombiniert für die beiden Phase-IIb/III-Studien bei vorbehandelten erwachsenen Patienten (MOTIVATE-1 und MOTIVATE-2) und die eine Studie bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten (MERIT) mit einer CCR5-tropen HIV-1-Infektion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die in den Phase-IIb/III-Studien mit der vorgeschriebenen Dosierung am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Übelkeit, Durchfall, Erschöpfung und Kopfschmerzen. Diese Nebenwirkungen waren häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ). Die Häufigkeit, mit der diese Ereignisse berichtet wurden, war, ebenso wie die nebenwirkungsbedingte Abbruchrate in Phase-IIb/III-Studien unter Maraviroc, vergleichbar mit der unter der Vergleichssubstanz.

### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Organsystemen und Häufigkeiten aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die nachfolgenden Nebenwirkungen und Laborwertveränderungen sind nicht bezogen auf die Dauer der Exposition.

Tabelle 2 zeigt klinisch bedeutsame Nebenwirkungen mit mäßiger oder stärkerer Ausprägung, die in den Phase-IIb/III-Studien bei den Patienten unter Maraviroc häufiger auftraten als unter der Vergleichssubstanz. Die in Tabelle 2 aufgeführten Nebenwirkungen aus klinischen Studien bewerteten die Prüfarzte als möglicherweise durch die Studienmedikation bedingt.

**Tabelle 2: Klinisch bedeutsame Nebenwirkungen mit mäßiger oder stärkerer Ausprägung, die bei den Patienten unter Maraviroc häufiger auftraten als unter der Vergleichssubstanz**

<b>Organsystem</b>	<b>Nebenwirkung</b>	<b>Häufigkeit</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie, ösophageale Candidiasis	Gelegentlich
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	Gallengangkrebs, diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Hodgkin-Lymphom, Knochenmetastasen, Lebermetastasen, Peritonealmetastasen, Nasopharynxkarzinom, Ösophaguskarzinom	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	Häufig
	Panzytopenie, Granulozytopenie	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Depressionen, Schlaflosigkeit	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Krämpfe und Anfallsleiden	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Angina pectoris	Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, Blähungen, Übelkeit	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen*	Erhöhung der Alanin-Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase	Häufig
	Hyperbilirubinämie, Erhöhung der Gammaglutamyltransferase	Gelegentlich
	Toxische Hepatitis, Leberversagen, Leberzirrhose, Erhöhung der alkalischen Phosphatase	Selten
	Leberversagen mit Kennzeichen für eine Allergie	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*	Exanthem	Häufig
	Stevens-Johnson-Syndrom / Toxische Epidermale Nekrolyse	Selten / nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myositis, Erhöhung der Kreatinphosphokinase	Gelegentlich
	Muskelatrophie	Selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nierenversagen, Proteinurie	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Häufig

\* Reaktionen der Haut und der Leber können einzeln oder in Kombination auftreten. Allergien vom verzögerten Typ einschließlich Ausschlag, Fieber, Eosinophilie und Reaktionen der Leber wurden typischerweise innerhalb von 2 - 6 Wochen nach dem Beginn der Therapie berichtet, siehe auch Abschnitt 4.4.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Besonders bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder langdauernder antiretroviraler Kombinationstherapie (CART) wurden Fälle von Osteonekrose berichtet. Die Häufigkeit ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Durch orthostatische Hypotonie verursachte Fälle von Synkopen wurden berichtet.

### Laborwertveränderungen

Tabelle 3 zeigt die Laborwertveränderungen Grad 3 bis 4 nach ACTG-Kriterien mit einer Häufigkeit von  $\geq 1$  %, basierend auf den maximalen Veränderungen der Laborwerte unabhängig vom Ausgangswert.

**Tabelle 3: Maximale Veränderungen der Laborwerte (unabhängig vom Ausgangswert). Laborwertveränderungen Grad 3 bis 4 (ACTG-Kriterien) mit einer Häufigkeit von  $\geq 1$  %. Studien MOTIVATE 1 und MOTIVATE 2 (gepoolte Analyse, max. 48 Wochen).**

Laborparameter	Grenzwert	Maraviroc 300 mg zweimal täglich + OBT N = 421* (%)	Placebo + OBT  N = 207* (%)
Leber- und Gallenerkrankungen			
Aspartat- Aminotransferase	>5 x ULN	4,8	2,9
Alanin- Aminotransferase	>5 x ULN	2,6	3,4
Gesamtbilirubin	>5 x ULN	5,5	5,3
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Amylase	>2 x ULN	5,7	5,8
Lipase	>2 x ULN	4,9	6,3
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Absolute Neutrophilenzahl	<750/mm <sup>3</sup>	4,3	1,9

ULN: Oberer Grenzwert des Normalbereiches

OBT: Optimierte Hintergrundtherapie

\* Prozentangabe basierend auf der Gesamtzahl der Patienten, die für jeden Laborparameter untersucht wurden

Die MOTIVATE-Studien wurden über 96 Wochen hinaus verlängert, mit einer anschließenden Beobachtungsphase, die auf 5 Jahre ausgedehnt wurde, um die langfristige Sicherheit von Maraviroc zu beurteilen. Die für die Langzeitsicherheit relevanten Endpunkte (LTS/SE) umfassten Tod, AIDS-definierende Ereignisse, Leberversagen, Myokardinfarkt/Myokardischämie, Malignome, Rhabdomyolyse und andere schwerwiegende Infektionen. Die Häufigkeit dieser Endpunkte entsprach bei Patienten, die in dieser Beobachtungsphase mit Maraviroc behandelt wurden, den Häufigkeiten, die zu früheren Zeitpunkten in diesen Studien beobachtet wurden.

Bei nicht vorbehandelten Patienten war die Häufigkeit von Laborwertveränderungen im Grad 3 bis 4 nach ACTG-Kriterien in der Maraviroc- und der Efavirenz-Therapiegruppe vergleichbar.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Die höchste Dosis, die in klinischen Studien verabreicht wurde, betrug 1200 mg. Das Auftreten einer orthostatischen Hypotonie stellte die dosislimitierende Nebenwirkung dar.

Bei Hunden und Affen kam es bei Plasmakonzentrationen, die dem 6- bzw. 12-Fachen der beim Menschen bei der maximal empfohlenen Dosierung von 300 mg zweimal täglich erwarteten Konzentration entsprachen, zu einer Verlängerung des QT-Intervalls. In den Phase-III-Studien mit der empfohlenen Dosis von Maraviroc und in einer speziellen Pharmakokinetikstudie zur Überprüfung einer möglichen Verlängerung des QT-Intervalls durch Maraviroc wurde jedoch im Vergleich zu Placebo + OBT keine klinisch signifikante QT-Verlängerung festgestellt.

Für eine Überdosierung mit Maraviroc gibt es kein spezifisches Antidot. Die Therapie einer Überdosierung besteht in generellen supportiven Maßnahmen, wie z. B. einer Lagerung des Patienten in Rückenlage, sowie einer sorgfältigen Überwachung der Vitalfunktionen, des Blutdrucks und des EKGs.

Wenn notwendig, kann die Beseitigung von noch nicht resorbiertem, aktivem Maraviroc durch Erbrechen oder eine Magenspülung erreicht werden. Die Anwendung von Aktivkohle kann ebenfalls sinnvoll für die Elimination von noch nicht resorbiertem Wirkstoff sein. Da Maraviroc nur in geringem Ausmaß an Proteine bindet, kann eine Dialyse hilfreich bei der Elimination dieses Arzneimittels sein. Weitere Maßnahmen sollten gemäß den Empfehlungen der nationalen Giftzentrale, sofern vorhanden, erfolgen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Arzneistoffe zur systemischen Anwendung, andere antivirale Arzneistoffe, ATC-Code: J05AX09

#### **Wirkmechanismus**

Maraviroc ist ein Vertreter der therapeutischen Klasse der CCR5-Antagonisten. Maraviroc bindet selektiv an den Chemokinrezeptor CCR5 beim Menschen, wodurch das Eindringen des CCR5-tropen HIV-1 in die Zielzellen verhindert wird.

#### **Antivirale Aktivität *in vitro***

Maraviroc zeigt *in vitro* keine antivirale Aktivität gegen Viren, die CXCR4 als Co-Rezeptor nutzen können (dual-trope oder CXCR4-trope Viren werden nachstehend gemeinsam als „CXCR4-nutzende Viren“ bezeichnet). Der serumadjustierte EC<sub>90</sub>-Wert bei 43 primär klinischen HIV-1-Isolaten betrug 0,57 ng/ml (0,06 bis 10,7), ohne signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen getesteten Subtypen. Die antivirale Aktivität von Maraviroc gegen HIV-2 wurde nicht untersucht. Detailinformationen finden sich im Abschnitt Pharmakologie des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) für CELSENTRI auf der Internetseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA).

Bei Anwendung zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln in Zellkulturen zeigte die Kombination von Maraviroc mit einer Reihe von nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern,

nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern, Proteaseinhibitoren oder dem HIV-Fusionshemmer Enfuvirtid keinen antagonistischen Effekt.

### **Resistenz**

Es gibt zwei virale Schutzmechanismen gegen Maraviroc: durch Selektion von Viren, die CXCR4 als Co-Rezeptor nutzen (CXCR4 nutzendes Virus), oder durch Selektion resistenter Viren, die weiterhin CCR5 nutzen (CCR5-tropes Virus).

#### In vitro:

Nach serieller Passage von zwei CCR5-tropen Viren (kein Laborstamm, 2 klinische Isolate) kam es zur Selektion von HIV-Varianten mit reduzierter Empfindlichkeit gegen Maraviroc. Die Viren mit Resistenz gegen Maraviroc blieben CCR5-trop und es zeigte sich keine Umwandlung von einem CCR5-tropen Virus in ein CXCR4-tropes Virus.

Phänotypische Resistenz: Die Konzentrations-Wirkungs-Kurven für die Maraviroc-resistenten Viren waren phänotypisch durch Kurven charakterisiert, die in Testsystemen mit seriellen Verdünnungen von Maraviroc keine 100%ige Hemmwirkung erreichten. Herkömmliche Änderungen in den IC<sub>50</sub>/IC<sub>90</sub>-Konzentrationen waren keine sinnvollen Parameter, da sie sich trotz signifikant verminderter Empfindlichkeit gelegentlich als unverändert erwiesen.

Genotypische Resistenz: Es zeigte sich eine Zunahme von Mutationen im gp120-Glykoprotein der Virushülle (das virale Protein, welches an den CCR5-Co-Rezeptor bindet). Bei den verschiedenen Isolaten waren die Positionen dieser Mutationen uneinheitlich. Daher ist die Bedeutung dieser Mutationen für die Empfindlichkeit anderer Viren auf Maraviroc nicht bekannt.

#### Kreuzresistenz in vitro:

In Zellkulturen waren alle klinischen HIV-1-Isolate, die gegenüber nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern, nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern, Proteaseinhibitoren und Enfuvirtid resistent waren, empfindlich gegen Maraviroc. Gegen Maraviroc resistente Viren, die sich *in vitro* bildeten, blieben empfindlich gegenüber dem Fusionshemmer Enfuvirtid und dem Proteaseinhibitor Saquinavir.

#### In vivo:

Vorbehandelte Patienten

In den Zulassungsstudien (MOTIVATE 1 und MOTIVATE 2) zeigten 7,6 % der Patienten in einem Zeitraum von 4 bis 6 Wochen zwischen Screening- und Ausgangsvisite einen Tropismuswechsel von CCR5-tropen zu CXCR4-tropen oder dual/gemischt-tropen Viruspopulationen.

#### Therapieversagen bei CXCR4 nutzenden Viren:

Bei 60 % der Personen, die nicht auf die Behandlung mit Maraviroc ansprachen, wurde zum Zeitpunkt des Therapieversagens ein CXCR4 nutzendes Virus nachgewiesen. Im Behandlungsarm mit Placebo + OBT lag der Anteil bei 6 % der Therapieversager. Um die wahrscheinliche Herkunft des während der Behandlung aufgetretenen CXCR4 nutzenden Virus herauszufinden, wurden die Viren von 20 repräsentativen Personen (16 Personen aus dem Maraviroc-Arm und 4 Personen aus dem Behandlungsarm mit Placebo + OBT), bei denen zum Zeitpunkt des Therapieversagens ein CXCR4 nutzendes Virus nachgewiesen werden konnte, einer detaillierten klonalen Analyse unterzogen. Aus dieser Analyse lässt sich ableiten, dass das CXCR4 nutzende Virus eher von einem bereits vorhandenen CXCR4 nutzenden Virus stammt, das durch den Test vor Behandlungsbeginn nicht nachgewiesen worden war, als dass es durch eine Mutation aus einem bei Behandlungsbeginn vorhandenen CCR5-tropen Virus entstanden wäre. Eine Analyse des Tropismus nach Versagen einer Behandlung mit Maraviroc mit CXCR4 nutzendem Virus bei Patienten mit einem bei Behandlungsbeginn vorhandenen CCR5-Virus zeigte, dass bei 33 von 36 Patienten mit einer Nachbeobachtungsphase von mehr als 35 Tagen die Viruspopulation zum CCR5-Tropismus zurückkehrte.

Auf der Basis der verfügbaren Daten scheint das Resistenzprofil gegenüber anderen antiretroviralen Arzneimitteln zum Zeitpunkt des Therapieversagens mit CXCR4 nutzenden Viren ähnlich zu sein wie das der CCR5-tropen Viruspopulationen zu Behandlungsbeginn. Daher muss bei der Auswahl der Behandlungsoptionen davon ausgegangen werden, dass die Viren, die Teil der zunächst unentdeckten, CXCR4 nutzenden Virenpopulation waren, das gleiche Resistenzprofil aufweisen wie die CCR5-trope Viruspopulation.

#### Therapieversagen bei CCR5 nutzenden Viren:

Phänotypische Resistenz: Von denjenigen Patienten mit CCR5-tropen Viren zum Zeitpunkt des Therapieversagens unter Maraviroc wiesen 22 von 58 Patienten Viren auf mit einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Maraviroc. Bei den restlichen 36 Patienten ergab eine exploratorische virologische Analyse bei einer repräsentativen Gruppe keinen Hinweis auf ein Virus mit verringerter Empfindlichkeit; ein klinisch validierter Grenzwert für ein reduziertes virologisches Ansprechen ist bisher nicht ermittelt worden. Bei letzterer Gruppe ließen Hinweise auf eine mangelhafte Compliance schließen (niedrige und schwankende Wirkstoffspiegel und in vielen Fällen eine hohe verbleibende Residualaktivität der optimierten Basistherapie). Bei Patienten mit Therapieversagen bei ausschließlich R5-tropen Viren kann Maraviroc dennoch als aktiv erachtet werden, falls die maximale prozentuale Inhibition (MPI)  $\geq 95\%$  beträgt (Pheno Sense Entry Assay). Die Residualaktivität *in vivo* bei Viren mit MPI-Werten  $< 95\%$  wurde noch nicht bestimmt.

Genotypische Resistenz: Aufgrund der hohen Variabilität der V3-Sequenzen und der geringen Anzahl der bisher analysierten Proben können derzeit keine wesentlichen Mutationen (V3-Loop) identifiziert werden.

### **Klinische Ergebnisse**

#### Studien an vorbehandelten Patienten mit CCR5-tropen Viren:

Die klinische Wirksamkeit von Maraviroc (in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln) auf die HIV-RNA-Spiegel und CD4<sup>+</sup>-Zellzahlen im Plasma, wurde in zwei pivotalen, noch laufenden, randomisierten, doppelblinden Multizenterstudien (MOTIVATE-1 und MOTIVATE-2; n = 1076) bei HIV-1 infizierten Patienten untersucht, bei denen CCR5-tropes Virus mit dem Trofile-Test von Monogram nachgewiesen worden war.

Patienten, die in diese Studien eingeschlossen wurden, hatten eine vorangegangene Therapie mit mindestens drei antiretroviralen Substanzklassen ( $\geq 1$  nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Hemmer,  $\geq 1$  nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Hemmer,  $\geq 2$  Proteaseinhibitoren und/oder Enfuvirtid) oder eine dokumentierte Resistenz gegenüber mindestens einem Mitglied jeder Klasse. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:2:1 auf 300 mg Maraviroc (Dosisäquivalent) einmal täglich, 300 mg Maraviroc zweimal täglich oder Placebo, zusammen mit einer OBT aus drei bis sechs antiretroviralen Arzneimitteln (außer niedrig dosiertem Ritonavir), randomisiert. Die OBT wurde auf der Basis der individuellen Vorbehandlung und einer Bestimmung der geno- und phänotypischen Resistenzsituation zu Studienbeginn ausgewählt.

**Tabelle 4: Demografische Patientendaten und Ausgangswerte (gepoolte Studien MOTIVATE-1 und MOTIVATE-2)**

<b>Demografische Daten und Ausgangswerte</b>	<b>Maraviroc 300 mg zweimal täglich + OBT N = 426</b>	<b>Placebo + OBT N = 209</b>
Alter (Jahre)	46,3	45,7
Spanne (Jahre)	21 bis 73	29 bis 72
Männer	89,7 %	88,5 %
Ethnische Gruppe: Weiße/Schwarze/andere	85,2 %/12 %/2,8 %	85,2 %/12,4 %/2,4 %
Mittlerer Ausgangswert des HIV-1-RNA-Werts (log <sub>10</sub> Kopien/ml)	4,85	4,86
Medianwert der anfänglichen CD4 <sup>+</sup> -Zellzahl (Zellen/mm <sup>3</sup> )	166,8	171,3
Spanne (Zellen/mm <sup>3</sup> )	2,0 bis 820,0	1,0 bis 675,0
Viruslast bei Screening ≥ 100.000 Kopien/ml	179 (42,0 %)	84 (40,2 %)
Anfängliche CD4 <sup>+</sup> -Zellzahl unter 200 Zellen/mm <sup>3</sup>	250 (58,7 %)	118 (56,5 %)
Anzahl (Prozentsatz) der Patienten mit genotypischem Empfindlichkeits-Score (GSS-Score)		
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 %)

GeneSeq-Resistenztest

In den klinischen Zulassungsstudien wurde nur eine begrenzte Zahl von Patienten aus anderen ethnischen Gruppen als Kaukasier eingeschlossen, sodass für diese Patientenpopulation nur sehr limitierte Daten vorliegen.

Bei Patienten mit einem Therapieversagen aufgrund eines Wechsels des Tropismus zu dual/gemischttropen oder CXCR4-tropen Viren war die mittlere Zunahme der CD4<sup>+</sup>-Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert im Therapiearm Maraviroc 300 mg zweimal täglich + OBT (+56 Zellen/mm<sup>3</sup>) größer als bei den Versagern unter Placebo + OBT (+13,8 Zellen/mm<sup>3</sup>). Dies war unabhängig vom Tropismus.

**Tabelle 5: Wirksamkeits-Therapieergebnisse nach 48 Wochen (gepoolte Studien MOTIVATE-1 und MOTIVATE-2)**

<b>Ergebnisse</b>	<b>Maraviroc 300 mg zweimal täglich + OBT N = 426</b>	<b>Placebo + OBT N = 209</b>	<b>Differenz<sup>1</sup> (Konfidenzintervall<sup>2</sup>)</b>
Mittlere Veränderung des HIV-1-RNA-Werts gegenüber dem Ausgangswert (log Kopien/ml)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327 bis -0,783)
Prozentualer Anteil Patienten mit HIV-1-RNA-Wert unter 400 Kopien/ml	56,1 %	22,5 %	Odds Ratio: 4,76 (3,24 bis 7,00)
Prozentualer Anteil Patienten mit HIV-1-RNA-Wert unter 50 Kopien/ml	45,5 %	16,7 %	Odds ratio: 4,49 (2,96 bis 6,83)
Mittlere Veränderung der CD4 <sup>+</sup> -Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert (Zellen/ $\mu$ l)	122,78	59,17	63,13 (44,28 bis 81,99) <sup>2</sup>

<sup>1</sup> p-Werte <0,0001

<sup>2</sup> Bei allen Wirksamkeits-Endpunkten war das Konfidenzintervall 95 %, außer für die Veränderung des HIV-1-RNA-Werts gegenüber dem Ausgangswert, bei dem es 97,5 % betrug

In einer retrospektiven Analyse der MOTIVATE-Studien mit einem empfindlicheren Screening-Assay zur Bestimmung des Tropismus (Trofile ES) betrug die Ansprechrate (<50 Kopien/ml nach 48 Wochen) bei Patienten mit nur CCR5-tropen Viren zu Behandlungsbeginn: 48,2 % unter Maraviroc und optimierter Hintergrundtherapie (OBT) (n=328) gegenüber 16,3 % unter Placebo und OBT (n=178).

Maraviroc 300 mg zweimal täglich + OBT war in allen untersuchten Patienten-Subgruppen wirksamer als Placebo + OBT (siehe Tabelle 6). Patienten mit einer sehr niedrigen CD4<sup>+</sup>-Zellzahl als Ausgangswert (z. B. <50 Zellen/ $\mu$ l) hatten einen geringeren Therapieerfolg. Diese Patienten-Subgruppe hatte zu einem hohen Anteil Hinweise für eine schlechte Prognose, wie z. B. ausgeprägte Resistenzen und eine hohe Viruslast zu Behandlungsbeginn. Gegenüber Placebo + OBT wies Maraviroc jedoch immer noch einen signifikanten Behandlungsvorteil auf (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6: Subgruppenanalyse der Patienten, die nach 48 Wochen einen Wert unter 50 Kopien/ml erreichten (Gepoolte Studien MOTIVATE-1 und MOTIVATE-2)**

Subgruppen	HIV-1-RNA-Wert <50 Kopien/ml	
	Maraviroc 300 mg zweimal täglich + OBT N = 426	Placebo + OBT N = 209
HIV-1-RNA-Wert bei Screening (Kopien/ml):		
<100.000	58,4 %	26,0 %
≥100.000	34,7 %	9,5 %
CD4 <sup>+</sup> -Ausgangszellzahl (Zellen/μl):		
<50	16,5 %	2,6 %
50 bis 100	36,4 %	12,0 %
101 bis 200	56,7 %	21,8 %
201 bis 350	57,8 %	21,0 %
≥350	72,9 %	38,5 %
Anzahl aktiver, antiretroviraler Arzneimittel in der OBT <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> Basierend auf dem genotypischen Empfindlichkeits-Score (GSS-Score)

Studien bei vorbehandelten Patienten mit nicht CCR5-tropen Viren:

Studie A4001029 war eine exploratorische Studie bei Patienten mit dual/gemischtem oder CXCR4-tropem HIV-1. Sie hatte ein ähnliches Design wie die Studien MOTIVATE-1 und MOTIVATE-2. Ohne dass sich negative Auswirkungen auf Viruslast oder CD4<sup>+</sup>-Zellzahlen gezeigt hätten, konnte in dieser Studie weder eine Überlegenheit noch eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber Placebo + OBT gezeigt werden.

Studien bei nicht vorbehandelten Patienten:

In einer noch laufenden, randomisierten Doppelblindstudie (MERIT) wird Maraviroc mit Efavirenz verglichen, beide in Kombination mit Zidovudin/Lamivudin (n = 721, 1:1). In Bezug auf den Endpunkt HIV-1-RNA-Wert <50 Kopien/ml erreichte Maraviroc nach 48 Behandlungswochen gegenüber Efavirenz keine Nicht-Unterlegenheit (65,3 % versus 69,3 %; Untergrenze des Konfidenzintervalls 11,9 %). Von den mit Maraviroc behandelten Patienten brachen mehr Patienten die Therapie wegen mangelnder Wirksamkeit ab (43 versus 15), und bei den Patienten mit mangelnder Wirksamkeit war in der Maraviroc-Gruppe der Anteil mit einer erworbenen NRTI-Resistenz (hauptsächlich gegen Lamivudin) höher. Weniger der mit Maraviroc behandelten Patienten brachen die Therapie wegen Nebenwirkungen ab (15 versus 49).

Studien bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virus-Koinfektion

Die Sicherheit von Maraviroc in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln in Bezug auf die Leber wurde bei Hepatitis-C- und/oder Hepatitis-B-koinfizierten HIV-1-Patienten mit HIV-RNA <50 Kopien/ml in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie untersucht. 70 Patienten (Child-Pugh-Klasse A, n = 64; Child-Pugh-Klasse B, n = 6) wurden in die Maraviroc-Gruppe und 67 Patienten (Child-Pugh-Klasse A, n = 59; Child-Pugh-Klasse B, n = 8) wurden in die Placebo-Gruppe randomisiert.

Das primäre Ziel war die Untersuchung der Häufigkeit der ALT-Laborwertveränderungen vom Grad 3 und 4 (> dem 5-fachen des oberen Grenzwerts des Normalbereichs (ULN), wenn der ALT-

Ausgangswert  $\leq$  ULN ist; oder  $>$  dem 3,5-fachen des Ausgangswerts, wenn der Ausgangswert der ALT  $>$  ULN ist) zu Woche 48. Ein Patient in jedem Behandlungsarm erreichte den primären Endpunkt zu Woche 48 (im Placebo-Arm in Woche 8 und im Maraviroc-Arm in Woche 36).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

**Resorption:** Die Resorption von Maraviroc ist variabel und hat mehrere Spitzenwerte. Die mediane Spitzenplasmakonzentration von Maraviroc wird bei gesunden Probanden zwei Stunden (Bereich: 0,5 bis 4 Stunden) nach oraler Einmalgabe der handelsüblichen 300-mg-Tablette erreicht. Über diesen Dosisbereich verhält sich die Pharmakokinetik von oral angewendetem Maraviroc nicht dosisproportional. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 100-mg-Dosis beträgt 23 %, bei einer 300-mg-Dosis werden 33 % geschätzt. Maraviroc ist ein Substrat des Efflux-Transporters P-Glykoprotein.

Bei Einnahme einer 300-mg-Tablette zusammen mit einem fettreichen Frühstück verringerten sich die  $C_{\max}$  und die AUC von Maraviroc bei gesunden Probanden um 33 %. In den Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Maraviroc (siehe Abschnitt 5.1) gab es keine Einschränkungen hinsichtlich der Nahrungszufuhr. Daher kann Maraviroc in der empfohlenen Dosierung mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

**Verteilung:** Maraviroc liegt im Humanplasma zu ca. 76 % an Proteine gebunden vor und weist eine mäßige Affinität zu Albumin und saurem Alpha-1-Glykoprotein auf. Das Verteilungsvolumen von Maraviroc beträgt ca. 194 l.

**Biotransformation:** Studien am Menschen sowie *In-vitro*-Studien mit Lebermikrosomen und exprimierten Enzymen haben gezeigt, dass Maraviroc hauptsächlich über das Cytochrom-P450-System zu Abbauprodukten metabolisiert wird, die im Wesentlichen inaktiv gegen HIV-1 sind. *In-vitro*-Studien zeigen, dass CYP3A4 das wichtigste Enzym für die Metabolisierung von Maraviroc darstellt. Weiterhin haben *In-vitro*-Studien gezeigt, dass die polymorphen Enzyme CYP2C9, CYP2D6 und CYP2C19 nur unwesentlich zum Metabolismus von Maraviroc beitragen.

Nach einer oralen Einzeldosis von 300 mg besteht der größte zirkulierende Bestandteil (ca. 42 % der Radioaktivität) aus unverändertem Maraviroc. Der bedeutendste zirkulierende Metabolit beim Menschen ist ein sekundäres Amin (ca. 22 % der Radioaktivität), welches durch N-Dealkylierung entstanden ist. Dieser polare Metabolit weist keine wesentliche pharmakologische Aktivität auf. Weitere Metaboliten entstehen durch Monooxygenierung und haben nur einen unbedeutenden Anteil an der Radioaktivität des Plasmas.

**Elimination:** Es wurde eine Massenbilanz-/Exkretionsstudie durchgeführt, bei der eine Einzeldosis von 300 mg  $^{14}\text{C}$ -markiertem Maraviroc zum Einsatz kam. Nach 168 Stunden wurden ca. 20 % der Radioaktivität im Urin und 76 % in den Faeces wiedergefunden. Unverändertes Maraviroc war dabei der Hauptbestandteil im Urin (durchschnittlich 8 % der Dosis) und in den Faeces (durchschnittlich 25 % der Dosis). Der Rest wurde als Metaboliten ausgeschieden. Nach intravenöser Gabe (30 mg) betrug die Halbwertszeit von Maraviroc 13,2 Stunden, 22 % der Dosis wurden unverändert im Urin ausgeschieden und die Werte für totale und renale Clearance lagen bei 44,0 l/h bzw. 10,17 l/h.

**Kinder und Jugendliche:** Bei pädiatrischen Patienten wurde die Pharmakokinetik von Maraviroc nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

**Ältere Patienten:** In den Studien der Phasen I/IIa sowie III (Alter 16 bis 65 Jahre) wurden Populationsanalysen durchgeführt und keine altersabhängigen Auswirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

**Nierenfunktionsstörung:** In einer Studie wurde die Pharmakokinetik nach einer Einzeldosis von 300 mg Maraviroc bei Personen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ( $CL_{\text{cr}} < 30$  ml/min,  $n = 6$ ) und bei terminaler Niereninsuffizienz mit der von gesunden Probanden ( $n = 6$ ) verglichen. Die  $AUC_{\infty}$  (CV %) von Maraviroc betrug im geometrischen Mittel bei gesunden Probanden (normale

Nierenfunktion) 1348,4 ng x h/ml (61 %), bei stark eingeschränkter Nierenfunktion 4367,7 ng x h/ml (52 %), bei terminaler Niereninsuffizienz und Verabreichung nach der Dialyse 2677,4 ng x h/ml (40 %) und bei terminaler Niereninsuffizienz und Verabreichung vor der Dialyse 2805,5 ng x h/ml (45 %). Die  $C_{max}$  (CV %) betrug bei gesunden Probanden (normale Nierenfunktion) 335,6 ng/ml (87 %), bei stark eingeschränkter Nierenfunktion 801,2 ng/ml (56 %), bei terminaler Niereninsuffizienz und Verabreichung nach der Dialyse 576,7 ng/ml (51 %) und bei terminaler Niereninsuffizienz und Verabreichung vor der Dialyse 478,5 ng/ml (38 %). Bei Personen mit terminaler Niereninsuffizienz hatte die Dialyse nur einen minimalen Effekt auf die Exposition. Die bei Personen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion und bei Personen mit terminaler Niereninsuffizienz beobachteten Expositionen lagen im gleichen Bereich wie die, die in Studien mit Einzeldosen von 300 mg Maraviroc bei gesunden Probanden mit normaler Nierenfunktion beobachtet wurden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die Maraviroc ohne einen starken CYP3A4-Hemmer erhalten, ist daher keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

Weiterhin wurde in dieser Studie die Pharmakokinetik einer Mehrfachgabe von Maraviroc in Kombination mit 1000/100 mg Saquinavir/Ritonavir (starker CYP3A4-Hemmer) zweimal täglich über 7 Tage bei Personen mit leicht ( $CL_{cr} > 50$  und  $\leq 80$  ml/min, n = 6) und mäßig ( $CL_{cr} \geq 30$  und  $\leq 50$  ml/min, n = 6) eingeschränkter Nierenfunktion mit der von gesunden Probanden (n = 6) verglichen. Die Teilnehmer erhielten 150 mg Maraviroc in unterschiedlichen Dosierungsintervallen (gesunde Probanden: alle 12 Stunden; leicht eingeschränkte Nierenfunktion: alle 24 Stunden; mäßig eingeschränkte Nierenfunktion: alle 48 Stunden). Die mittlere Konzentration von Maraviroc über 24 Stunden ( $C_{avg}$ ) war 445,1 ng/ml bei Personen mit normaler Nierenfunktion, 338,3 ng/ml bei leicht eingeschränkter Nierenfunktion und 223,7 ng/ml bei mäßig eingeschränkter Nierenfunktion. Bei Personen mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion war die  $C_{avg}$  von Maraviroc von Stunde 24 bis 48 mit 32,8 ng/ml niedrig. Daher können Dosierungsintervalle über 24 Stunden bei Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion zu unzureichenden Konzentrationen im Zeitraum 24 bis 48 Stunden führen.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die Maraviroc zusammen mit einem starken CYP3A4-Hemmer erhalten, ist eine Dosisanpassung nötig (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

Leberfunktionsstörung: Maraviroc wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert und eliminiert. In einer Studie wurde die Pharmakokinetik von 300 mg Maraviroc als Einzeldosis bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A; n = 8) und mäßiger (Child-Pugh-Klasse B; n = 8) Leberinsuffizienz mit der bei gesunden Personen (n = 8) verglichen. Im Vergleich zu den Personen mit normaler Leberfunktion waren die geometrischen Mittelwerte für  $C_{max}$  und AUC bei den Patienten mit leichter Leberinsuffizienz um 11 % bzw. 25 % und bei den Patienten mit mäßiger Leberinsuffizienz um 32 % bzw. 46 % erhöht. Aufgrund begrenzter Daten von Patienten mit einer eingeschränkten metabolischen Kapazität und erhöhter renaler Clearance können die Auswirkungen einer mäßigen Leberinsuffizienz hierbei unterschätzt werden. Die Ergebnisse müssen daher mit Vorsicht interpretiert werden. Bei Personen mit schwerer Leberinsuffizienz ist die Pharmakokinetik von Maraviroc nicht untersucht worden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Ethnische Gruppe: Es wurden keine relevanten Unterschiede zwischen Kaukasiern, Asiaten und Angehörigen der schwarzen Bevölkerung beobachtet. Bei anderen ethnischen Zugehörigkeiten wurde die Pharmakokinetik nicht untersucht.

Geschlecht: Es wurden keine relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik beobachtet.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die primäre pharmakologische Wirkung (Affinität zum CCR5-Rezeptor) war beim Affen vorhanden (100%ige Belegung der Rezeptoren) und eingeschränkt vorhanden bei Mäusen, Ratten, Kaninchen und beim Hund. Bei Mäusen und bei Menschen, denen durch einen genetischen Defekt die CCR5-Rezeptoren fehlten, wurden keine bedeutsamen nachteiligen Folgen berichtet.

*In-vitro*- und *In-vivo*-Studien haben gezeigt, dass Maraviroc bei supratherapeutischen Dosen das QT<sub>c</sub>-Intervall verlängern kann. Hinweise auf Arrhythmien bestanden nicht.

Toxizitätsstudien mit wiederholter Dosierung bei Ratten haben die Leber als primäres Zielorgan der Toxizität herausgestellt (Erhöhung der Transaminasen, Hyperplasie des Gallengangs und Nekrosen).

Das kanzerogene Potenzial von Maraviroc wurde in einer 6-Monats-Studie an transgenen Mäusen und einer Studie an Ratten über 24 Monate untersucht. Bei Mäusen wurde, bei systemischen Expositionen (Messung der AUC<sub>0-24</sub> des ungebundenen Wirkstoffs), die im Bereich vom 7- bis 39-Fachen der Konzentration beim Menschen nach Einnahme von 300 mg zweimal täglich lagen, keine statistisch signifikante Erhöhung der Tumorfrequenz berichtet. Bei einer systemischen Exposition, die um das 21-Fache über der beim Menschen bei Einnahme von 300 mg zweimal täglich Erwarteten lag, verursachte Maraviroc bei Ratten Schilddrüsenadenome mit adaptiven Leberveränderungen. Dies wurde jedoch als wenig relevant für den Menschen bewertet. Weiterhin wurden in der Studie an Ratten bei einer systemischen Exposition, die mindestens um das 15-Fache über der beim Menschen erwarteten freien Exposition lag, Cholangiokarzinome (bei 2 von 60 Männchen unter 900 mg/kg) und Cholangiome (bei 1 von 60 Weibchen unter 500 mg/kg) beobachtet.

Maraviroc war nicht mutagen oder genotoxisch in einer Reihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen einschließlich reverser Mutationstests bei Bakterien, Chromosomenaberrationstests bei Humanlymphozyten und Mikronukleustests bei Knochenmarkzellen der Ratte.

Maraviroc beeinflusste das Geschlechtsverhalten oder die Fruchtbarkeit von männlichen oder weiblichen Ratten nicht und ließ die Spermien von behandelten männlichen Ratten bis zu einer Dosis von 1.000 mg/kg unbeeinflusst. Die Exposition bei dieser Dosierung entspricht dem 39-Fachen einer geschätzten freien AUC bei einer klinischen Dosis von 300 mg zweimal täglich.

Embryofötale Entwicklungsstudien wurden an Ratten und Kaninchen bis zu Konzentrationen durchgeführt, die dem 39- und 34-Fachen einer geschätzten freien AUC bei einer klinischen Dosis von 300 mg zweimal täglich entsprachen. Bei maternaltoxischen Dosen wiesen bei den Kaninchen sieben Föten äußerliche Anomalien auf und ein Fötus bei einer mittleren Dosis von 75 mg/kg.

Prä- und postnatale Entwicklungsstudien wurden an Ratten bis zu Konzentrationen durchgeführt, die dem 27-Fachen einer geschätzten freien AUC bei einer klinischen Dosis von 300 mg zweimal täglich entsprachen. Bei den Nachkommen männlicher Ratten, die Maraviroc in hoher Dosierung erhielten, wurde eine leichte Erhöhung der motorischen Aktivität beim Absetzen und später im Erwachsenenalter beobachtet. Bei den Weibchen wurde dieser Effekt nicht beobachtet. Andere Entwicklungsparameter dieser Jungtiere, einschließlich Fruchtbarkeit und Reproduktionsverhalten, blieben unbeeinträchtigt von der Maraviroc-Exposition ihrer Elterntiere.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose  
Wasserfreies Calciumhydrogenphosphat  
Carboxymethylstärke-Natrium  
Magnesiumstearat

#### Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid  
Macrogol (3350)

Talkum  
Entölte Phospholipide aus Sojabohnen (Soja-Lecithin)  
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Flasche mit 180 Filmtabletten aus hochdichtem Polyethylen (HDPE) und einem kindersicheren Verschluss aus Polypropylen mit einem Hitzesiegel aus Aluminiumfolie/Polyethylen.

Blister aus Polyvinylchlorid (PVC) und einer Rückseite aus Aluminiumfolie in Schachteln zu 30, 60, 90 Filmtabletten und Bündelpackungen zu 180 Filmtabletten (2 Schachteln à 90).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

ViiV Healthcare UK Ltd  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/418/006  
EU/1/07/418/007  
EU/1/07/418/008  
EU/1/07/418/009  
EU/1/07/418/010

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. September 2007  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Juli 2012

## 10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs

(Prozess A und B) Freigabeproofung für den Wirkstoff:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Ringaskiddy Drug Substance Plant  
PO Box 140, Ringaskiddy, County Cork, Irland

(nur Prozess B) Freigabeproofung für den Wirkstoff:

n.v. Ajinomoto Omnicem s.a.  
Cooppallaan 9, B-9230 Wetteren, Belgien

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

Etikett der Flasche - 150 mg-Filmtabletten

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CELSENTRI 150 mg Filmtabletten  
Maraviroc

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Filmtablette enthält 150 mg Maraviroc.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält entölte Phospholipide aus Sojabohnen (Soja-Lecithin). Packungsbeilage beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

180 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

EXP

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEBEENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

ViiV Healthcare UK Ltd  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/418/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Celsentri 150 mg

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

Etikett der Flasche - 300 mg-Filmtabletten

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CELSENTRI 300 mg Filmtabletten  
Maraviroc

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Filmtablette enthält 300 mg Maraviroc.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält entölte Phospholipide aus Sojabohnen (Soja-Lecithin). Packungsbeilage beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

180 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

EXP

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

ViiV Healthcare UK Ltd  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/418/006

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Celsentri 300 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

Faltschachtel für Blisterpackung der 150 mg-Maraviroc-Filmtabletten

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CELSENTRI 150 mg Filmtabletten  
Maraviroc

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Filmtablette enthält 150 mg Maraviroc.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält entölte Phospholipide aus Sojabohnen (Soja-Lecithin). Packungsbeilage beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten  
60 Filmtabletten  
90 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

ViiV Healthcare UK Ltd  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Celsentri 150 mg

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

Faltschachtel für Blisterpackung der 300 mg-Maraviroc-Filmtabletten

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CELSENTRI 300 mg Filmtabletten  
Maraviroc

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Filmtablette enthält 300 mg Maraviroc.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält entölte Phospholipide aus Sojabohnen (Soja-Lecithin). Packungsbeilage beachten.

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten  
60 Filmtabletten  
90 Filmtabletten

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

ViiV Healthcare UK Ltd  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Celsentri 300 mg

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

Etikett für die transparente Folienverpackung der Bündelpackung mit 180 Filmtabletten (2 Schachteln à 90 Filmtabletten) – mit Blue Box – 150 mg-Filmtabletten

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Celsentri 150 mg Filmtabletten  
Maraviroc

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Filmtablette enthält 150 mg Maraviroc.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält entölte Phospholipide aus Sojabohnen (Soja-Lecithin). Packungsbeilage beachten.

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Bündelpackung: 180 (2 Schachteln à 90) Filmtabletten.

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

EXP

### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

### **10. GEBEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

ViiV Healthcare UK Ltd  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/418/005

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Celsentri 150 mg

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

Etikett für die transparente Folienverpackung der Bündelpackung mit 180 Filmtabletten (2 Schachteln à 90 Filmtabletten) – mit Blue Box – 300 mg-Filmtabletten

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Celsentri 300 mg Filmtabletten  
Maraviroc

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Filmtablette enthält 300 mg Maraviroc.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält entölte Phospholipide aus Sojabohnen (Soja-Lecithin). Packungsbeilage beachten.

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Bündelpackung: 180 (2 Schachteln à 90) Filmtabletten.

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

EXP

### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

### **10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

ViiV Healthcare UK Ltd  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/418/010

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Celsentri 300 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

2x Faltschachtel für Blisterpackung der 150 mg-Maraviroc-Filmtabletten

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CELSENTRI 150 mg Filmtabletten  
Maraviroc

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Filmtablette enthält 150 mg Maraviroc.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält entölte Phospholipide aus Sojabohnen (Soja-Lecithin). Packungsbeilage beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

90 Filmtabletten. Teil einer Bündelpackung. Einzelverkauf unzulässig.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

EXP

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

ViiV Healthcare UK Ltd  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/418/005

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Celsentri 150 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

2x Faltschachtel für Blisterpackung der 300 mg-Maraviroc-Filmtabletten

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Celsentri 300 mg Filmtabletten  
Maraviroc

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Filmtablette enthält 300 mg Maraviroc.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält entölte Phospholipide aus Sojabohnen (Soja-Lecithin). Packungsbeilage beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

90 Filmtabletten. Teil einer Bündelpackung. Einzelverkauf unzulässig.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

EXP

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

ViiV Healthcare UK Ltd  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/418/010

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Celsentri 300 mg

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

Blisterpackung mit 10 Tabletten der 150 mg Maraviroc-Filmtabletten

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CELSENTRI 150 mg Filmtabletten  
Maraviroc

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

ViiV Healthcare (Logo)

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot:

**5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

Blisterpackung mit 10 Tabletten der 300 mg Maraviroc-Filmtabletten

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CELSENTRI 300 mg Filmtabletten  
Maraviroc

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

ViiV Healthcare (Logo)

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot:

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### CELSENTRI 150 mg Filmtabletten CELSENTRI 300 mg Filmtabletten Maraviroc

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist CELSENTRI und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von CELSENTRI beachten?
3. Wie ist CELSENTRI einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist CELSENTRI aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist CELSENTRI und wofür wird es angewendet?**

**CELSENTRI wird zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet.**

CELSENTRI enthält den Wirkstoff Maraviroc. Maraviroc gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die CCR5-Antagonisten genannt werden. CELSENTRI wirkt, indem es einen CCR5 genannten Rezeptor blockiert, den das HI-Virus benutzt, um in Blutzellen einzudringen und diese zu infizieren.

CELSENTRI muss zusammen mit anderen Arzneimitteln, die auch zur Behandlung der HIV-Infektion angewendet werden, eingenommen werden. Diese Arzneimittel werden alle Anti-HIV-Arzneimittel oder antiretrovirale Arzneimittel genannt.

Als Teil der Kombinationstherapie verringert CELSENTRI die Menge an Viren in Ihrem Körper und hält sie auf einem niedrigen Niveau. Dies hilft Ihrem Körper, die Zahl der CD4-Zellen in Ihrem Blut zu erhöhen. CD4-Zellen sind eine Art von weißen Blutkörperchen, die wichtig sind, um Ihrem Körper bei der Abwehr von Infektionen zu helfen.

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von CELSENTRI beachten?**

**CELSENTRI darf nicht eingenommen werden**, wenn Sie allergisch gegen Maraviroc, Erdnüsse oder Soja oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile von CELSENTRI sind.

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Ihr Arzt muss Ihr Blut untersuchen, um zu überprüfen, ob CELSENTRI für Sie eine geeignete Behandlung ist.

Vergewissern Sie sich, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen, dass Ihr Arzt darüber informiert ist, ob einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft oder in der Vergangenheit auf Sie zutraf:

- Eine Erkrankung der Leber einschließlich chronische Hepatitis B oder C, da die Erfahrungen bei Patienten mit Leberproblemen nur begrenzt sind. Ihre Leberfunktion wird eventuell sorgfältig überwacht werden müssen. Sie müssen die Einnahme von CELSENTRI abbrechen und Ihren Arzt sofort informieren, wenn Sie Symptome einer Hepatitis (z. B. Appetitlosigkeit, Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl/Erbrechen und/oder eine Gelbfärbung der Haut oder der Augen), eine Hautrötung und/oder Juckreiz bemerken.
- Niedriger Blutdruck, niedriger Blutdruck beim Aufstehen und/oder wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die den Blutdruck senken.
- Tuberkulose oder schwere Pilzinfektionen, da CELSENTRI durch die Wirkung auf bestimmte Zellen des Immunsystems möglicherweise das Risiko, an einer Infektion zu erkranken, erhöhen kann. In klinischen Studien hat sich jedoch kein Hinweis auf eine durch CELSENTRI ausgelöste Zunahme durch AIDS bedingter Infektionen ergeben.
- Probleme mit den Nieren – besonders dann, wenn Sie bestimmte Antibiotika (Clarithromycin, Telithromycin), Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen (Ketoconazol, Itraconazol) und/oder einen Proteaseinhibitor (außer Tipranavir/Ritonavir) nehmen.
- Herz- oder Kreislaufprobleme, da nur wenig Erfahrung bei Patienten mit ernststen Beschwerden dieser Art vorliegen.

**Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie glauben, dass einer dieser Punkte auf Sie zutrifft.**

#### **Achten Sie auf wichtige Symptome**

Bei einigen Personen, die CELSENTRI einnehmen, können andere – auch schwerwiegende – Erkrankungen auftreten. Sie sollten wissen, auf welche wichtigen Anzeichen und Symptome Sie achten müssen, während Sie CELSENTRI einnehmen. Dies sind u. a. folgende:

- Bei einigen Patienten kann sich unter der Behandlung mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie eine Knochenerkrankung entwickeln, die als Osteonekrose bezeichnet wird (Absterben von Knochensubstanz durch fehlende Blutversorgung des Knochens). Zu den Risikofaktoren, die zum Ausbruch dieser Erkrankung führen können, gehören u. a. die Dauer der antiretroviralen Kombinationstherapie, die Behandlung mit Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, eine ausgeprägte Schwäche des Abwehrsystems (Immunsuppression) oder ein höherer Body-Mass-Index. Hinweise auf eine Osteonekrose sind Gelenksteifigkeit, Gelenkbeschwerden und Gelenkschmerzen (besonders in der Hüfte, den Knien und den Schultern) und Schwierigkeiten beim Bewegen. **Informieren Sie Ihren Arzt**, wenn Sie eines dieser Anzeichen bei sich bemerken.
- Bei einigen AIDS-Patienten mit einer früheren opportunistischen Infektion (eine Infektion, die auftreten kann, wenn Ihr Immunsystem geschwächt ist) können kurz nach dem Beginn der HIV-Behandlung die Entzündungssymptome der vorangegangenen Infektion wieder auftreten. Man nimmt an, dass dies auf eine Verbesserung der Immunantwort des Körpers zurückzuführen ist, die es dem Körper ermöglicht, Infektionen zu bekämpfen, die sich bisher ohne erkennbare Symptome entwickelt haben.
- Zusätzlich zu den Begleitinfektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können auch viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome bemerken, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder übermäßige Aktivität, **informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt**, um die notwendige Behandlung zu erhalten.

### **Schützen Sie andere Menschen**

Die HIV-Infektion wird durch Sexualkontakt mit einem Infizierten oder durch Übertragung von infiziertem Blut (z. B. durch gemeinsame Verwendung von Injektionsnadeln) verbreitet. Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels können Sie HIV auf andere übertragen, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern.

### **Ältere Patienten**

CELSENTRI wurde nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten über 65 Jahre angewendet. Wenn Sie zu dieser Altersgruppe gehören, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, ob Sie CELSENTRI einnehmen können.

### **Kinder und Jugendliche**

Die Anwendung von CELSENTRI bei Personen unter 18 Jahren wurde bisher nicht untersucht. Daher wird CELSENTRI nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen empfohlen.

### **Einnahme von CELSENTRI zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden **oder kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um pflanzliche Arzneimittel oder andere nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.**

Denken Sie daran, Ihren Arzt oder Apotheker zu informieren, wenn Sie während der Einnahme von CELSENTRI mit der Einnahme/Anwendung eines neuen Arzneimittels beginnen.

Einige Arzneimittel können, wenn sie zusammen mit CELSENTRI angewendet werden, den Wirkstoffspiegel von CELSENTRI im Körper beeinflussen. Dazu gehören andere Arzneimittel zur Behandlung einer HIV- oder Hepatitis-C-Infektion (z. B. Atazanavir, Cobicistat, Darunavir, Efavirenz, Etravirin, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Boceprevir, Telaprevir), Antibiotika (Clarithromycin, Telithromycin, Rifampicin, Rifabutin) und Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen (Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol).

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen. Dies erlaubt Ihrem Arzt, Ihnen die für Sie geeignete Dosierung von CELSENTRI zu verschreiben.

Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, behindern wahrscheinlich die Wirkung von CELSENTRI und dürfen daher nicht zusammen mit CELSENTRI angewendet werden.

### **Schwangerschaft**

Wenn Sie schwanger sind, schwanger werden oder planen schwanger zu werden, sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Risiken und den Nutzen einer Einnahme von CELSENTRI während der Schwangerschaft für Sie oder Ihr Kind. Eine sichere Anwendung von CELSENTRI während der Schwangerschaft wurde bisher nicht nachgewiesen.

### **Stillzeit**

**HIV-infizierte Frauen dürfen nicht stillen**, da die HIV-Infektion über die Muttermilch auf den Säugling übertragen werden kann.

Es ist nicht bekannt, ob die Inhaltsstoffe von Celsentri ebenfalls in Ihre Muttermilch übergehen können. Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen:

→ **Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt darüber.**

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

CELSENTRI kann Schwindelgefühl verursachen. Führen Sie daher kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen, wenn Sie unter der Behandlung mit CELSENTRI ein Schwindelgefühl verspüren.

## **CELSENTRI enthält entölte Phospholipide aus Sojabohnen (Soja-Lecithin).**

Nehmen Sie CELSENTRI nicht ein, wenn Sie allergisch auf Erdnüsse oder Soja sind.

### **3. Wie ist CELSENTRI einzunehmen?**

Sie sollten CELSENTRI so lange einnehmen, bis Ihnen Ihr Arzt sagt, dass Sie die Einnahme beenden sollen. Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### **Personen mit Nierenproblemen**

Wenn Sie Nierenprobleme haben, wird Ihr Arzt möglicherweise Ihre Dosis ändern.

**Sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, wenn dies auf Sie zutrifft.

Abhängig von anderen Arzneimitteln, die Sie gleichzeitig mit CELSENTRI anwenden, **beträgt die übliche Dosierung von CELSENTRI 150 mg, 300 mg oder 600 mg zweimal täglich**. Nehmen Sie immer die Dosis ein, die Ihnen Ihr Arzt verordnet hat.

**CELSENTRI ist nur zur Einnahme bestimmt und kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.**

Zur Behandlung von HIV muss CELSENTRI zusammen mit anderen Arzneimitteln eingenommen werden. Bitte beachten Sie daher auch die Einnahmehinweise in den Gebrauchsinformationen dieser anderen Arzneimittel.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von CELSENTRI eingenommen haben als Sie sollten**

Wenn Sie versehentlich mehr als die verordnete Dosis von CELSENTRI eingenommen haben, wenden Sie sich bitte sofort an Ihren Arzt oder das nächste Krankenhaus.

Durch einen plötzlichen Blutdruckabfall kann es bei Ihnen nach schnellem Aufstehen oder Aufsitzen zu einem Schwindelgefühl oder leichter Benommenheit kommen. Wenn dies auftritt, legen Sie sich flach hin, bis Sie sich besser fühlen. Richten Sie sich möglichst langsam auf.

#### **Wenn Sie die Einnahme von CELSENTRI vergessen haben**

Wenn Sie eine Dosis von CELSENTRI vergessen haben, nehmen Sie die ausgelassene Dosis möglichst schnell ein und die folgende, reguläre Dosis wieder zum üblichen Zeitpunkt. Wenn es jedoch schon fast Zeit für die nächste Dosis ist, dann nehmen Sie die vergessene Dosis nicht mehr ein, sondern warten Sie und nehmen dann die nächste Dosis zum üblichen Zeitpunkt ein. **Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.**

#### **Wenn Sie die Einnahme von CELSENTRI abbrechen**

Die tägliche Einnahme Ihrer Arzneimittel zur richtigen Zeit ist wichtig, damit sich Ihre HIV-Infektion nicht verschlimmert. Deshalb ist es wichtig, dass Sie die korrekte Einnahme wie oben beschrieben fortsetzen, es sei denn Ihr Arzt empfiehlt Ihnen, die Behandlung zu beenden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie irgendetwas Ungewöhnliches an Ihrem Gesundheitszustand bemerken.

#### **Auf folgende Erkrankungen sollten Sie achten**

##### **Lebererkrankungen**

Diese wurden selten berichtet und können bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen, die CELSENTRI einnehmen.

Anzeichen können sein:

- Appetitlosigkeit
- Übelkeit/Erbrechen
- Gelbfärbung der Haut oder der Augen
- Hautausschlag oder Juckreiz
- starkes Müdigkeitsgefühl
- Magenschmerzen oder Bauchspannung
- dunkler Urin
- Schläfrigkeit und Verwirrtheit
- Fieber

→ **Kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt**, wenn diese Symptome bei Ihnen auftreten. **Nehmen Sie CELSENTRI nicht weiter ein.**

##### **Schwerwiegende allergische Reaktionen oder Hautreaktionen**

Wenn auch selten (diese können bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen, die CELSENTRI einnehmen), wurden schwerwiegende und lebensbedrohliche Hautreaktionen und allergische Reaktionen bei einigen Patienten berichtet, die CELSENTRI einnehmen. Wenn bei Ihnen während der Behandlung mit CELSENTRI eines der folgenden Symptome auftritt:

- Schwellungen des Gesichts, der Lippen oder der Zunge
- Atembeschwerden
- ausgedehnter Hautausschlag
- Fieber
- Blasen und sich abschälende Haut, insbesondere um den Mund, die Nase, die Augen und die Genitalien

→ **Kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt. Nehmen Sie CELSENTRI nicht weiter ein.**

##### **Häufige Nebenwirkungen** (können bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- Durchfall, allgemeines Krankheitsgefühl, Magenschmerzen, Blähungen, Verdauungsstörungen
- Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Depressionen
- Hautrötung, Schwächegefühl, Anämie
- Appetitlosigkeit
- Anstieg von Leberenzymen; dieser kann bei Blutuntersuchungen festgestellt werden und kann ein Hinweis auf eine verringerte Funktion oder einen Schaden an der Leber sein.

### **Gelegentliche Nebenwirkungen** (können bis zu 1 von 100 Personen betreffen)

- Lungenentzündung, Pilzinfektionen der Speiseröhre
- Krampfanfälle
- erhöhte Spiegel einer Substanz, die bei entzündeter oder geschädigter Muskulatur in Blutuntersuchungen gefunden werden kann
- Nierenversagen, Eiweiß im Urin

### **Seltene Nebenwirkungen** (können bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen)

- Verringerung der Blutkörperchen
- Schmerzen im Brustbereich durch eine verringerte Blutversorgung des Herzens
- Verkleinerung der Muskelmasse
- bestimmte Krebsarten wie Speiseröhrenkrebs oder Gallengangkrebs
- Schwindelgefühl, Ohnmacht oder Benommenheit beim Aufstehen

### **Andere Nebenwirkungen einer HIV-Kombinationstherapie**

#### **Sie können Probleme mit Ihren Knochen haben**

Bei einigen Personen, die eine Kombinationsbehandlung gegen HIV erhalten, kann sich eine Knochenerkrankung entwickeln, die als *Osteonekrose* bezeichnet wird. Bei dieser Erkrankung können Teile des Knochengewebes infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens absterben.

Die Häufigkeit ist nicht bekannt; es ist jedoch wahrscheinlicher, dass Sie diese Erkrankung bekommen, wenn Sie

- eine Kombinationsbehandlung bereits über einen langen Zeitraum einnehmen
- zusätzlich antientzündliche Arzneimittel, die Kortikosteroide genannt werden, einnehmen
- Alkohol trinken
- ein sehr schwaches Immunsystem haben
- übergewichtig sind.

#### **Anzeichen, auf die Sie achten sollten**

- Gelenksteife
- Gelenkbeschwerden und –schmerzen (insbesondere in Hüfte, Knie oder Schulter)
- Schwierigkeiten bei Bewegungen

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist CELSENTRI aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen CELSENTRI nach dem auf dem Umkarton, dem Blister oder dem Flaschenetikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was CELSENTRI enthält

- Der Wirkstoff von CELSENTRI ist Maraviroc. Jede Filmtablette enthält entweder 150 mg oder 300 mg Maraviroc.
- Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose; wasserfreies Calciumhydrogenphosphat; Carboxymethylstärke-Natrium; Magnesiumstearat.

Filmüberzug: Poly(vinylalkohol); Titandioxid; Macrogol (3350); Talkum; entölte Phospholipide aus Sojabohnen (Soja-Lecithin); Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132).

### Wie CELSENTRI aussieht und Inhalt der Packung

CELSENTRI-Filmtabletten sind blau mit der Prägung „MVC 150“ oder „MVC 300“.

CELSENTRI-150 mg-Filmtabletten und CELSENTRI-300 mg-Filmtabletten sind in Flaschen mit 180 Tabletten oder in Blisterpackungen mit 30, 60, 90 Filmtabletten und in Bündelpackungen mit 180 Filmtabletten (2 Packungen à 90) erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Der pharmazeutische Unternehmer ist:

ViiV Healthcare UK Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Vereinigtes Königreich.

Der Hersteller ist:

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### **België/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare sprl/bvba  
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 65 00

#### **Lietuva**

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

#### **България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

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

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

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

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

**Ελλάδα**  
GlaxoSmithKline A.E.B.E.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**  
Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: + 34 902 051 260  
es-ci@viihealthcare.com

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

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

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

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

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

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

**Malta**  
GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0)30 6986060  
contact-nl@viihealthcare.com

**Norge**  
GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

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

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

**Portugal**  
ViiVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA.  
Tel: + 351 21 094 08 01  
vii.vi.pt@viihealthcare.com

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

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

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

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.