

## **ANHANG I**

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

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CELSENTRI 25 mg Filmtabletten  
CELSENTRI 75 mg Filmtabletten  
CELSENTRI 150 mg Filmtabletten  
CELSENTRI 300 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### CELSENTRI 25 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 25 mg Maraviroc.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Filmtablette mit 25 mg enthält 0,14 mg entölte Phospholipide aus Sojabohnen (Soja-Lecithin).

### CELSENTRI 75 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 75 mg Maraviroc.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Filmtablette mit 75 mg enthält 0,42 mg entölte Phospholipide aus Sojabohnen (Soja-Lecithin).

### CELSENTRI 150 mg Filmtabletten

Jede 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).

### CELSENTRI 300 mg Filmtabletten

Jede 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

### CELSENTRI 25 mg Filmtabletten

Blaue, bikonvexe, ovale Filmtabletten mit einer Größe von ungefähr 4,6 mm x 8,0 mm und der Prägung „MVC 25“.

### CELSENTRI 75 mg Filmtabletten

Blaue, bikonvexe, ovale Filmtabletten mit einer Größe von ungefähr 6,74 mm x 12,2 mm und der Prägung „MVC 75“.

### CELSENTRI 150 mg Filmtabletten

Blaue, bikonvexe, ovale Filmtabletten mit einer Größe von ungefähr 8,56 mm x 15,5 mm und der Prägung „MVC 150“.

## CELSENTRI 300 mg Filmtabletten

Blaue, bikonvexe, ovale Filmtabletten mit einer Größe von ungefähr 10,5 mm x 19,0 mm und der Prägung „MVC 300“.

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

CELSENTRI ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie vorbehandelter Erwachsener, Jugendlicher und Kinder ab einem Alter von 2 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 10 kg, bei denen ausschließlich CCR5-trope HI-Viren Typ-1 (HIV-1) nachgewiesen wurden (siehe Abschnitte 4.2 und 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). 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 Dosis von CELSENTRI beträgt 150 mg zweimal täglich (mit einem starken CYP3A-Inhibitor mit oder ohne einen starken CYP3A-Induktor), 300 mg zweimal täglich (ohne starke CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren) oder 600 mg zweimal täglich (mit einem starken CYP3A-Induktor ohne einen starken CYP3A-Inhibitor) in Abhängigkeit von Interaktionen mit der gleichzeitig angewendeten antiretroviralen Therapie und mit anderen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5).

##### *Kinder ab einem Alter von 2 Jahren und einem Gewicht von mindestens 10 kg*

Die empfohlene Dosis von CELSENTRI sollte auf Basis des Körpergewichts (kg) vorgenommen werden und darf die empfohlene Dosis für Erwachsene nicht überschreiten. Falls ein Kind die CELSENTRI Tabletten nicht zuverlässig schlucken kann, sollte die Lösung zum Einnehmen (20 mg/ml) verschrieben werden (siehe Fachinformation von CELSENTRI Lösung zum Einnehmen).

Die empfohlene Dosis von CELSENTRI variiert in Abhängigkeit von Interaktionen mit der gleichzeitig angewendeten antiretroviralen Therapie und mit anderen Arzneimitteln. Siehe Abschnitt 4.5 für die entsprechende Erwachsenen-Dosierung.

Viele Arzneimittel haben durch Arzneimittelwechselwirkungen schwerwiegende Auswirkungen auf die Maraviroc-Exposition. Bevor die Dosis von CELSENTRI anhand des Körpergewichts festgelegt werden kann, ist zunächst sorgfältig die entsprechende Dosis für Erwachsene zu bestimmen (siehe Tabelle 2 in Abschnitt 4.5). Die entsprechende Dosis für Kinder und Jugendliche kann anschließend

der unten stehenden Tabelle 1 entnommen werden. Ein in der HIV-Therapie erfahrener Arzt oder Apotheker ist um Rat zu fragen, falls weiterhin Unsicherheit besteht.

**Tabelle 1: Empfohlenes Dosierungsschema für Kinder im Alter ab 2 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 10 kg**

| Dosis für Erwachsene*  | Begleitmedikationen  | Dosis von CELSENTRI für Kinder basierend auf dem Körpergewicht  |                       |                        |                        |
|------------------------|--|---|-----------------------|------------------------|------------------------|
|                        |  | 10 bis < 20 kg  | 20 bis < 30 kg        | 30 bis < 40 kg         | mindestens 40 kg       |
| 150 mg zweimal täglich | CELSENTRI mit Substanzen, die starke CYP3A-Inhibitoren sind (mit oder ohne einen CYP3A-Induktor) | 50 mg zweimal täglich   | 75 mg zweimal täglich | 100 mg zweimal täglich | 150 mg zweimal täglich |
| 300 mg zweimal täglich | CELSENTRI mit Substanzen, die keine starken CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren sind              | Es fehlen Daten, um diese Dosen zu belegen.   |                       | 300 mg zweimal täglich | 300 mg zweimal täglich |
| 600 mg zweimal täglich | CELSENTRI mit Substanzen, die CYP3A-Induktoren sind (ohne einen starken CYP3A-Inhibitor)         | Es fehlen Daten, um diese Dosen zu belegen. Daher wird die Anwendung von CELSENTRI bei Kindern mit gleichzeitig interagierenden Arzneimitteln, die bei Erwachsenen eine Dosis von 600 mg zweimal täglich erfordern würden, nicht empfohlen. |                       |                        |                        |

\* basierend auf den Arzneimittelwechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5)

### Besondere Patientengruppen

#### *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.

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei erwachsenen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 80 ml/min, die auch starke CYP3A4-Inhibitoren als Begleitmedikation 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-inhibierenden Aktivität sind:

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

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

Bei Kindern und Jugendlichen mit Nierenfunktionsstörung liegen keine Daten vor, um eine spezifische Dosierungsempfehlung geben zu können. Daher sollte CELSENTRI bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden.

### Leberfunktionsstörung

Bei erwachsenen Patienten mit Leberfunktionsstörung liegen nur begrenzte Daten vor und bei Kindern und Jugendlichen sind keine Daten für eine spezifische Dosierungsempfehlung bei Leberfunktionsstörung verfügbar. Daher sollte CELSENTRI bei Patienten mit Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

### *Kinder und Jugendliche (Kinder, die jünger als 2 Jahre sind oder weniger als 10 kg wiegen)*

Bei Kindern im Alter von unter 2 Jahren oder mit einem Körpergewicht von weniger als 10 kg wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von CELSENTRI nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.2). Es sind keine Daten verfügbar.

### 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**

### 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

Maraviroc 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 Maraviroc 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 schwerer Nierenfunktionsstörung 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 Nebenwirkungen unterliegen.

#### Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, die mit starken CYP3A-Inhibitoren 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-Inhibitoren 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 und Autoimmunhepatitis) 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 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. 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 starken CYP3A4-Inhibitoren 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 und -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.

#### Sonstige Bestandteile

CELSENTRI enthält entölte Phospholipide aus Sojabohnen (Soja-Lecithin). Bei Patienten, die auf Erdnüsse oder Soja allergisch sind, darf CELSENTRI nicht angewendet werden.

CELSENTRI enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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

Maraviroc wird über Cytochrom P450 CYP3A4 und CYP3A5 metabolisiert. 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 inhibieren, kann die Plasmakonzentration von Maraviroc erhöhen. Wenn Maraviroc zusammen mit starken CYP3A4-Inhibitoren und/oder CYP3A4-Induktoren gegeben wird, wird eine Dosisanpassung von Maraviroc empfohlen. Weitere Informationen zu gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln folgen weiter unten (siehe Tabelle 2).

Maraviroc ist ein Substrat der Transporter P-Glykoprotein und OATP1B1; die Auswirkungen dieser Transporter auf die Maraviroc-Exposition sind jedoch nicht bekannt.

Auf Basis der *In-vitro*-Daten und der klinischen Ergebnisse ist das Potenzial von Maraviroc, die Pharmakokinetik von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln zu beeinflussen, niedrig. *In vitro*-Studien haben gezeigt, dass Maraviroc in klinisch relevanten Konzentrationen weder OATP1B1, MRP2 noch eines der bedeutenden P450-Enzyme (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4) inhibiert. 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 Inhibition oder Induktion von CYP3A4 *in vivo* hinweist. Bei höheren Maraviroc-Expositionen kann eine mögliche Inhibition von CYP2D6 nicht ausgeschlossen werden.

Die renale Clearance beträgt ca. 23 % der Gesamtclearance von Maraviroc, wenn dieses ohne CYP3A4-Inhibitoren angewendet wird. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Maraviroc in klinisch relevanten Konzentrationen keine der bedeutenden renalen Aufnahmetransporter (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 und OCTN2) inhibiert. Außerdem zeigte die gleichzeitige Anwendung von Maraviroc zusammen mit Tenofovir (Substrat der renalen Elimination) und Co-trimoxazol (enthält Trimethoprim, einen renalen Kationentransport-Hemmer) 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-Glykoproteins, erhöhen kann.

**Tabelle 2: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen für Erwachsene<sup>a</sup> bei Anwendung mit anderen Arzneimitteln**

| Wirkstoffe nach Therapiegebiet geordnet (CELSENTRI-Dosis in der Studie)        | Auswirkungen auf den Plasmaspiegel Geometrisches Mittel der Veränderung, wenn keine andere Angabe   | Dosierungsempfehlungen für Erwachsene bei gleichzeitiger Gabe  |
|--|---|--|
| <b>ANTIINFEKTIVA</b>   |   |  |
| <b>Antiretrovirale Arzneimittel</b>  |   |  |
| <b>Pharmakokinetische Verstärker</b>   |   |  |
| Cobicistat   | Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht.<br><br>Cobicistat ist ein starker CYP3A-Inhibitor.   | 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.<br>(Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)                     | Lamivudin AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,13<br>Lamivudin C <sub>max</sub> : ↔ 1,16<br>Die Konzentration von Maraviroc wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet. | Es werden keine signifikanten Wechselwirkungen beobachtet/erwartet. 2 x täglich CELSENTRI 300 mg und NRTIs können ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden. |
| Tenofovir 300 mg 1 x tägl.<br>(Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)                     | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,03<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↔ 1,03<br>Die Konzentration von Tenofovir wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet. |  |



|   |  |  |
|---|--|--|
| Zidovudin 300 mg 2 x tägl.<br>(Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)                        | Zidovudin AUC <sub>12</sub> : ↔ 0,98<br>Zidovudin C <sub>max</sub> : ↔ 0,92<br>Die Konzentration von Maraviroc wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.  |  |
| <b>Integraseinhibitoren</b>   |  |  |
| Elvitegravir/Ritonavir<br>150 mg/100 mg 1 x tägl.<br>(Maraviroc 150 mg 2 x tägl.) | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,86<br>(2,33-3,51)<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,15<br>(1,71-2,69)<br>Maraviroc C <sub>12</sub> : ↑ 4,23 (3,47-5,16)<br><br>Elvitegravir AUC <sub>24</sub> : ↔ 1,07<br>(0,96-1,18)<br>Elvitegravir C <sub>max</sub> : ↔ 1,01<br>(0,89-1,15)<br>Elvitegravir C <sub>24</sub> : ↔ 1,09<br>(0,95-1,26) | Elvitegravir ist als Einzelsubstanz nur in Kombination mit bestimmten Ritonavir-geboosterten Proteaseinhibitoren indiziert.<br><br>Von Elvitegravir per se wird keine Auswirkung auf die Exposition von Maraviroc in einem klinisch relevanten Ausmaß erwartet; der beobachtete Effekt wird Ritonavir zugesprochen.<br><br>Somit sollte die Dosis von CELSENTRI im Einklang mit der Empfehlung für die gleichzeitige Anwendung mit entsprechenden PI/Ritonavir-Kombinationen (siehe „Proteaseinhibitoren“) angepasst werden. |
| Raltegravir 400 mg 2 x tägl.<br>(Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)                      | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,86<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,79<br><br>Raltegravir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,63<br>Raltegravir C <sub>max</sub> : ↓ 0,67<br>Raltegravir C <sub>12</sub> : ↓ 0,72   | Es werden keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen beobachtet. 2 x täglich CELSENTRI 300 mg und Raltegravir können ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.   |
| <b>Nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)</b>            |  |  |
| Efavirenz 600 mg 1 x tägl.<br>(Maraviroc 100 mg 2 x tägl.)                        | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,55<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,49<br>Die Konzentration von Efavirenz wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.  | Bei gleichzeitiger Gabe mit Efavirenz ohne einen Proteaseinhibitor oder andere starke CYP3A4-Inhibitoren 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.   |
| Etravirin 200 mg 2 x tägl.<br>(Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)                        | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,47<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,40<br><br>Etravirin AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,06<br>Etravirin C <sub>max</sub> : ↔ 1,05<br>Etravirin C <sub>12</sub> : ↔ 1,08   | Etravirin ist nur zur Anwendung mit geboosterten Proteaseinhibitoren zugelassen. Zur gleichzeitigen Gabe mit Etravirin mit einem Proteaseinhibitor siehe unten.  |

|  |  |  |
|--|--|--|
| Nevirapin 200 mg 2 x tägl.<br>(Maraviroc 300 mg<br>Einmalgabe)                   | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ Verglichen mit historischen Kontrollwerten<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ Verglichen mit historischen Kontrollwerten<br>Die Konzentration von Nevirapin wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.  | Der Vergleich mit historischen Kontrollwerten lässt vermuten, dass 2 x täglich CELSENTRI 300 mg und Nevirapin ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden können.  |
| <b>Proteaseinhibitoren (PIs)</b>   |  |  |
| Atazanavir 400 mg 1 x tägl.<br>(Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)                      | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 3,57<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,09<br>Die Konzentration von Atazanavir wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.   | 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. |
| Atazanavir/Ritonavir<br>300 mg/100 mg 1 x tägl.<br>(Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)  | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 4,88<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,67<br>Die Konzentration von Atazanavir/Ritonavir wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.   |  |
| Lopinavir/Ritonavir<br>400 mg/100 mg 2 x tägl.<br>(Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)   | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 3,95<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 1,97<br>Die Konzentration von Lopinavir/Ritonavir wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.  |  |
| Saquinavir/Ritonavir<br>1000 mg/100 mg 2 x tägl.<br>(Maraviroc 100 mg 2 x tägl.) | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 9,77<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 4,78<br>Die Konzentration von Saquinavir/Ritonavir wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.   |  |
| Darunavir/Ritonavir<br>600 mg/100 mg 2 x tägl.<br>(Maraviroc 150 mg 2 x tägl.)   | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 4,05<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,29<br>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-Inhibitor, 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-Inhibitor. 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<br>500 mg/200 mg 2 x tägl.<br>(Maraviroc 150 mg 2 x tägl.)                                 | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,02<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↔ 0,86<br>Die Konzentrationen von Tipranavir und Ritonavir entsprachen historischen Werten.   |  |
| Fosamprenavir/Ritonavir<br>700 mg/100 mg 2 x tägl.<br>(Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)                              | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,49<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 1,52<br>Maraviroc C <sub>12</sub> : ↑ 4,74<br><br>Amprenavir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,65<br>Amprenavir C <sub>max</sub> : ↓ 0,66<br>Amprenavir C <sub>12</sub> : ↓ 0,64<br><br>Ritonavir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,66<br>Ritonavir C <sub>max</sub> : ↓ 0,61<br>Ritonavir C <sub>12</sub> : ↔ 0,86   | Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. 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. +<br>Lopinavir/Ritonavir<br>400 mg/100 mg 2 x tägl.<br>(Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)  | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,53<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 1,25<br>Die Konzentration von Efavirenz, Lopinavir/Ritonavir wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.   | Bei gleichzeitiger Gabe zusammen mit Efavirenz und einem Proteaseinhibitor muss die Dosierung von CELSENTRI auf 2 x täglich 150 mg verringert werden (außer  |
| Efavirenz 600 mg 1 x tägl.+<br>Saquinavir/Ritonavir<br>1000 mg/100 mg 2 x tägl.<br>(Maraviroc 100 mg 2 x tägl.) | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 5,00<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,26<br>Die Konzentration von Efavirenz, Saquinavir/Ritonavir wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.  | Tipranavir/Ritonavir: hier beträgt die Dosis 2 x täglich 600 mg).<br><br>Die gleichzeitige Anwendung von CELSENTRI mit Fosamprenavir/Ritonavir wird nicht empfohlen.   |
| Efavirenz und<br>Atazanavir/Ritonavir oder<br>Darunavir/Ritonavir   | Nicht untersucht. Aufgrund der inhibitorischen Wirkung von Atazanavir/Ritonavir oder Darunavir/Ritonavir ohne Efavirenz wird eine erhöhte Exposition erwartet.   |  |
| Etravirin und<br>Darunavir/Ritonavir<br>(Maraviroc 150 mg 2 x tägl.)  | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 3,10<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 1,77<br><br>Etravirin AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,00<br>Etravirin C <sub>max</sub> : ↔ 1,08<br>Etravirin C <sub>12</sub> : ↓ 0,81<br><br>Darunavir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,86<br>Darunavir C <sub>max</sub> : ↔ 0,96<br>Darunavir C <sub>12</sub> : ↓ 0,77<br><br>Ritonavir AUC <sub>12</sub> : ↔ 0,93<br>Ritonavir C <sub>max</sub> : ↔ 1,02<br>Ritonavir C <sub>12</sub> : ↓ 0,74 | Bei gleichzeitiger Gabe zusammen mit Etravirin und einem Proteaseinhibitor muss die Dosierung von CELSENTRI auf 2 x täglich 150 mg verringert werden.<br><br>Die gleichzeitige Anwendung von CELSENTRI mit Fosamprenavir/Ritonavir wird nicht empfohlen. |
| Etravirin und<br>Lopinavir/Ritonavir,<br>Saquinavir/Ritonavir oder<br>Atazanavir/Ritonavir                      | Nicht untersucht. Aufgrund der inhibitorischen Wirkung von Lopinavir/Ritonavir, Saquinavir/Ritonavir oder Atazanavir/Ritonavir ohne Efavirenz wird eine erhöhte Exposition erwartet.   |  |

| <b>ANTIBIOTIKA</b>  |  |  |
|---|--|--|
| Sulfamethoxazol/Trimethoprim<br>800 mg/160 mg 2 x tägl.<br>(Maraviroc 300 mg 2 x tägl.) | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,11<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↔ 1,19<br>Die Konzentration von Sulfamethoxazol/Trimethoprim wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.   | 2 x täglich CELSENTRI 300 mg und Sulfamethoxazol/Trimethoprim können ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.  |
| Rifampicin 600 mg 1 x tägl.<br>(Maraviroc 100 mg 2 x tägl.)                             | Maraviroc AUC: ↓ 0,37<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,34<br>Die Konzentration von Rifampicin wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.  | Bei gleichzeitiger Gabe mit Rifampicin und ohne einen CYP3A4-Inhibitor muss die Dosis von CELSENTRI auf 2 x täglich 600 mg erhöht werden. 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.                    | Die gleichzeitige Gabe von CELSENTRI mit Rifampicin und Efavirenz wird nicht empfohlen.  |
| Rifabutin und Proteaseinhibitoren   | Nicht untersucht. Rifabutin wird als schwächerer Induktor als Rifampicin angesehen. Wenn Rifabutin mit Proteaseinhibitoren kombiniert wird, die starke CYP3A4-Inhibitoren sind, wird in der Summe ein inhibierender Effekt auf Maraviroc erwartet. | 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). Siehe auch Abschnitt 4.4.<br><br>Die gleichzeitige Anwendung von CELSENTRI mit Fosamprenavir/Ritonavir wird nicht empfohlen. |
| Clarithromycin<br>Telithromycin   | Nicht untersucht, aber beide sind starke CYP3A4-Inhibitoren, sodass eine Erhöhung der Maraviroc-Konzentration erwartet werden kann.  | Bei gleichzeitiger Gabe zusammen mit Clarithromycin und Telithromycin muss die Dosierung von CELSENTRI auf 2 x täglich 150 mg verringert werden.   |
| <b>ANTI-KONVULSIVA</b>  |  |  |
| Carbamazepin,<br>Phenobarbital,<br>Phenytoin  | Nicht untersucht, aber sie sind starke CYP3A4-Induktoren, sodass eine Verringerung der Maraviroc-Konzentration erwartet werden kann.   | Bei gleichzeitiger Gabe zusammen mit Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin ohne einen starken CYP3A4-Inhibitor muss die Dosierung von CELSENTRI auf 2 x täglich 600 mg erhöht werden.   |
| <b>ANTI-MYKOTIKA</b>  |  |  |
| Ketoconazol 400 mg 1 x tägl.<br>(Maraviroc 100 mg 2 x tägl.)                            | Maraviroc AUC: ↑ 5,00<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 3,38<br>Die Konzentration von Ketoconazol wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.   | Bei gleichzeitiger Gabe zusammen mit Ketoconazol muss die Dosierung von CELSENTRI auf 2 x täglich 150 mg verringert werden.  |

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

|  |   |  |
|--|---|--|
|  | wurde nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen erwartet.  | gegeben werden.  |
| <b>SEDATIVA</b>  |   |  |
| <b>Benzodiazepine</b>                                    |   |  |
| Midazolam 7,5 mg Einmalgabe (Maraviroc 300 mg 2 x tägl.) | Midazolam AUC: ↔ 1,18<br>Midazolam C <sub>max</sub> : ↔ 1,21<br>Die Konzentration von Maraviroc wurde nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen erwartet.  | 2 x täglich CELSENTRI 300 mg und Midazolam kann ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.                                   |
| <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. | Die gleichzeitige Anwendung von Maraviroc und Johanniskraut oder Produkten, die Johanniskraut enthalten, wird nicht empfohlen. |

<sup>a</sup> Für Dosierungsempfehlungen von Maraviroc bei Kindern, die gleichzeitig eine antiretrovirale Therapie und andere Arzneimittel erhalten, siehe Tabelle 1.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Maraviroc bei Schwangeren vor. Die Auswirkung von Maraviroc auf die Schwangerschaft beim Menschen ist nicht bekannt. Tierexperimentelle Studien zeigten eine Reproduktionstoxizität bei hohen Konzentrationen. Die primäre pharmakologische Wirkung (CCR5-Rezeptor-Affinität) war bei den untersuchten Arten eingeschränkt (siehe Abschnitt 5.3). Maraviroc darf in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen das mögliche Risiko für den Fötus rechtfertigt.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Maraviroc in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden toxikologischen Daten bei Tieren zeigten, dass Maraviroc in erheblichen Mengen in die Milch übergeht. Die primäre pharmakologische Wirkung (CCR5-Rezeptor-Affinität) war bei den untersuchten Arten eingeschränkt (siehe Abschnitt 5.3). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge besteht.

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen, um eine Übertragung von HIV auf das Kind 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

Maraviroc kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von Maraviroc über Schwindel berichtet wurde. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Maraviroc sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, ein Fahrzeug zu führen, Fahrrad zu fahren oder Maschinen zu bedienen, in Betracht gezogen werden.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

##### *Erwachsene*

Die Beurteilung der behandlungsbedingten Nebenwirkungen basiert auf den gepoolten Daten der zwei Phase-IIb/III-Studien bei vorbehandelten erwachsenen Patienten (MOTIVATE-1 und MOTIVATE-2) und einer 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  $< 1/10$ ).

##### 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 3: Nebenwirkungen, die in klinischen Studien oder nach Markteinführung beobachtet wurden**

| <u>Organsystem</u>  | <u>Nebenwirkung</u>  | <u>Häufigkeit</u> |
|---|--|-------------------|
| 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            |

|  |  |                        |
|--|--|------------------------|
| Gefäßerkrankungen  | Orthostatische Hypotonie (siehe Abschnitt 4.4)   | Gelegentlich           |
| 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                 |

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Es wurden Hypersensitivitätsreaktionen vom verzögerten Typ, die typischerweise innerhalb von 2 bis 6 Wochen nach dem Beginn der Therapie auftraten und Ausschlag, Fieber, Eosinophilie und Reaktionen der Leber einschließen, berichtet (siehe auch Abschnitt 4.4). Reaktionen der Haut und Leber können einzeln oder in Kombination auftreten.

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 und Autoimmunhepatitis) 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 4 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 4: 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<br>zweimal täglich + OBT<br>N = 421*<br>(%) | Placebo + OBT<br><br>N = 207*<br>(%) |
|--|-----------------------|--|--------------------------------------|
| 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.

#### Kinder und Jugendliche

Das Nebenwirkungsprofil bei Kindern und Jugendlichen basiert auf Sicherheitsdaten aus der Studie A4001031 zu Woche 48, bei der 103 HIV-1-infizierte, vorbehandelte Patienten im Alter von 2 bis < 18 Jahren Maraviroc (zweimal täglich) mit einer optimierten Hintergrundtherapie (optimised background therapy, OBT) erhielten. Insgesamt betrachtet war das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen dem bei Erwachsenen beobachteten Sicherheitsprofil in klinischen Studien ähnlich.

#### 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

### Symptome

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.

### Behandlung

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.

#### Viraler Schutzmechanismus

Es gibt zwei virale Schutzmechanismen gegen Maraviroc: durch das Herausbilden von bereits bestehenden Viren, die CXCR4 als Entry-Co-Rezeptor nutzen können (CXCR4 nutzendes Virus), oder

durch Selektion von Viren, die weiterhin ausschließlich wirkstoffgebundenes 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 inhibitorische Wirkung erreichten (< 100 % maximale prozentuale Inhibition (MPI)). 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 NRTIs, NNRTIs, PIs und Enfuvirtid resistent waren, empfindlich gegen Maraviroc. Gegen Maraviroc resistente Viren, die sich *in vitro* bildeten, blieben empfindlich gegenüber dem Fusionshemmer Enfuvirtid und dem PI Saquinavir.

### In vivo

#### *Vorbehandelte erwachsene 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 CCR5-tropen Viren kann Maraviroc dennoch als aktiv erachtet werden, falls die MPI  $\geq 95$  % beträgt (PhenoSense Entry Assay). Die Residualaktivität *in vivo* bei Viren mit MPI-Werten  $< 95$  % wurde noch nicht bestimmt.

##### *Genotypische Resistenz*

Eine relativ kleine Anzahl an Personen, die eine Maraviroc-haltige Therapie erhielt, entwickelte ein Versagen mit phänotypischer Resistenz (d. h. die Fähigkeit, wirkstoffgebundenes CCR5 zu nutzen, betrug MPI  $< 95$  %). Bis heute wurden keine charakteristischen Mutationen identifiziert. Die bisher identifizierten gp120-Aminosäuresubstitutionen sind kontextabhängig und bezüglich der Empfindlichkeit auf Maraviroc grundsätzlich nicht vorhersehbar.

##### *Vorbehandelte Kinder und Jugendliche*

Im Rahmen der Analyse zu Woche 48 (N = 103) wurden bei 5 von 23 Patienten (22 %) zum Zeitpunkt des virologischen Versagens nicht-CCR5-trope Viren nachgewiesen. Ein weiterer Patient hatte zum Zeitpunkt des virologischen Versagens ein CCR5-tropes Virus mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Maraviroc, wobei diese verminderte Empfindlichkeit am Ende der Behandlung nicht mehr bestand. Patienten mit virologischem Versagen schienen im Allgemeinen sowohl für Maraviroc als auch für die anderen antiretroviralen Wirkstoffe ihrer Hintergrundtherapie eine geringe Therapietreue aufzuweisen. Insgesamt wurden bei den vorbehandelten Kindern und Jugendlichen ähnliche Resistenzmechanismen wie bei den erwachsenen Patientengruppen beobachtet.

#### Klinische Ergebnisse

##### *Studien an vorbehandelten erwachsenen Patienten, die mit CCR5-tropen Viren infiziert sind*

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, 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 ( $\geq 1$  NRTIs,  $\geq 1$  NNRTIs,  $\geq 2$  PIs 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 5: Demografische Patientendaten und Ausgangswerte (gepoolte Studien MOTIVATE-1 und MOTIVATE-2)**

| <b>Demografische Daten und Ausgangswerte</b>  | <b>Maraviroc 300 mg zweimal täglich + OB<br/>N = 426</b> | <b>Placebo + OB<br/>N = 209</b> |
|---|--|---------------------------------|
| Alter (Jahre)   | 46,3   | 45,7                            |
| Spanne (Jahre)  | 21 bis 73  | 29 bis 72                       |
| Männer  | 89,7 %   | 88,5 %                          |
| Ethnische Gruppe:<br>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 <sup>1</sup> ) |  |                                 |
| 0   | 102 (23,9 %)   | 51 (24,4 %)                     |
| 1   | 138 (32,4 %)   | 53 (25,4 %)                     |
| 2   | 80 (18,8 %)  | 41 (19,6 %)                     |
| ≥ 3   | 104 (24,4 %)   | 59 (28,2 %)                     |

<sup>1</sup>Basierend auf dem 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 + OB (+ 56 Zellen/mm<sup>3</sup>) größer als bei den Versagern unter Placebo + OB (+ 13,8 Zellen/mm<sup>3</sup>). Dies war unabhängig vom Tropismus.

**Tabelle 6: Wirksamkeits-Therapieergebnisse nach 48 Wochen (gepoolte Studien MOTIVATE-1 und MOTIVATE-2)**

| <b>Ergebnisse</b>   | <b>Maraviroc 300 mg zweimal täglich + OB<br/>N = 426</b> | <b>Placebo + OB<br/>N = 209</b> | <b>Differenz<sup>1</sup><br/>(Konfidenzintervall<sup>2</sup>)</b> |
|---|--|---------------------------------|---|
| Mittlere Veränderung des HIV-1-RNA-Werts gegenüber dem Ausgangswert (log Kopien/ml) | -1,837   | -0,785                          | -1,055<br>(-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<br>(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<br>(2,96 bis 6,83)     |
| Mittlere Veränderung der CD4 <sup>+</sup> -Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert (Zellen/μl) | 122,78 | 59,17  | 63,13<br>(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 7). 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 7).

**Tabelle 7: 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<br>N = 426 | Placebo + OBT<br>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 erwachsenen Patienten, die mit nicht CCR5-tropen Viren infiziert sind

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. Im Vergleich zu Placebo wurde die Anwendung von Maraviroc bei diesen Patienten nicht mit einem

signifikanten Abfall der HIV-1-RNA in Zusammenhang gebracht und es wurden keine negativen Auswirkungen auf die CD4<sup>+</sup>-Zellzahl beobachtet.

#### Studien bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten, die mit CCR5-tropen Viren infiziert sind

In einer randomisierten Doppelblindstudie (MERIT) wurde 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 erwachsenen 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 CCR5-tropen 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 ≤ 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).

#### Studien bei vorbehandelten Kindern und Jugendlichen, die mit CCR5-tropen Viren infiziert sind

Die Studie A4001031 ist eine unverblindete, multizentrische Studie bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 2 bis < 18 Jahren), die mit dem CCR5-tropen HIV-1, welches durch den Trofile-Test mit erhöhter Empfindlichkeit nachgewiesen wurde, infiziert sind. Die Patienten mussten beim Screening > 1.000 Kopien HIV-RNA pro ml aufweisen.

Alle Patienten (N = 103) erhielten zweimal täglich Maraviroc und ein optimiertes Hintergrundregime (OBT). Die Dosis von Maraviroc basierte auf der Körperoberfläche und wurde angepasst, wenn der Patient starke CYP3A-Inhibitoren und/oder -Induktoren erhielt.

Bei Kindern und Jugendlichen mit einem erfolgreichen Tropismus-Test wurde das dual-/gemischt-CXCR4-trope Virus bei ungefähr 40 % der untersuchten Proben nachgewiesen (8/27, 30 % bei den 2- bis 6-Jährigen und 31/81, 38 % bei 6- bis 12-Jährigen bzw. 41/90, 46 % bei den 12- bis 18-Jährigen), was die Wichtigkeit einer Untersuchung auf Tropismus auch bei Kindern und Jugendlichen unterstreicht.

52 % der Population waren weiblich und 69 % gehörten der schwarzen Bevölkerungsgruppe an, mit einem Durchschnittsalter von 10 Jahren (Altersspanne: 2 bis 17 Jahren). Zu Untersuchungsbeginn betrug der durchschnittliche HIV-1-RNA-Wert im Plasma 4,3 log<sub>10</sub> Kopien/ml (Spanne von 2,4 bis 6,2 log<sub>10</sub> Kopien/ml), die durchschnittliche CD4<sup>+</sup>-Zellzahl 551 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne von 1 bis 1.654 Zellen/mm<sup>3</sup>) und der durchschnittliche Prozentsatz an CD4<sup>+</sup>-Zellen 21 % (Spanne von 0 % bis 42 %).

Nach einer *Missing-, Switch- oder Discontinuation-equals-Failure*-Analyse zu Woche 48 erreichten 48 % der Patienten, die mit Maraviroc und OBT behandelt wurden, HIV-1-RNA-Werte < 48 Kopien/ml im Plasma und 65 % der Patienten einen HIV-1-RNA-Wert < 400 Kopien/ml im

Plasma. Die durchschnittliche Erhöhung der CD4<sup>+</sup>-Zellzahl (Prozent) vom Ausgangswert bis zur Woche 48 betrug 247 Zellen/mm<sup>3</sup> (5 %).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Die Resorption von Maraviroc ist variabel und hat mehrere Spitzenwerte. Die medianen Spitzenplasmakonzentrationen von Maraviroc werden 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<sub>max</sub> und die AUC von Maraviroc bei gesunden Probanden um 33 %. Bei Einnahme von 75 mg Maraviroc als Lösung zum Einnehmen zusammen mit einem fettreichen Frühstück verringerte sich die AUC von Maraviroc bei gesunden erwachsenen Probanden um 73 %. Studien mit den Tabletten zeigten, dass der Effekt der Nahrung mit höheren Dosen abnahm.

In den Studien bei Erwachsenen (Anwendung von Tabletten-Formulierungen) oder bei Kindern und Jugendlichen (Anwendung von Tabletten-Formulierungen und flüssigen Darreichungsformen zum Einnehmen) gab es keine Einschränkungen hinsichtlich der Nahrungszufuhr. Die Ergebnisse deuteten auf keine relevanten Bedenken hinsichtlich der Wirksamkeit oder Sicherheit im Zusammenhang mit der Einnahme im Nüchternzustand oder nach einer Mahlzeit. Daher können die Maraviroc Tabletten und die Lösung zum Einnehmen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter ab 2 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 10 kg 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 <sup>14</sup>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.

### Besondere Patientengruppen

#### *Kinder und Jugendliche:*

Während der Dosisfindung der klinischen Studie A4001031 wurden intensive Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Maraviroc bei 50 vorbehandelten, mit dem CCR5-tropen HIV-1 infizierten Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren (Körpergewicht von 10,0 bis 57,6 kg) durchgeführt. An Tagen, an denen eine intensive pharmakokinetische Untersuchung durchgeführt wurde, wurde Maraviroc zusammen mit Nahrung angewendet und dahingehend optimiert, dass eine durchschnittliche Konzentration von > 100 ng/ml über das gesamte Dosierungsintervall ( $C_{avg}$ ) erreicht wurde; an allen anderen Tagen wurde Maraviroc mit oder ohne Nahrung gegeben. Die Initialdosis von Maraviroc wurde anhand der Dosierung für Erwachsene basierend auf durchschnittlichen Körperoberflächen in den Altersklassen skaliert (Referenz: durchschnittliche Körperoberfläche von Erwachsenen 1,73 m<sup>2</sup>). Zusätzlich wurde die Dosierung dahingehend angepasst, ob die Patienten starke CYP3A-Inhibitoren (38/50), starke CYP3A-Induktoren (2/50) oder andere Begleitmedikationen, die keine starken CYP3A-Inhibitoren oder starke CYP3A-Induktoren (10/50) sind, als Teil ihrer OBT erhielten. Bei allen Patienten, einschließlich der zusätzlichen 47 Patienten, die starke CYP3A-Inhibitoren erhielten und nicht an der Dosisfindungsphase teilnahmen, wurden weniger Untersuchungen zur Pharmakokinetik durchgeführt (*sparse pharmacokinetics*). Der Einfluss von starken CYP3A-Inhibitoren und/oder -Induktoren auf die pharmakokinetischen Parameter von Maraviroc war bei Kindern und Jugendlichen dem bei Erwachsenen ähnlich.

Um die Dosierung zu vereinfachen und Dosierungsfehler zu verringern, wurden die auf der Körperoberfläche (m<sup>2</sup>) basierenden Bänder auf körpergewichtbasierten (kg) Bänder umgestellt (siehe Abschnitt 4.2). Die Verwendung von körpergewichtbasierten Dosierungen führt bei vorbehandelten, HIV-1-infizierten Kindern und Jugendlichen zu ähnlichen Maraviroc-Expositionen wie bei vorbehandelten Erwachsenen, die die empfohlene Dosis mit Begleitmedikationen erhielten. Bei pädiatrischen Patienten im Alter < 2 Jahren 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 schwerer Nierenfunktionsstörung ( $CL_{cr} < 30$  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 schwerer Nierenfunktionsstörung 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 schwerer Nierenfunktionsstörung 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 schwerer Nierenfunktionsstörung 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 Nierenfunktionsstörung, die Maraviroc

ohne einen starken CYP3A4-Inhibitor 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-Inhibitor) zweimal täglich über 7 Tage bei Personen mit leichter ( $CL_{cr} > 50$  und  $\leq 80$  ml/min,  $n = 6$ ) und mittelgradiger ( $CL_{cr} \geq 30$  und  $\leq 50$  ml/min,  $n = 6$ ) Nierenfunktionsstörung mit der von gesunden Probanden ( $n = 6$ ) verglichen. Die Teilnehmer erhielten 150 mg Maraviroc in unterschiedlichen Dosierungsintervallen (gesunde Probanden: alle 12 Stunden; leichte Nierenfunktionsstörung: alle 24 Stunden; mittelgradige Nierenfunktionsstörung: 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 leichter Nierenfunktionsstörung und 223,7 ng/ml bei mittelgradiger Nierenfunktionsstörung. Bei Personen mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung 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 Nierenfunktionsstörung zu unzureichenden Konzentrationen im Zeitraum 24 bis 48 Stunden führen.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, die Maraviroc zusammen mit einem starken CYP3A4-Inhibitor 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 mittelgradiger (Child-Pugh-Klasse B;  $n = 8$ ) Leberfunktionsstörung 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 Leberfunktionsstörung um 11 % bzw. 25 % und bei den Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung um 32 % bzw. 46 % erhöht. Aufgrund begrenzter Daten von Patienten mit einer eingeschränkten metabolischen Kapazität und erhöhter renaler Clearance können die Auswirkungen einer mittelgradigen Leberfunktionsstörung hierbei unterschätzt werden. Die Ergebnisse müssen daher mit Vorsicht interpretiert werden. Bei Personen mit schwerer Leberfunktionsstörung 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.

### Pharmakogenomik

Die Pharmakokinetik von Maraviroc ist abhängig von der CYP3A5-Aktivität und dem Ausmaß der Expression, das durch genetische Variation verändert werden kann. Bei Patienten mit einem funktionsfähigen CYP3A5 (CYP3A5\*1-Allel) wurde im Vergleich zu Patienten mit einer defekten CYP3A5-Aktivität (z. B. CYP3A5\*3, CYP3A5\*6 und CYP3A5\*7) eine verringerte Maraviroc-Exposition gezeigt. Die CYP3A5-Allelenfrequenz ist abhängig von der ethnischen Zugehörigkeit: Die Mehrheit der Kaukasier (ca. 90 %) sind langsame Metabolisierer der CYP3A5-Substrate (d. h. Personen ohne Kopie von funktionsfähigen CYP3A5-Allelen), wohingegen 40 % der Afroamerikaner und 70 % der Sub-Sahara-Afrikaner schnelle Metabolisierer sind (d. h. Personen mit zwei Kopien funktionsfähiger CYP3A5-Allele).

In einer bei gesunden Patienten durchgeführten Phase I-Studie hatten Angehörige der schwarzen Bevölkerung mit einem CYP3A5-Genotyp, die einen schnellen Maraviroc-Metabolismus (2 CYP3A5\*1-Allele; n = 12) übertragen, bei einer Maraviroc-Dosierung von zweimal täglich 300 mg eine um jeweils 37 % und 26 % niedrigere AUC im Vergleich zu Patienten der schwarzen (n = 11) und kaukasischen (n = 12) Bevölkerung mit einem CYP3A5-Genotyp, die einen langsamen Maraviroc-Metabolismus übertragen (keine CYP3A5\*1-Allele). Der Unterschied der Maraviroc-Exposition zwischen schnellen und langsamen CYP3A5- Metabolisierern wurde bei einer gleichzeitigen Gabe von Maraviroc mit einem starken CYP3A-Inhibitor verringert: Schnelle CYP3A5-Metabolisierer (n = 12) hatten im Vergleich zu langsamen CYP3A5-Metabolisierern (n = 11) bei einer Dosierung von einmal täglich 150 mg Maraviroc in Gegenwart von Darunavir/Cobicistat (800/150 mg) eine um 17 % niedrigere Maraviroc-AUC.

Alle Patienten in der Phase I-Studie erreichten die  $C_{avg}$ -Konzentrationen, die in der Phase III-Studie an nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten (MERIT) nachweislich mit einer fast maximalen virologischen Wirksamkeit von Maraviroc (75 ng/ml) assoziiert sind. Daher wird trotz der Unterschiede bezüglich der CYP3A5-Genotyp-Prävalenz durch die ethnische Zugehörigkeit die Auswirkung des CYP3A5-Genotyps auf die Maraviroc-Exposition als klinisch nicht signifikant erachtet. Eine Anpassung der Dosis nach CYP3A5-Genotyp oder ethnischer Zugehörigkeit ist nicht erforderlich.

### 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 suprathérapeutischen 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 Maus.

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 (E171)  
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**

#### CELSENTRI 25 mg Filmtabletten

Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einem kindergesicherten Polypropylen-Verschluss und einem Hitzesiegel aus Aluminiumfolie/Polyethylen. Die Flaschen enthalten 120 Filmtabletten.

#### CELSENTRI 75 mg Filmtabletten

Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einem kindergesicherten Polypropylen-Verschluss und einem Hitzesiegel aus Aluminiumfolie/Polyethylen. Die Flaschen enthalten 120 Filmtabletten.

### CELSENTRI 150 mg Filmtabletten

Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einem kindergesicherten Polypropylen-Verschluss und einem Hitzesiegel aus Aluminiumfolie/Polyethylen. Die Flaschen enthalten 180 Filmtabletten.

Blisterpackungen aus Polyvinylchlorid (PVC) mit einer kindergesicherten Deckfolie aus Aluminium/Polyethylenterephthalat (PET) in Faltschachteln zu 30, 60, 90 Filmtabletten und Bündelpackungen zu 180 Filmtabletten (2 Faltschachteln je 90).

### CELSENTRI 300 mg Filmtabletten

Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einem kindergesicherten Polypropylen-Verschluss und einem Hitzesiegel aus Aluminiumfolie/Polyethylen. Die Flaschen enthalten 180 Filmtabletten.

Blisterpackungen aus Polyvinylchlorid (PVC) mit einer kindergesicherten Deckfolie aus Aluminium/Polyethylenterephthalat (PET) in Faltschachteln zu 30, 60, 90 Filmtabletten und Bündelpackungen zu 180 Filmtabletten (2 Faltschachteln je 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 BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Niederlande

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

CELSENTRI 25 mg Filmtabletten  
EU/1/07/418/011

CELSENTRI 75 mg Filmtabletten  
EU/1/07/418/012

CELSENTRI 150 mg Filmtabletten  
EU/1/07/418/001 (180 Tabletten)  
EU/1/07/418/002 (30 Tabletten)  
EU/1/07/418/003 (60 Tabletten)  
EU/1/07/418/004 (90 Tabletten)  
EU/1/07/418/005 (2 x 90 Tabletten – Bündelpackung)

CELSENTRI 300 mg Filmtabletten  
EU/1/07/418/006 (180 Tabletten)  
EU/1/07/418/007 (30 Tabletten)  
EU/1/07/418/008 (60 Tabletten)  
EU/1/07/418/009 (90 Tabletten)  
EU/1/07/418/010 (2 x 90 Tabletten – Bündelpackung)

## **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 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen

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

Jeder ml der Lösung zum Einnehmen enthält 20 mg Maraviroc.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Dieses Arzneimittel enthält 1 mg Natriumbenzoat (E 211) pro ml Lösung zum Einnehmen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Lösung zum Einnehmen.

Klare, farblose Lösung zum Einnehmen.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

CELSENTRI ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie vorbehandelter Erwachsener, Jugendlicher und Kinder ab einem Alter von 2 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 10 kg, bei denen ausschließlich CCR5-trope HI-Viren Typ-1 (HIV-1) nachgewiesen wurden (siehe Abschnitte 4.2 und 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). 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 Dosis von CELSENTRI beträgt 150 mg zweimal täglich (mit einem starken CYP3A-Inhibitor mit oder ohne einen starken CYP3A-Induktor), 300 mg zweimal täglich (ohne starke CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren) oder 600 mg zweimal täglich (mit einem starken CYP3A-

Induktor ohne einen starken CYP3A-Inhibitor) in Abhängigkeit von Interaktionen mit der gleichzeitig angewendeten antiretroviralen Therapie und mit anderen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5).

*Kinder ab einem Alter von 2 Jahren und einem Gewicht von mindestens 10 kg*

Die empfohlene Dosis von CELSENTRI sollte auf Basis des Körpergewichts (kg) vorgenommen werden und darf die empfohlene Dosis für Erwachsene nicht überschreiten. Falls ein Kind die CELSENTRI Tabletten nicht zuverlässig schlucken kann, sollte die CELSENTRI Lösung zum Einnehmen (20 mg/ml) verschrieben werden.

Die empfohlene Dosis von CELSENTRI variiert in Abhängigkeit von Interaktionen mit der gleichzeitig angewendeten antiretroviralen Therapie und mit anderen Arzneimitteln. Siehe Abschnitt 4.5 für die entsprechende Erwachsenen-Dosierung.

Viele Arzneimittel haben durch Arzneimittelwechselwirkungen schwerwiegende Auswirkungen auf die Maraviroc-Exposition. Bevor die Dosis von CELSENTRI anhand des Körpergewichts festgelegt werden kann, ist zunächst sorgfältig die entsprechende Dosis für Erwachsene zu bestimmen (siehe bitte Tabelle 2 in Abschnitt 4.5). Die entsprechende Dosis für Kinder und Jugendliche kann anschließend der unten stehenden Tabelle 1 entnommen werden. Ein in der HIV-Therapie erfahrener Arzt oder Apotheker ist um Rat zu fragen, falls weiterhin Unsicherheit besteht.

**Tabelle 1: Empfohlenes Dosierungsschema für Kinder im Alter ab 2 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 10 kg**

| Dosis für Erwachsene*  | Begleitmedikationen  | Dosis von CELSENTRI für Kinder basierend auf dem Körpergewicht  |                       |                        |                        |
|------------------------|--|---|-----------------------|------------------------|------------------------|
|                        |  | 10 bis < 20 kg  | 20 bis < 30 kg        | 30 bis < 40 kg         | mindestens 40 kg       |
| 150 mg zweimal täglich | CELSENTRI mit Substanzen, die starke CYP3A-Inhibitoren sind (mit oder ohne einen CYP3A-Induktor) | 50 mg zweimal täglich   | 75 mg zweimal täglich | 100 mg zweimal täglich | 150 mg zweimal täglich |
| 300 mg zweimal täglich | CELSENTRI mit Substanzen, die keine starken CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren sind              | Es fehlen Daten, um diese Dosen zu belegen.   |                       | 300 mg zweimal täglich | 300 mg zweimal täglich |
| 600 mg zweimal täglich | CELSENTRI mit Substanzen, die CYP3A-Induktoren sind (ohne einen starken CYP3A-Inhibitor)         | Es fehlen Daten, um diese Dosen zu belegen. Daher wird die Anwendung von CELSENTRI bei Kindern mit gleichzeitig interagierenden Arzneimitteln, die bei Erwachsenen eine Dosis von 600 mg zweimal täglich erfordern würden, nicht empfohlen. |                       |                        |                        |

\* basierend auf den Arzneimittelwechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5)

#### Besondere Patientengruppen

##### *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.

##### *Nierenfunktionsstörung*

Bei erwachsenen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 80 ml/min, die auch starke CYP3A4-Inhibitoren als Begleitmedikation 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-inhibierenden Aktivität sind:

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

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

Bei Kindern und Jugendlichen mit Nierenfunktionsstörung liegen keine Daten vor, um eine spezifische Dosierungsempfehlung geben zu können. Daher sollte CELSENTRI bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden.

#### *Leberfunktionsstörung*

Bei erwachsenen Patienten mit Leberfunktionsstörung liegen nur begrenzte Daten vor und bei Kindern und Jugendlichen sind keine Daten für eine spezifische Dosierungsempfehlung bei Leberfunktionsstörung verfügbar. Daher sollte CELSENTRI bei Patienten mit Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche (Kinder, die jünger als 2 Jahre sind oder weniger als 10 kg wiegen)*

Bei Kindern im Alter von unter 2 Jahren oder mit einem Körpergewicht von weniger als 10 kg wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von CELSENTRI nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.2). Es sind keine Daten verfügbar.

#### Art der Anwendung

Orale Anwendung.

CELSENTRI kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

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

#### 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 Maraviroc 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 Maraviroc 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 schwerer Nierenfunktionsstörung 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 Nebenwirkungen unterliegen.

### Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, die mit starken CYP3A-Inhibitoren 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-Inhibitoren 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 jirovecii* (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 und Autoimmunhepatitis) 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 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. 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 starken CYP3A4-Inhibitoren 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 Gelenksbeschwerden und -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.

## Sonstige Bestandteile

CELSENTRI enthält 1 mg Natriumbenzoat (E 211) pro ml.

CELSENTRI enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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

Maraviroc wird über Cytochrom P450 CYP3A4 und CYP3A5 metabolisiert. 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 inhibieren, kann die Plasmakonzentration von Maraviroc erhöhen. Wenn Maraviroc zusammen mit starken CYP3A4-Inhibitoren und/oder CYP3A4-Induktoren gegeben wird, wird eine Dosisanpassung von Maraviroc empfohlen. Weitere Informationen zu gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln folgen weiter unten (siehe Tabelle 2).

Maraviroc ist ein Substrat der Transporter P-Glykoprotein und OATP1B1; die Auswirkungen dieser Transporter auf die Maraviroc-Exposition sind jedoch nicht bekannt.

Auf Basis der *In-vitro*-Daten und der klinischen Ergebnisse ist das Potenzial von Maraviroc, die Pharmakokinetik von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln zu beeinflussen, niedrig. *In vitro*-Studien haben gezeigt, dass Maraviroc in klinisch relevanten Konzentrationen weder OATP1B1, MRP2 noch eines der bedeutenden P450-Enzyme (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4) inhibiert. Maraviroc zeigte keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Midazolam, der oralen Kontrazeptiva Ethinylestradiol und Levonorgestrel oder auf das Verhältnis von 6 $\beta$ -Hydroxycortison/Kortison in der Niere, was auf eine fehlende Inhibition oder Induktion von CYP3A4 *in vivo* hinweist. Bei höheren Maraviroc-Expositionen kann eine mögliche Inhibition von CYP2D6 nicht ausgeschlossen werden.

Die renale Clearance beträgt ca. 23 % der Gesamtclearance von Maraviroc, wenn dieses ohne CYP3A4-Inhibitoren angewendet wird. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Maraviroc in klinisch relevanten Konzentrationen keine der bedeutenden renalen Aufnahmetransporter (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 und OCTN2) inhibiert. Außerdem zeigte die gleichzeitige Anwendung von Maraviroc zusammen mit Tenofovir (Substrat der renalen Elimination) und Co-trimoxazol (enthält Trimethoprim, einen renalen Kationentransport-Hemmer) 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-Glykoproteins, erhöhen kann.

**Tabelle 2: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen für Erwachsene<sup>a</sup> bei Anwendung mit anderen Arzneimitteln**

| <b>Wirkstoffe nach Therapiegebiet geordnet (CELSENTRI-Dosis in der Studie)</b> | <b>Auswirkungen auf den Plasmaspiegel Geometrisches Mittel der Veränderung, wenn keine andere Angabe</b> | <b>Dosierungsempfehlungen für Erwachsene bei gleichzeitiger Gabe</b> |
|--|--|--|
| <b>ANTIINFEKTIVA</b>   |  |  |
| <b>Antiretrovirale Arzneimittel</b>  |  |  |
| <b>Pharmakokinetische Verstärker</b>   |  |  |

|   |   |  |
|---|---|--|
| Cobicistat  | Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht.<br><br>Cobicistat ist ein starker CYP3A-Inhibitor.   | 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.<br>(Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)                        | Lamivudin AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,13<br>Lamivudin C <sub>max</sub> : ↔ 1,16<br>Die Konzentration von Maraviroc wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.   | Es werden keine signifikanten Wechselwirkungen beobachtet/erwartet. 2 x täglich CELSENTRI 300 mg und NRTIs können ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.   |
| Tenofovir 300 mg 1 x tägl.<br>(Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)                        | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,03<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↔ 1,03<br>Die Konzentration von Tenofovir wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.   |  |
| Zidovudin 300 mg 2 x tägl.<br>(Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)                        | Zidovudin AUC <sub>12</sub> : ↔ 0,98<br>Zidovudin C <sub>max</sub> : ↔ 0,92<br>Die Konzentration von Maraviroc wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.   |  |
| <b>Integraseinhibitoren</b>   |   |  |
| Elvitegravir/Ritonavir<br>150 mg/100 mg 1 x tägl.<br>(Maraviroc 150 mg 2 x tägl.) | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,86 (2,33-3,51)<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,15 (1,71-2,69)<br>Maraviroc C <sub>12</sub> : ↑ 4,23 (3,47-5,16)<br><br>Elvitegravir AUC <sub>24</sub> : ↔ 1,07 (0,96-1,18)<br>Elvitegravir C <sub>max</sub> : ↔ 1,01 (0,89-1,15)<br>Elvitegravir C <sub>24</sub> : ↔ 1,09 (0,95-1,26) | Elvitegravir ist als Einzelsubstanz nur in Kombination mit bestimmten Ritonavir-geboosterten Proteaseinhibitoren indiziert.<br><br>Von Elvitegravir per se wird keine Auswirkung auf die Exposition von Maraviroc in einem klinisch relevanten Ausmaß erwartet; der beobachtete Effekt wird Ritonavir zugesprochen.<br><br>Somit sollte die Dosis von CELSENTRI im Einklang mit der Empfehlung für die gleichzeitige Anwendung mit entsprechenden PI/Ritonavir-Kombinationen (siehe „Proteaseinhibitoren“) angepasst werden. |
| Raltegravir 400 mg 2 x tägl.<br>(Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)                      | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,86<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,79<br><br>Raltegravir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,63<br>Raltegravir C <sub>max</sub> : ↓ 0,67<br>Raltegravir C <sub>12</sub> : ↓ 0,72  | Es werden keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen beobachtet. 2 x täglich CELSENTRI 300 mg und Raltegravir können ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.   |

| <b>Nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)</b>        |   |  |
|---|---|--|
| Efavirenz 600 mg 1 x tägl.<br>(Maraviroc 100 mg 2 x tägl.)                    | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,55<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,49<br>Die Konzentration von Efavirenz wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.   | Bei gleichzeitiger Gabe mit Efavirenz ohne einen Proteaseinhibitor oder andere starke CYP3A4-Inhibitoren 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. |
| Etravirin 200 mg 2 x tägl.<br>(Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)                    | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,47<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,40<br><br>Etravirin AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,06<br>Etravirin C <sub>max</sub> : ↔ 1,05<br>Etravirin C <sub>12</sub> : ↔ 1,08  | Etravirin ist nur zur Anwendung mit geboosterten Proteaseinhibitoren zugelassen. Zur gleichzeitigen Gabe mit Etravirin mit einem Proteaseinhibitor siehe unten.  |
| Nevirapin 200 mg 2 x tägl.<br>(Maraviroc 300 mg Einmalgabe)                   | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ Verglichen mit historischen Kontrollwerten<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ Verglichen mit historischen Kontrollwerten<br>Die Konzentration von Nevirapin wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet. | Der Vergleich mit historischen Kontrollwerten lässt vermuten, dass 2 x täglich CELSENTRI 300 mg und Nevirapin ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden können.  |
| <b>Proteaseinhibitoren (Pis)</b>  |   |  |
| Atazanavir 400 mg 1 x tägl.<br>(Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)                   | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 3,57<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,09<br>Die Konzentration von Atazanavir wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.  | 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.   |
| Atazanavir/Ritonavir 300 mg/100 mg 1 x tägl.<br>(Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)  | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 4,88<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,67<br>Die Konzentration von Atazanavir/Ritonavir wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.  |  |
| Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg 2 x tägl.<br>(Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)   | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 3,95<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 1,97<br>Die Konzentration von Lopinavir/Ritonavir wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.   |  |
| Saquinavir/Ritonavir 1000 mg/100 mg 2 x tägl.<br>(Maraviroc 100 mg 2 x tägl.) | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 9,77<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 4,78<br>Die Konzentration von Saquinavir/Ritonavir wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.  |  |
| Darunavir/Ritonavir 600 mg/100 mg 2 x tägl.<br>(Maraviroc 150 mg 2 x tägl.)   | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 4,05<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,29<br>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-Inhibitor, 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-Inhibitor. 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<br>500 mg/200 mg 2 x tägl.<br>(Maraviroc 150 mg 2 x tägl.)                                 | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,02<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↔ 0,86<br>Die Konzentrationen von Tipranavir und Ritonavir entsprachen historischen Werten.   |  |
| Fosamprenavir/Ritonavir<br>700 mg/100 mg 2 x tägl.<br>(Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)                              | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,49<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 1,52<br>Maraviroc C <sub>12</sub> : ↑ 4,74<br><br>Amprenavir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,65<br>Amprenavir C <sub>max</sub> : ↓ 0,66<br>Amprenavir C <sub>12</sub> : ↓ 0,64<br><br>Ritonavir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,66<br>Ritonavir C <sub>max</sub> : ↓ 0,61<br>Ritonavir C <sub>12</sub> : ↔ 0,86 | Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. 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. +<br>Lopinavir/Ritonavir<br>400 mg/100 mg 2 x tägl.<br>(Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)  | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,53<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 1,25<br>Die Konzentration von Efavirenz, Lopinavir/Ritonavir wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.   | Bei gleichzeitiger Gabe zusammen mit Efavirenz und einem Proteaseinhibitor muss die Dosierung von CELSENTRI auf 2 x täglich 150 mg verringert werden (außer                                  |
| Efavirenz 600 mg 1 x tägl.+<br>Saquinavir/Ritonavir<br>1000 mg/100 mg 2 x tägl.<br>(Maraviroc 100 mg 2 x tägl.) | Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 5,00<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,26<br>Die Konzentration von Efavirenz, Saquinavir/Ritonavir wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.  | Tipranavir/Ritonavir: hier beträgt die Dosis 2 x täglich 600 mg).<br><br>Die gleichzeitige Anwendung von CELSENTRI mit Fosamprenavir/Ritonavir wird nicht empfohlen.                         |
| Efavirenz und<br>Atazanavir/Ritonavir oder<br>Darunavir/Ritonavir   | Nicht untersucht. Aufgrund der inhibitorischen Wirkung von Atazanavir/Ritonavir oder Darunavir/Ritonavir ohne Efavirenz wird eine erhöhte Exposition erwartet.   |  |

|  |  |   |
|--|--|---|
| <p>Etravirin und Darunavir/Ritonavir (Maraviroc 150 mg 2 x tägl.)</p>                    | <p>Maraviroc AUC<sub>12</sub>: ↑ 3,10<br/>Maraviroc C<sub>max</sub>: ↑ 1,77</p> <p>Etravirin AUC<sub>12</sub>: ↔ 1,00<br/>Etravirin C<sub>max</sub>: ↔ 1,08<br/>Etravirin C<sub>12</sub>: ↓ 0,81</p> <p>Darunavir AUC<sub>12</sub>: ↓ 0,86<br/>Darunavir C<sub>max</sub>: ↔ 0,96<br/>Darunavir C<sub>12</sub>: ↓ 0,77</p> <p>Ritonavir AUC<sub>12</sub>: ↔ 0,93<br/>Ritonavir C<sub>max</sub>: ↔ 1,02<br/>Ritonavir C<sub>12</sub>: ↓ 0,74</p> | <p>Bei gleichzeitiger Gabe zusammen mit Etravirin und einem Proteaseinhibitor muss die Dosierung von CELSENTRI auf 2 x täglich 150 mg verringert werden.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von CELSENTRI mit Fosamprenavir/Ritonavir wird nicht empfohlen.</p>   |
| <p>Etravirin und Lopinavir/Ritonavir, Saquinavir/Ritonavir oder Atazanavir/Ritonavir</p> | <p>Nicht untersucht. Aufgrund der inhibitorischen Wirkung von Lopinavir/Ritonavir, Saquinavir/Ritonavir oder Atazanavir/Ritonavir ohne Efavirenz wird eine erhöhte Exposition erwartet.</p>  |   |
| <p><b>ANTIBIOTIKA</b></p>  |  |   |
| <p>Sulfamethoxazol/Trimethoprim 800 mg/160 mg 2 x tägl. (Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)</p> | <p>Maraviroc AUC<sub>12</sub>: ↔ 1,11<br/>Maraviroc C<sub>max</sub>: ↔ 1,19<br/>Die Konzentration von Sulfamethoxazol/Trimethoprim wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.</p>  | <p>2 x täglich CELSENTRI 300 mg und Sulfamethoxazol/Trimethoprim können ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.</p>  |
| <p>Rifampicin 600 mg 1 x tägl. (Maraviroc 100 mg 2 x tägl.)</p>                          | <p>Maraviroc AUC: ↓ 0,37<br/>Maraviroc C<sub>max</sub>: ↓ 0,34<br/>Die Konzentration von Rifampicin wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.</p>   | <p>Bei gleichzeitiger Gabe mit Rifampicin und ohne einen CYP3A4-Inhibitor muss die Dosis von CELSENTRI auf 2 x täglich 600 mg erhöht werden. Bei HIV-Patienten wurde diese Dosisanpassung nicht untersucht. Siehe auch Abschnitt 4.4.</p>   |
| <p>Rifampicin und Efavirenz</p>  | <p>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.</p>   | <p>Die gleichzeitige Gabe von CELSENTRI mit Rifampicin und Efavirenz wird nicht empfohlen.</p>  |
| <p>Rifabutin und Proteaseinhibitoren</p>   | <p>Nicht untersucht. Rifabutin wird als schwächerer Induktor als Rifampicin angesehen. Wenn Rifabutin mit Proteaseinhibitoren kombiniert wird, die starke CYP3A4-Inhibitoren sind, wird in der Summe ein inhibierender Effekt auf Maraviroc erwartet.</p>  | <p>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). Siehe auch Abschnitt 4.4.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von CELSENTRI mit</p> |



|  |   |  |
|--|---|--|
|  |   | Fosamprenavir/Ritonavir wird nicht empfohlen.  |
| Clarithromycin<br>Telithromycin                              | Nicht untersucht, aber beide sind starke CYP3A4-Inhibitoren, sodass eine Erhöhung der Maraviroc-Konzentration erwartet werden kann.                                     | Bei gleichzeitiger Gabe zusammen mit Clarithromycin und Telithromycin muss die Dosierung von CELSENTRI auf 2 x täglich 150 mg verringert werden.   |
| <b>ANTIKONVULSIVA</b>  |   |  |
| Carbamazepin,<br>Phenobarbital,<br>Phenytoin                 | Nicht untersucht, aber sie sind starke CYP3A4-Induktoren, sodass eine Verringerung der Maraviroc-Konzentration erwartet werden kann.                                    | Bei gleichzeitiger Gabe zusammen mit Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin ohne einen starken CYP3A4-Inhibitor muss die Dosierung von CELSENTRI auf 2 x täglich 600 mg erhöht werden. |
| <b>ANTIMYKOTIKA</b>  |   |  |
| Ketoconazol 400 mg 1 x tägl.<br>(Maraviroc 100 mg 2 x tägl.) | Maraviroc AUC: ↑ 5,00<br>Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 3,38<br>Die Konzentration von Ketoconazol wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.        | Bei gleichzeitiger Gabe zusammen mit Ketoconazol muss die Dosierung von CELSENTRI auf 2 x täglich 150 mg verringert werden.  |
| Itraconazol  | Nicht untersucht, aber Itraconazol ist ein starker CYP3A4-Inhibitor, sodass eine Erhöhung der Maraviroc-Exposition erwartet werden kann.                                | Bei gleichzeitiger Gabe zusammen mit Itraconazol muss die Dosierung von CELSENTRI auf 2 x täglich 150 mg verringert werden.  |
| Fluconazol   | Fluconazol wird als mäßiger CYP3A4-Inhibitor eingestuft. Populationspharmakokinetische Analysen lassen vermuten, dass keine Dosisanpassung von Maraviroc notwendig ist. | In Kombination mit Fluconazol muss CELSENTRI 2 x täglich 300 mg mit Vorsicht angewendet werden.  |
| <b>ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL</b>                               |   |  |
| <b>Anti-HBV</b>  |   |  |
| Pegyliertes Interferon                                       | Pegyliertes Interferon wurde nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen erwartet.   | 2 x täglich CELSENTRI 300 mg und pegyliertes Interferon kann ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.  |
| <b>Anti-HCV</b>  |   |  |
| Ribavirin  | Ribavirin wurde nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen erwartet.  | 2 x täglich CELSENTRI 300 mg und Ribavirin kann ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.   |
| <b>MEDIKAMENTENMISSBRAUCH</b>                                |   |  |
| Methadon   | Nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen erwartet.  | 2 x täglich CELSENTRI 300 mg und Methadon kann ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.  |
| Buprenorphin   | Nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen erwartet.  | 2 x täglich CELSENTRI 300 mg und Buprenorphin kann ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.  |

| <b>LIPIDSENKER</b>   |   |  |
|--|---|--|
| Statine  | Nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen erwartet.  | 2 x täglich CELSENTRI 300 mg und Statine können ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.   |
| <b>ANTIARRHYTHMIKA</b>   |   |  |
| Digoxin 0,25 mg Einzeldosis (Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)       | Digoxin AUC <sub>0-24</sub> : ↔ 1,00<br>Digoxin C <sub>max</sub> : ↔ 1,04<br>Die Konzentration von Maraviroc wurde nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen erwartet.   | 2 x täglich CELSENTRI 300 mg und Digoxin können ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.<br><br>Der Einfluss von Maraviroc auf Digoxin in einer Dosis von 2 x täglich 600 mg wurde nicht untersucht. |
| <b>ORALE KONTRAZEPTIVA</b>                                     |   |  |
| Ethinylestradiol 30 mcg 1 x tägl. (Maraviroc 100 mg 2 x tägl.) | Ethinylestradiol AUC <sub>0-24</sub> : ↔ 1,00<br>Ethinylestradiol C <sub>max</sub> : ↔ 0,99<br>Die Konzentration von Maraviroc wurde nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen erwartet.   | 2 x täglich CELSENTRI 300 mg und Ethinylestradiol kann ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.  |
| Levonorgestrel 150 mcg 1 x tägl. (Maraviroc 100 mg 2 x tägl.)  | Levonorgestrel AUC <sub>12</sub> : ↔ 0,98<br>Levonorgestrel C <sub>max</sub> : ↔ 1,01<br>Die Konzentration von Maraviroc wurde nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen erwartet.   | 2 x täglich CELSENTRI 300 mg und Levonorgestrel kann ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.  |
| <b>SEDATIVA</b>  |   |  |
| <b>Benzodiazepine</b>  |   |  |
| Midazolam 7,5 mg Einmalgabe (Maraviroc 300 mg 2 x tägl.)       | Midazolam AUC: ↔ 1,18<br>Midazolam C <sub>max</sub> : ↔ 1,21<br>Die Konzentration von Maraviroc wurde nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen erwartet.  | 2 x täglich CELSENTRI 300 mg und Midazolam kann ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.   |
| <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. | Die gleichzeitige Anwendung von Maraviroc und Johanniskraut oder Produkten, die Johanniskraut enthalten, wird nicht empfohlen.   |

<sup>a</sup> Für Dosierungsempfehlungen von Maraviroc bei Kindern, die gleichzeitig eine antiretrovirale Therapie und andere Arzneimittel erhalten, siehe Tabelle 1.

#### 4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Maraviroc bei Schwangeren vor. Die Auswirkung von Maraviroc auf die Schwangerschaft beim Menschen ist nicht bekannt. Tierexperimentelle Studien zeigten eine Reproduktionstoxizität bei hohen Konzentrationen. Die

primäre pharmakologische Wirkung (CCR5-Rezeptor-Affinität) war bei den untersuchten Arten eingeschränkt (siehe Abschnitt 5.3). Maraviroc darf in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen das mögliche Risiko für den Fötus rechtfertigt.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Maraviroc in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden toxikologischen Daten bei Tieren zeigten, dass Maraviroc in erheblichen Mengen in die Milch übergeht. Die primäre pharmakologische Wirkung (CCR5-Rezeptor-Affinität) war bei den untersuchten Arten eingeschränkt (siehe Abschnitt 5.3). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge besteht.

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen, um eine Übertragung von HIV auf das Kind 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**

Maraviroc kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von Maraviroc über Schwindel berichtet wurde. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Maraviroc sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, ein Fahrzeug zu führen, Fahrrad zu fahren oder Maschinen zu bedienen, in Betracht gezogen werden.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

#### *Erwachsene*

Die Beurteilung der behandlungsbedingten Nebenwirkungen basiert auf den gepoolten Daten der zwei Phase-I/III-Studien bei vorbehandelten erwachsenen Patienten (MOTIVATE-1 und MOTIVATE-2) und einer 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-I/III-Studien mit der vorgeschriebenen Dosierung am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Übelkeit, Durchfall, Erschöpfung und Kopfschmerzen. Diese Nebenwirkungen waren häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ).

### 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  $< 1/1.000$ ) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die nachfolgenden Nebenwirkungen und Laborwertveränderungen sind nicht bezogen auf die Dauer der Exposition.

**Tabelle 3: Nebenwirkungen, die in klinischen Studien oder nach Markteinführung beobachtet wurden**

| <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                 |
| Gefäßerkrankungen   | Orthostatische Hypotonie (siehe Abschnitt 4.4)   | Gelegentlich           |
| 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 Knochenkrankungen                                  | Myositis, Erhöhung der Kreatinphosphokinase  | Gelegentlich           |
|   | Muskelatrophie   | Selten                 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege  | Nierenversagen, Proteinurie  | Gelegentlich           |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort                            | Asthenie   | Häufig                 |

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Es wurden Hypersensitivitätsreaktionen vom verzögerten Typ, die typischerweise innerhalb von 2 bis 6 Wochen nach dem Beginn der Therapie auftraten und Ausschlag, Fieber, Eosinophilie und

Reaktionen der Leber einschließen, berichtet (siehe auch Abschnitt 4.4). Reaktionen der Haut und Leber können einzeln oder in Kombination auftreten.

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 und Autoimmunhepatitis) 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 4 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 4: 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<br>zweimal täglich + OBT<br>N = 421*<br>(%) | Placebo + OBT<br>N = 207*<br>(%) |
|---|----------------------|--|----------------------------------|
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                |                      |  |                                  |
| 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                              |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>      |                      |  |                                  |
| Amylase   | >2 x ULN             | 5,7  | 5,8                              |
| Lipase  | >2 x ULN             | 4,9  | 6,3                              |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b> |                      |  |                                  |
| 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.

### Kinder und Jugendliche

Das Nebenwirkungsprofil bei Kindern und Jugendlichen basiert auf Sicherheitsdaten aus der Studie A4001031 zu Woche 48, bei der 103 HIV-1-infizierte, vorbehandelte Patienten im Alter von 2 bis < 18 Jahren Maraviroc (zweimal täglich) mit einer optimierten Hintergrundtherapie (optimised background therapy, OBT) erhielten. Insgesamt betrachtet war das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen dem bei Erwachsenen beobachteten Sicherheitsprofil in klinischen Studien ähnlich.

### 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**

### Symptome

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.

### Behandlung

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.

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

## Viraler Schutzmechanismus

Es gibt zwei virale Schutzmechanismen gegen Maraviroc: durch das Herausbilden von bereits bestehenden Viren, die CXCR4 als Entry-Co-Rezeptor nutzen können (CXCR4 nutzendes Virus), oder durch Selektion von Viren, die weiterhin ausschließlich wirkstoffgebundenes 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 inhibitorische Wirkung erreichten (< 100 % maximale prozentuale Inhibition (MPI)).

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 NRTIs, NNRTIs, PIs und Enfuvirtid resistent waren, empfindlich gegen Maraviroc. Gegen Maraviroc resistente Viren, die sich *in vitro* bildeten, blieben empfindlich gegenüber dem Fusionshemmer Enfuvirtid und dem PI Saquinavir.

### In vivo

#### *Vorbehandelte erwachsene 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 CCR5-tropen Viren kann Maraviroc dennoch als aktiv erachtet werden, falls die MPI  $\geq 95$  % beträgt (PhenoSense Entry Assay). Die Residualaktivität *in vivo* bei Viren mit MPI-Werten  $< 95$  % wurde noch nicht bestimmt.

##### *Genotypische Resistenz*

Eine relativ kleine Anzahl an Personen, die eine Maraviroc-haltige Therapie erhielt, entwickelte ein Versagen mit phänotypischer Resistenz (d. h. die Fähigkeit, wirkstoffgebundenes CCR5 zu nutzen, betrug MPI  $< 95$  %). Bis heute wurden keine charakteristischen Mutationen identifiziert. Die bisher identifizierten gp120-Aminosäuresubstitutionen sind kontextabhängig und bezüglich der Empfindlichkeit auf Maraviroc grundsätzlich nicht vorhersehbar.



## Vorbehandelte Kinder und Jugendliche

Im Rahmen der Analyse zu Woche 48 (N = 103) wurden bei 5 von 23 Patienten (22 %) zum Zeitpunkt des virologischen Versagens nicht-CCR5-trope Viren nachgewiesen. Ein weiterer Patient hatte zum Zeitpunkt des virologischen Versagens ein CCR5-tropes Virus mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Maraviroc, wobei diese verminderte Empfindlichkeit am Ende der Behandlung nicht mehr bestand. Patienten mit virologischem Versagen schienen im Allgemeinen sowohl für Maraviroc als auch für die anderen antiretroviralen Wirkstoffe ihrer Hintergrundtherapie eine geringe Therapietreue aufzuweisen. Insgesamt wurden bei den vorbehandelten Kindern und Jugendlichen ähnliche Resistenzmechanismen wie bei den erwachsenen Patientengruppen beobachtet.

### Klinische Ergebnisse

#### Studien an vorbehandelten erwachsenen Patienten, die mit CCR5-tropen Viren infiziert sind

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, 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 ( $\geq 1$  NRTIs,  $\geq 1$  NNRTIs,  $\geq 2$  PIs 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 5: Demografische Patientendaten und Ausgangswerte (gepoolte Studien MOTIVATE-1 und MOTIVATE-2)**

| <b>Demografische Daten und Ausgangswerte</b>                                     | <b>Maraviroc 300 mg zweimal täglich + OBT<br/>N = 426</b> | <b>Placebo + OBT<br/>N = 209</b> |
|--|---|----------------------------------|
| Alter (Jahre)  | 46,3  | 45,7                             |
| Spanne (Jahre)   | 21 bis 73   | 29 bis 72                        |
| Männer   | 89,7 %  | 88,5 %                           |
| Ethnische Gruppe:<br>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 $\geq$ 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 <sup>1</sup> ) |              |             |
| 0   | 102 (23,9 %) | 51 (24,4 %) |
| 1   | 138 (32,4 %) | 53 (25,4 %) |
| 2   | 80 (18,8 %)  | 41 (19,6 %) |
| ≥ 3   | 104 (24,4 %) | 59 (28,2 %) |

<sup>1</sup>Basierend auf dem 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/gemischt-tropen 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 6: Wirksamkeits-Therapieergebnisse nach 48 Wochen (gepoolte Studien MOTIVATE-1 und MOTIVATE-2)**

| Ergebnisse   | Maraviroc 300 mg<br>zweimal täglich +<br>OBT<br>N = 426 | Placebo +<br>OBT<br>N = 209 | Differenz <sup>1</sup><br>(Konfidenzintervall <sup>2</sup> ) |
|--|---|-----------------------------|--|
| Mittlere Veränderung des HIV-1-RNA-Werts gegenüber dem Ausgangswert (log Kopien/ml)        | -1,837  | -0,785                      | -1,055<br>(-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<br>(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<br>(2,96 bis 6,83)                          |
| Mittlere Veränderung der CD4 <sup>+</sup> -Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert (Zellen/μl) | 122,78  | 59,17                       | 63,13<br>(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 7). 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 7).

**Tabelle 7: 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<br>N = 426 | Placebo + OBT<br>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 erwachsenen Patienten, die mit nicht CCR5-tropen Viren infiziert sind

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. Im Vergleich zu Placebo wurde die Anwendung von Maraviroc bei diesen Patienten nicht mit einem signifikanten Abfall der HIV-1-RNA in Zusammenhang gebracht und es wurden keine negativen Auswirkungen auf die CD4<sup>+</sup>-Zellzahl beobachtet.

Studien bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten, die mit CCR5-tropen Viren infiziert sind

In einer randomisierten Doppelblindstudie (MERIT) wurde 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 erwachsenen 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 CCR5-tropen 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).

#### Studien bei vorbehandelten Kindern und Jugendlichen, die mit CCR5-tropen Viren infiziert sind

Die Studie A4001031 ist eine unverblindete, multizentrische Studie bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 2 bis < 18 Jahren), die mit dem CCR5-tropen HIV-1, welches durch den Trofile-Test mit erhöhter Empfindlichkeit nachgewiesen wurde, infiziert sind. Die Patienten mussten beim Screening > 1.000 Kopien HIV-RNA pro ml aufweisen.

Alle Patienten (N = 103) erhielten zweimal täglich Maraviroc und ein optimiertes Hintergrundregime (OBT). Die Dosis von Maraviroc basierte auf der Körperoberfläche und wurde angepasst, wenn der Patient starke CYP3A-Inhibitoren und/oder -Induktoren erhielt.

Bei Kindern und Jugendlichen mit einem erfolgreichen Tropismus-Test wurde das dual-/gemischt-CXCR4-trope Virus bei ungefähr 40 % der untersuchten Proben nachgewiesen (8/27, 30 % bei den 2- bis 6-Jährigen und 31/81, 38 % bei 6- bis 12-Jährigen bzw. 41/90, 46 % bei den 12- bis 18-Jährigen), was die Wichtigkeit einer Untersuchung auf Tropismus auch bei Kindern und Jugendlichen unterstreicht.

52 % der Population waren weiblich und 69 % gehörten der schwarzen Bevölkerungsgruppe an, mit einem Durchschnittsalter von 10 Jahren (Altersspanne: 2 bis 17 Jahren). Zu Untersuchungsbeginn betrug der durchschnittliche HIV-1-RNA-Wert im Plasma  $4,3 \log_{10}$  Kopien/ml (Spanne von  $2,4$  bis  $6,2 \log_{10}$  Kopien/ml), die durchschnittliche CD4<sup>+</sup>-Zellzahl 551 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne von 1 bis  $1.654$  Zellen/mm<sup>3</sup>) und der durchschnittliche Prozentsatz an CD4<sup>+</sup>-Zellen 21 % (Spanne von 0 % bis 42 %).

Nach einer *Missing-, Switch- oder Discontinuation-equals-Failure-Analyse* zu Woche 48, erreichten 48 % der Patienten, die mit Maraviroc und OBT behandelt wurden, HIV-1-RNA-Werte < 48 Kopien/ml im Plasma und 65 % der Patienten einen HIV-1-RNA-Wert < 400 Kopien/ml im Plasma. Die durchschnittliche Erhöhung der CD4<sup>+</sup>-Zellzahl (Prozent) vom Ausgangswert bis zur Woche 48 betrug 247 Zellen/mm<sup>3</sup> (5 %).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Die Resorption von Maraviroc ist variabel und hat mehrere Spitzenwerte. Die medianen Spitzenplasmakonzentrationen von Maraviroc werden 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<sub>max</sub> und die AUC von Maraviroc bei gesunden Probanden um 33 %. Bei Einnahme von 75 mg Maraviroc als Lösung zum Einnehmen zusammen mit einem fettreichen Frühstück verringerte sich die AUC von Maraviroc bei gesunden erwachsenen Probanden um 73 %. Studien mit den Tabletten zeigten, dass der Effekt der Nahrung mit höheren Dosen abnahm.

In den Studien bei Erwachsenen (Anwendung von Tabletten-Formulierungen) oder bei Kindern und Jugendlichen (Anwendung von Tabletten-Formulierungen und flüssigen Darreichungsformen zum Einnehmen) gab es keine Einschränkungen hinsichtlich der Nahrungszufuhr. Die Ergebnisse deuteten auf keine relevanten Bedenken hinsichtlich der Wirksamkeit oder Sicherheit im Zusammenhang mit

der Einnahme im Nüchternzustand oder nach einer Mahlzeit. Daher können die Maraviroc Tabletten und die Lösung zum Einnehmen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter ab 2 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 10 kg 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 Einmaldosis 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 <sup>14</sup>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.

### Besondere Patientengruppen

#### *Kinder und Jugendliche*

Während der Dosisfindung der klinischen Studie A4001031 wurden intensive Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Maraviroc bei 50 vorbehandelten, mit dem CCR5-tropen HIV-1 infizierten Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren (Körpergewicht von 10,0 bis 57,6 kg) durchgeführt. An Tagen, an denen eine intensive pharmakokinetische Untersuchung durchgeführt wurde, wurde Maraviroc zusammen mit Nahrung angewendet und dahingehend optimiert, dass eine durchschnittliche Konzentration von > 100 ng/ml über das gesamte Dosierungsintervall ( $C_{avg}$ ) erreicht wurde; an allen anderen Tagen wurde Maraviroc mit oder ohne Nahrung gegeben. Die Initialdosis von Maraviroc wurde anhand der Dosierung für Erwachsene basierend auf durchschnittlichen Körperoberflächen in den Altersklassen skaliert (Referenz: durchschnittliche Körperoberfläche von Erwachsenen 1,73 m<sup>2</sup>). Zusätzlich wurde die Dosierung dahingehend angepasst, ob die Patienten starke CYP3A-Inhibitoren (38/50), starke CYP3A-Induktoren (2/50) oder andere Begleitmedikationen, die keine starken CYP3A-Inhibitoren oder starke CYP3A-Induktoren (10/50) sind, als Teil ihrer OBT erhielten. Bei allen Patienten, einschließlich der zusätzlichen 47 Patienten, die starke CYP3A-Inhibitoren erhielten und nicht an der Dosisfindungsphase teilnahmen, wurden weniger Untersuchungen zur Pharmakokinetik durchgeführt (*sparse pharmacokinetics*). Der Einfluss von

starken CYP3A-Inhibitoren und/oder -Induktoren auf die pharmakokinetischen Parameter von Maraviroc war bei Kindern und Jugendlichen dem bei Erwachsenen ähnlich.

Um die Dosierung zu vereinfachen und Dosierungsfehler zu verringern, wurden die auf der Körperoberfläche (m<sup>2</sup>) basierenden Bänder auf körpergewichtbasierten (kg) Bänder umgestellt (siehe Abschnitt 4.2). Die Verwendung von körpergewichtbasierten Dosierungen führt bei vorbehandelten, HIV-1-infizierten Kindern und Jugendlichen zu ähnlichen Maraviroc-Expositionen wie bei vorbehandelten Erwachsenen, die die empfohlene Dosis mit Begleitmedikationen erhielten. Bei pädiatrischen Patienten im Alter < 2 Jahren 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 schwerer Nierenfunktionsstörung ( $CL_{cr} < 30$  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 schwerer Nierenfunktionsstörung 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 schwerer Nierenfunktionsstörung 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 schwerer Nierenfunktionsstörung 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 Nierenfunktionsstörung, die Maraviroc ohne einen starken CYP3A4-Inhibitor 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-Inhibitor) zweimal täglich über 7 Tage bei Personen mit leichter ( $CL_{cr} > 50$  und  $\leq 80$  ml/min, n = 6) und mittelgradiger ( $CL_{cr} \geq 30$  und  $\leq 50$  ml/min, n = 6) Nierenfunktionsstörung mit der von gesunden Probanden (n = 6) verglichen. Die Teilnehmer erhielten 150 mg Maraviroc in unterschiedlichen Dosierungsintervallen (gesunde Probanden: alle 12 Stunden; leichte Nierenfunktionsstörung: alle 24 Stunden; mittelgradiger Nierenfunktionsstörung: 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 leichter Nierenfunktionsstörung und 223,7 ng/ml bei mittelgradiger Nierenfunktionsstörung. Bei Personen mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung 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 Nierenfunktionsstörung zu unzureichenden Konzentrationen im Zeitraum 24 bis 48 Stunden führen.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, die Maraviroc zusammen mit einem starken CYP3A4-Inhibitor 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 mittelgradiger (Child-Pugh-Klasse B; n = 8) Leberfunktionsstörung mit der bei

gesunden Personen (n = 8) verglichen. Im Vergleich zu den Personen mit normaler Leberfunktionsstörung waren die geometrischen Mittelwerte für  $C_{max}$  und AUC bei den Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung um 11 % bzw. 25 % und bei den Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung um 32 % bzw. 46 % erhöht. Aufgrund begrenzter Daten von Patienten mit einer eingeschränkten metabolischen Kapazität und erhöhter renaler Clearance können die Auswirkungen einer mittelgradigen Leberfunktionsstörung hierbei unterschätzt werden. Die Ergebnisse müssen daher mit Vorsicht interpretiert werden. Bei Personen mit schwerer Leberfunktionsstörung 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.

### Pharmakogenomik

Die Pharmakokinetik von Maraviroc ist abhängig von der CYP3A5-Aktivität und dem Ausmaß der Expression, das durch genetische Variation verändert werden kann. Bei Patienten mit einem funktionsfähigen CYP3A5 (CYP3A5\*1-Allel) wurde im Vergleich zu Patienten mit einer defekten CYP3A5-Aktivität (z. B. CYP3A5\*3, CYP3A5\*6 und CYP3A5\*7) eine verringerte Maraviroc-Exposition gezeigt. Die CYP3A5-Allelenfrequenz ist abhängig von der ethnischen Zugehörigkeit: Die Mehrheit der Kaukasier (ca. 90 %) sind langsame Metabolisierer der CYP3A5-Substrate (d. h. Personen ohne Kopie von funktionsfähigen CYP3A5-Allelen), wohingegen 40 % der Afroamerikaner und 70 % der Sub-Sahara-Afrikaner schnelle Metabolisierer sind (d. h. Personen mit zwei Kopien funktionsfähiger CYP3A5-Allele).

In einer bei gesunden Patienten durchgeführten Phase I-Studie hatten Angehörige der schwarzen Bevölkerung mit einem CYP3A5-Genotyp, die einen schnellen Maraviroc-Metabolismus (2 CYP3A5\*1-Allele; n = 12) übertragen, bei einer Maraviroc-Dosierung von zweimal täglich 300 mg eine um jeweils 37 % und 26 % niedrigere AUC im Vergleich zu Patienten der schwarzen (n = 11) und kaukasischen (n = 12) Bevölkerung mit einem CYP3A5-Genotyp, die einen langsamen Maraviroc-Metabolismus übertragen (keine CYP3A5\*1-Allele). Der Unterschied der Maraviroc-Exposition zwischen schnellen und langsamen CYP3A5-Metabolisierern wurde bei einer gleichzeitigen Gabe von Maraviroc mit einem starken CYP3A-Inhibitor verringert: Schnelle CYP3A5-Metabolisierer (n = 12) hatten im Vergleich zu langsamen CYP3A5-Metabolisierern (n = 11) bei einer Dosierung von einmal täglich 150 mg Maraviroc in Gegenwart von Darunavir/Cobicistat (800/150 mg) eine um 17 % niedrigere Maraviroc-AUC.

Alle Patienten in der Phase I-Studie erreichten die  $C_{avg}$ -Konzentrationen, die in der Phase III-Studie an nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten (MERIT) nachweislich mit einer fast maximalen virologischen Wirksamkeit von Maraviroc (75 ng/ml) assoziiert sind. Daher wird trotz der Unterschiede bezüglich der CYP3A5-Genotyp-Prävalenz durch die ethnische Zugehörigkeit die Auswirkung des CYP3A5-Genotyps auf die Maraviroc-Exposition als klinisch nicht signifikant erachtet. Eine Anpassung der Dosis nach CYP3A5-Genotyp oder ethnischer Zugehörigkeit ist nicht erforderlich.

## **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 suprathérapeutischen 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 Maus.

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**

Citronensäure (wasserfrei)  
Natriumcitrat (Ph. Eur.)  
Sucralose  
Natriumbenzoat (E 211)  
Erdbeeraroma (501440T)  
Gereinigtes Wasser



## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre.

Nach Anbruch: 60 Tage

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

Nicht über 30°C lagern. 60 Tage nach Anbruch verwerfen. Das Datum, an dem die Lösung zum Einnehmen zu verwerfen ist, sollte an die dafür vorgesehene Stelle auf dem Umkarton geschrieben werden. Das Datum sollte bei Anbruch der Flasche auf dem Umkarton ergänzt werden.

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

Die Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) ist mit einem kindergesicherten Verschluss versehen und enthält 230 ml der Maraviroc 20mg/ml Lösung zum Einnehmen. Die Packung enthält außerdem einen thermoplastischen elastomeren Flaschenadapter zum Reindrücken und eine 10 ml Dosierspritze zur Verabreichung der Lösung in den Mund, die aus einem Polypropylen-Zylinder (mit ml-Graduierung) und einen Polyethylen-Kolben besteht.

Die Dosierspritze zur Verabreichung der Lösung in den Mund wird zur exakten Dosierung der verordneten Dosis mitgeliefert.

## **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 BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Niederlande

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

EU/1/07/418/013

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

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

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

*Tabletten*

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Deutschland

*Lösung zum Einnehmen*

Pfizer Service Company  
Hoge Wei 10  
B 1930 Zaventem  
Belgien

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 DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

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

**Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen 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).

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

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

Faltschachtel für Flasche mit 25 mg Maraviroc Filmtabletten

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

CESENTRI 25 mg Filmtabletten  
Maraviroc

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

Jede Filmtablette enthält 25 mg Maraviroc.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

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

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

120 Filmtabletten

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

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH 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 BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/418/011

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

celsentri 25 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

Etikett der Flasche – 25 mg Filmtabletten

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CESENTRI 25 mg Filmtabletten  
Maraviroc

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 25 mg Maraviroc.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

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

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

120 Filmtabletten

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

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**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 BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/418/011

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

Faltschachtel für Flasche mit 75 mg Maraviroc Filmtabletten

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CESENTRI 75 mg Filmtabletten  
Maraviroc

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 75 mg Maraviroc.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

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

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

120 Filmtabletten

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

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH 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 BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/418/012

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

celsentri 75 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

Etikett der Flasche – 75 mg Filmtabletten

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CESENTRI 75 mg Filmtabletten  
Maraviroc

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 75 mg Maraviroc.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

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

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

120 Filmtabletten

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

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**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 BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/418/012

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

Faltschachtel für Flaschen mit 150 mg Maraviroc Filmtabletten

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CESENTRI 150 mg Filmtabletten  
Maraviroc

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede 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 UNZUGÄNGLICH 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 BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/418/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

celsentri 150 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

Etikett der Flasche – 150 mg Filmtabletten

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CESENTRI 150 mg Filmtabletten  
Maraviroc

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede 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 UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**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 BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/418/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

celsentri 150 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

Faltschachtel für Flaschen mit 300 mg Maraviroc Filmtabletten

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CESENTRI 300 mg Filmtabletten  
Maraviroc

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede 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 UNZUGÄNGLICH 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 BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/418/006

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

celsentri 300 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

Etikett der Flasche – 300 mg Filmtabletten

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CESENTRI 300 mg Filmtabletten  
Maraviroc

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede 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 UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**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 BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/418/006

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

celsentri 300 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

Faltschachtel für Blisterpackung mit 150 mg Maraviroc Filmtabletten

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

CESENTRI 150 mg Filmtabletten  
Maraviroc

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

Jede 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 UNZUGÄNGLICH 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 BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

celsentri 150 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

Faltschachtel für Blisterpackung mit 300 mg Maraviroc Filmtabletten

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

CESENTRI 300 mg Filmtabletten  
Maraviroc

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

Jede 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 UNZUGÄNGLICH 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 BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

celsentri 300 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

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

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

Celsentri 150 mg Filmtabletten  
Maraviroc

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

Jede 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 je 90) Filmtabletten

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

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

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

### **8. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**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 BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/418/005

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

celsentri 150 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

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

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

Celsentri 300 mg Filmtabletten  
Maraviroc

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

Jede 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 je 90) Filmtabletten

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

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

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

### **8. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**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 BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/418/010

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

celsentri 300 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

2x Faltschachtel für Blisterpackung mit 150 mg Maraviroc Filmtabletten – ohne Blue Box

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Celsentri 150 mg Filmtabletten  
Maraviroc

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede 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 UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**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 BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/418/005

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

celsentri 150 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

2x Faltschachtel für Blisterpackung mit 300 mg Maraviroc Filmtabletten – ohne Blue Box

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Celsentri 300 mg Filmtabletten  
Maraviroc

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede 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 UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**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 BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/418/010

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

celsentri 300 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

Blisterstreifen mit 10 Tabletten der 150 mg Maraviroc Filmtabletten

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CESENTRI 150 mg Filmtabletten  
Maraviroc

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

ViiV Healthcare (Logo)

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**EXP**

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**Lot**

**5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

Blisterstreifen mit 10 Tabletten der 300 mg Maraviroc Filmtabletten

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CESENTRI 300 mg Filmtabletten  
Maraviroc

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

ViiV Healthcare (Logo)

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**EXP**

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**Lot**

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel für Flasche der Maraviroc 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CESENTRI 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen  
Maraviroc

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml der Lösung zum Einnehmen enthält 20 mg Maraviroc.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natriumbenzoat (E 211). Packungsbeilage beachten.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

**Inhalt der Flasche:**

230 ml Lösung zum Einnehmen

Die Packung enthält eine Dosierspritze zur Verabreichung der Lösung in den Mund und einen Flaschenadapter.

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

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.  
60 Tage nach Anbruch verwerfen.  
Verwerfen am:

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

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

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/418/013

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

celsentri 20 mg/ml

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

## ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

Etikett der Flasche – Maraviroc 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CESENTRI 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen  
Maraviroc

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml der Lösung zum Einnehmen enthält 20 mg Maraviroc.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natriumbenzoat (E 211). Packungsbeilage beachten.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Inhalt der Flasche:  
230 ml Lösung zum Einnehmen

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

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verw. bis

EXP

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.  
60 Tage nach Anbruch verwerfen.  
Verwerfen am:



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

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

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/418/013

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

**CELSENTRI 25 mg Filmtabletten**  
**CELSENTRI 75 mg Filmtabletten**  
**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 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 wird zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 2 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 10 kg angewendet.**

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 (oder Ihr Kind, wenn es der Patient ist) **allergisch** gegen Maraviroc, Erdnüsse oder Soja oder einen der in *Abschnitt 6* genannten sonstigen Bestandteile von CELSENTRI sind.
- ➔ **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, wenn Sie der Meinung sind, dass dies auf Sie oder Ihr Kind zutrifft.

## Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker bevor Sie CELSENTRI einnehmen oder geben.

Ihr Arzt muss Ihr Blut untersuchen, um zu überprüfen, ob CELSENTRI für Sie (oder Ihr Kind, wenn es der Patient ist) eine geeignete Behandlung ist.

Manche Personen, die CELSENTRI einnahmen, haben schwerwiegende allergische Reaktionen oder Hautreaktionen entwickelt (*siehe auch „Schwerwiegende Nebenwirkungen“ im Abschnitt 4*).

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

- Eine Erkrankung der **Leber** einschließlich chronische **Hepatitis B** oder C. Nur eine begrenzte Anzahl an Patienten mit Leberproblemen haben CELSENTRI bisher eingenommen. Ihre Leberfunktion wird eventuell sorgfältig überwacht werden müssen (*siehe auch „Lebererkrankungen“ im Abschnitt 4*).
  - **Niedriger Blutdruck**, einschließlich Schwindel nach schnellem Aufstehen oder Aufsitzen oder wenn Sie gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die den Blutdruck senken. Dies ist bedingt durch einen plötzlichen Blutdruckabfall. Wenn dies auftritt, legen Sie sich (oder Ihr Kind) flach hin, bis Sie sich (oder Ihr Kind) besser fühlen. Richten Sie sich möglichst langsam auf.
  - **Tuberkulose (TB)** oder schwere **Pilzinfektionen**. CELSENTRI kann möglicherweise Ihr Risiko, an einer Infektion zu erkranken, erhöhen.
  - Probleme mit den **Nieren**. Dies ist **besonders wichtig**, wenn Sie zusätzlich bestimmte andere Arzneimittel einnehmen (*siehe „Einnahme von CELSENTRI zusammen mit anderen Arzneimitteln“ weiter unten im Abschnitt 2*).
  - **Herz- oder Kreislaufprobleme**. Nur eine begrenzte Anzahl an Patienten mit schwerwiegenden Herz- oder Kreislaufproblemen haben CELSENTRI bisher eingenommen.
- ➔ **Sprechen Sie vor Behandlungsbeginn mit Ihrem Arzt**, wenn Sie der Meinung sind, dass einer dieser Punkte auf Sie (oder Ihr Kind) zutrifft.

### Anzeichen, auf die Sie achten müssen

Bei einigen Personen, die Arzneimittel gegen eine HIV-Infektion einnehmen, können andere – auch schwerwiegende – Erkrankungen auftreten. Dazu gehören:

- Symptome von Infektionen und Entzündungen
- Gelenkschmerzen, Gelenksteifheit und Knochenprobleme.

Sie sollten wissen, auf welche wichtigen Anzeichen und Symptome Sie achten müssen, während Sie CELSENTRI einnehmen.

➔ **Lesen Sie die Informationen unter „Andere mögliche Nebenwirkungen einer HIV-Kombinationstherapie“ im Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage.**

### Ältere Patienten

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

### Kinder

Die Anwendung von CELSENTRI bei Kindern unter 2 Jahren oder mit einem Körpergewicht von weniger als 10 kg wurde bisher nicht untersucht. Daher wird CELSENTRI für Kinder unter 2 Jahren oder mit einem Körpergewicht von weniger als 10 kg nicht empfohlen.

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

**Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie (oder Ihr Kind) andere Arzneimittel einnehmen/anwenden**, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie (oder Ihr Kind) während der Einnahme von CELSENTRI mit der Einnahme/Anwendung eines neuen Arzneimittels beginnen.

Arzneimittel, die **Johanniskraut** (*Hypericum perforatum*) enthalten, beeinträchtigen wahrscheinlich die Wirkung von CELSENTRI. **Sie sollten diese Arzneimittel nicht einnehmen, solange Sie CELSENTRI einnehmen.**

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 (wie z. B. Atazanavir, Cobicistat, Darunavir, Efavirenz, Etravirin, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Boceprevir, Telaprevir)
- **Antibiotika** (Clarithromycin, Telithromycin, Rifampicin, Rifabutin)
- Arzneimittel zur Behandlung von **Pilzinfektionen** (Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol)
- **krampflösende** Arzneimittel (Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital).

➔ **Informieren Sie Ihren Arzt**, wenn Sie (oder Ihr Kind) eines dieser Arzneimittel einnehmen. Dies erlaubt Ihrem Arzt, die geeignete Dosis von CELSENTRI zu verschreiben.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

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.

Bei HIV-positiven Frauen **wird** das Stillen **nicht empfohlen**, da eine HIV-Infektion über die Muttermilch auf das Kind übertragen werden kann.

Es ist nicht bekannt, ob die Inhaltsstoffe von CELSENTRI ebenfalls in die Muttermilch übergehen können. Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, **sollten Sie dies so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt besprechen.**

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

CELSENTRI kann bei Ihnen Schwindel verursachen.

➔ **Führen Sie kein Fahrzeug, fahren Sie nicht mit dem Fahrrad und bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen**, es sei denn Sie sind sich sicher, dass Sie davon nicht betroffen sind.

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

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

CELSENTRI enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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

Nehmen Sie oder geben Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihr Arzt wird Sie beraten, ob die Einnahme der CELSENTRI Lösung zum Einnehmen geeigneter ist, wenn Sie (oder Ihr Kind) nicht in der Lage sind Tabletten zu schlucken.

### **Wieviel Sie einnehmen müssen**

#### **Erwachsene**

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

#### **Personen mit Nierenproblemen**

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

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

#### **Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 2 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 10 kg**

Ihr Arzt wird die korrekte Dosierung von CELSENTRI auf Basis des Körpergewichts und anderer gleichzeitig eingenommener Arzneimittel festlegen.

**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. Beachten Sie daher auch die Einnahmehinweise in den Gebrauchsinformationen dieser anderen Arzneimittel.

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

Wenn Sie versehentlich zuviel CELSENTRI eingenommen oder gegeben haben:

➔ **Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder an das nächste Krankenhaus.**

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

Wenn Sie (oder Ihr Kind) eine Dosis von CELSENTRI vergessen haben, nehmen (oder geben) Sie die ausgelassene Dosis möglichst schnell. Nehmen (oder geben) Sie die folgende, reguläre Dosis wieder zum üblichen Zeitpunkt.

Wenn es jedoch schon fast Zeit für die nächste Dosis ist, dann nehmen oder geben Sie die vergessene Dosis nicht mehr, sondern warten Sie und nehmen oder geben Sie dann die nächste Dosis zum üblichen Zeitpunkt.

**Nehmen oder geben Sie nicht die doppelte Menge, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.**

#### **Wenn Sie oder Ihr Kind die Einnahme von CELSENTRI abbrechen**

Führen Sie die Einnahme von CELSENTRI so lange fort, bis Ihr Arzt Ihnen empfiehlt, die Einnahme zu beenden.

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 (oder Ihrem Kind), 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 eigenen Gesundheitszustand oder dem Gesundheitszustand Ihres Kindes bemerken.

#### **Schwerwiegende Nebenwirkungen – Kontaktieren Sie unverzüglich einen Arzt**

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

Unter der Einnahme von CELSENTRI haben einige Personen schwerwiegende und lebensgefährliche Hautreaktionen und allergische Reaktionen entwickelt. Diese sind selten und können bis zu 1 von 1.000 Personen, die CELSENTRI einnehmen, betreffen.

Wenn bei Ihnen während der Einnahme von CELSENTRI eines der folgenden Symptome auftritt:

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

➔ **Kontaktieren Sie unverzüglich einen Arzt**, wenn eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt.  
**Nehmen Sie CELSENTRI nicht weiter ein.**

##### **Lebererkrankungen**

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

Anzeichen können sein:

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

➔ **Kontaktieren Sie unverzüglich einen Arzt**, wenn eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt.  
**Nehmen Sie CELSENTRI nicht weiter ein.**

##### **Andere Nebenwirkungen**

##### **Häufige Nebenwirkungen**

Diese können **1 bis 10 von 100 Personen** betreffen:

- Durchfall, allgemeines Krankheitsgefühl, Magenschmerzen, Blähungen (*Flatulenz*)
- Appetitlosigkeit
- Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Depressionen
- Hautausschlag (*siehe auch „Schwerwiegende allergische Reaktionen oder Hautreaktionen“ am Anfang des Abschnittes 4*)
- Schwächegefühl oder Kraftlosigkeit, Anämie (bei Blutuntersuchungen festgestellt)
- Anstieg von Leberenzymen (bei Blutuntersuchungen festgestellt); dies kann ein Hinweis auf Lebererkrankungen sein (*siehe auch „Lebererkrankungen“ am Anfang des Abschnittes 4*).

##### **Gelegentliche Nebenwirkungen**

Diese können **bis zu 1 von 100 Personen** betreffen:

- Lungeninfektion
- Pilzinfektionen der Speiseröhre (*Ösophagus*)

- Anfälle (*Krampfanfälle*)
- Schwindelgefühl, Ohnmacht oder Benommenheit beim Aufstehen
- Nierenversagen, Eiweiß im Urin
- erhöhte Spiegel einer Substanz, die bekannt ist als CPK (bei Blutuntersuchungen festgestellt) und ein Anzeichen für entzündete oder geschädigte Muskulatur ist.

### **Seltene Nebenwirkungen**

Diese können **bis zu 1 von 1.000 Personen** betreffen:

- Schmerzen im Brustbereich (ausgelöst durch eine verringerte Blutversorgung des Herzens)
- Verkleinerung der Muskelmasse
- bestimmte Krebsarten wie z. B. der Speiseröhre (*Ösophagus*) oder des Gallenganges
- Verringerung der Anzahl von Blutkörperchen (bei Blutuntersuchungen festgestellt)

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

Bei Personen, die eine HIV-Kombinationstherapie erhalten, können auch andere Nebenwirkungen auftreten.

### **Symptome einer Infektion und Entzündung**

Personen mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) haben ein schwaches Immunsystem und können daher mit höherer Wahrscheinlichkeit schwere Infektionen entwickeln (*opportunistische Infektionen*). Nach Behandlungsbeginn wird das Immunsystem stärker und kann die Infektionen bekämpfen.

**Symptome einer Infektion oder Entzündung** können auftreten, ausgelöst entweder durch:

- Wiederaufflammen von alten, versteckten Infektionen, weil der Körper gegen sie ankämpft
- Angriff des Immunsystems auf gesundes Körpergewebe (*Autoimmunerkrankungen*).

**Die Symptome von Autoimmunerkrankungen** können viele Monate nach Beginn der Behandlung Ihrer HIV-Infektion auftreten. Zu den Symptomen können zählen:

- Muskelschwäche
- Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt
- Herzklopfen (schneller oder unregelmäßiger Herzschlag) oder Zittern
- Übermäßige Unruhe und Bewegung (Hyperaktivität)

Wenn bei Ihnen Symptome einer Infektion auftreten oder wenn Sie eines der oben genannten Symptome bemerken:

➔ **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.** Nehmen Sie keine anderen Arzneimittel gegen die Infektion ein, ohne den Rat Ihres Arztes einzuholen.

### **Gelenkschmerzen, Steifheit und Knochenprobleme**

Bei einigen Personen, die eine Kombinationsbehandlung gegen HIV erhalten, kann sich eine als *Osteonekrose* bezeichnete Knochenerkrankung entwickeln. Bei dieser Erkrankung sterben Teile des Knochengewebes infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens ab.

Es ist nicht bekannt, wie häufig diese Erkrankung auftritt. Es ist jedoch wahrscheinlicher, dass Sie diese Erkrankung bekommen:

- wenn Sie eine Kombinationsbehandlung bereits über einen langen Zeitraum durchführen
- wenn Sie zusätzlich entzündungshemmende Arzneimittel, die Kortikosteroide genannt werden, einnehmen
- wenn Sie Alkohol trinken
- wenn Ihr Immunsystem sehr schwach ist
- wenn Sie übergewichtig sind.

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

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

Wenn Sie eines dieser Anzeichen bei sich bemerken:



## ➔ Informieren Sie Ihren Arzt.

### 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 ist Maraviroc. Jede Filmtablette enthält entweder 25 mg, 75 mg, 150 mg oder 300 mg Maraviroc.
- Die sonstigen Bestandteile sind:

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

Filmüberzug: Poly(vinylalkohol); Titandioxid (E171); 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 25“, „MVC 75“, „MVC 150“ oder „MVC 300“.

CELSENTRI 25 mg Filmtabletten und CELSENTRI 75 mg Filmtabletten sind in Flaschen mit 120 Tabletten erhältlich.

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 je 90) erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer

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

## Hersteller

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

### **Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +370 80000334

### **България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: +359 80018205

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: +36 80088309

### **Danmark**

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

### **Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +356 80065004

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +372 8002640

### **Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

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

### **France**

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

### **Portugal**

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

### **Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +385 800787089

### **România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +40 800672524

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: +357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +371 80205045

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +421 800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.**

**Weitere Informationsquellen**

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

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### CELSENTRI 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen 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 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 wird zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 2 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 10 kg angewendet.**

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 (oder Ihr Kind, wenn es der Patient ist) **allergisch** gegen Maraviroc oder einen der *in Abschnitt 6* genannten sonstigen Bestandteile von CELSENTRI sind.
- ➔ **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, wenn Sie der Meinung sind, dass dies auf Sie oder Ihr Kind zutrifft.

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker bevor Sie CELSENTRI einnehmen oder geben.

Ihr Arzt muss Ihr Blut untersuchen, um zu überprüfen, ob CELSENTRI für Sie (oder Ihr Kind, wenn es der Patient ist) eine geeignete Behandlung ist.

Manche Personen, die CELSENTRI einnahmen, haben schwerwiegende allergische Reaktionen oder Hautreaktionen entwickelt (*siehe auch „Schwerwiegende Nebenwirkungen“ im Abschnitt 4*).

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

- Eine Erkrankung der **Leber** einschließlich chronische **Hepatitis B** oder C. Nur eine begrenzte Anzahl an Patienten mit Leberproblemen haben CELSENTRI bisher eingenommen. Ihre Leberfunktion wird eventuell sorgfältig überwacht werden müssen (*siehe auch „Lebererkrankungen“ im Abschnitt 4*).
- **Niedriger Blutdruck**, einschließlich Schwindel nach schnellem Aufstehen oder Aufsitzen oder wenn Sie gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die den Blutdruck senken. Dies ist bedingt durch einen plötzlichen Blutdruckabfall. Wenn dies auftritt, legen Sie sich (oder Ihr Kind) flach hin, bis Sie sich (oder Ihr Kind) besser fühlen. Richten Sie sich möglichst langsam auf.
- **Tuberkulose (TB)** oder schwere **Pilzinfektionen**. CELSENTRI kann möglicherweise Ihr Risiko, an einer Infektion zu erkranken, erhöhen.
- Probleme mit den **Nieren**. Dies ist **besonders wichtig**, wenn Sie zusätzlich bestimmte andere Arzneimittel einnehmen (*siehe „Einnahme von CELSENTRI zusammen mit anderen Arzneimitteln“ weiter unten im Abschnitt 2*).
- **Herz- oder Kreislaufprobleme**. Nur eine begrenzte Anzahl an Patienten mit schwerwiegenden Herz- oder Kreislaufproblemen haben CELSENTRI bisher eingenommen.

➔ **Sprechen Sie vor Behandlungsbeginn mit Ihrem Arzt**, wenn Sie der Meinung sind, dass einer dieser Punkte auf Sie (oder Ihr Kind) zutrifft.

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

Bei einigen Personen, die Arzneimittel gegen eine HIV-Infektion einnehmen, können andere – auch schwerwiegende – Erkrankungen auftreten. Dazu gehören:

- Symptome von Infektionen und Entzündungen
- Gelenkschmerzen, Gelenksteifheit und Knochenprobleme.

Sie sollten wissen, auf welche wichtigen Anzeichen und Symptome Sie achten müssen, während Sie CELSENTRI einnehmen.

➔ **Lesen Sie die Informationen unter „Andere mögliche Nebenwirkungen einer HIV-Kombinationstherapie“ im Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage.**

#### **Ältere Patienten**

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

#### **Kinder**

Die Anwendung von CELSENTRI bei Kindern unter 2 Jahren oder mit einem Körpergewicht von weniger als 10 kg wurde bisher nicht untersucht. Daher wird CELSENTRI für Kinder unter 2 Jahren oder mit einem Körpergewicht von weniger als 10 kg nicht empfohlen.

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

**Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie (oder Ihr Kind) andere Arzneimittel einnehmen/anwenden**, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie (oder Ihr Kind) während der Einnahme von CELSENTRI mit der Einnahme/Anwendung eines neuen Arzneimittels beginnen.

Arzneimittel, die **Johanniskraut** (*Hypericum perforatum*) enthalten, beeinträchtigen wahrscheinlich die Wirkung von CELSENTRI. **Sie sollten diese Arzneimittel nicht einnehmen, solange Sie CELSENTRI einnehmen.**

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 (wie z. B. Atazanavir, Cobicistat, Darunavir, Efavirenz, Etravirin, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Boceprevir, Telaprevir)
- **Antibiotika** (Clarithromycin, Telithromycin, Rifampicin, Rifabutin)
- Arzneimittel zur Behandlung von **Pilzinfektionen** (Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol)
- **krampflösende** Arzneimittel (Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital).

➔ **Informieren Sie Ihren Arzt**, wenn Sie (oder Ihr Kind) eines dieser Arzneimittel einnehmen. Dies erlaubt Ihrem Arzt, die geeignete Dosis von CELSENTRI zu verschreiben.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

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.

Bei HIV-positiven Frauen **wird** das Stillen **nicht empfohlen**, da eine HIV-Infektion über die Muttermilch auf das Kind übertragen werden kann.

Es ist nicht bekannt, ob die Inhaltsstoffe von CELSENTRI ebenfalls in die Muttermilch übergehen können. Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, **sollten Sie dies so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt besprechen.**

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

CELSENTRI kann bei Ihnen Schwindel verursachen.

➔ **Führen Sie kein Fahrzeug, fahren Sie nicht mit dem Fahrrad und bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen**, es sei denn Sie sind sich sicher, dass Sie davon nicht betroffen sind.

**CELSENTRI enthält Natriumbenzoat und Natrium.**

CELSENTRI enthält 1 mg Natriumbenzoat (E 211) pro ml.

CELSENTRI enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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

Nehmen Sie oder geben Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihr Arzt wird Sie beraten, ob die Einnahme der CELSENTRI Lösung zum Einnehmen geeigneter ist, wenn Sie (oder Ihr Kind) nicht in der Lage sind Tabletten zu schlucken.

## **Wieviel Sie einnehmen müssen**

### **Erwachsene**

Abhängig von anderen Arzneimitteln, die Sie gleichzeitig anwenden, beträgt die empfohlene Dosierung von CELSENTRI entweder **150 mg (7,5 ml)**, **300 mg (15 ml)** oder **600 mg (30 ml)** **zweimal täglich**. Nehmen Sie immer die Dosis ein, die Ihnen Ihr Arzt verordnet hat.

### **Personen mit Nierenproblemen**

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

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

### **Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 2 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 10 kg**

Ihr Arzt wird die korrekte Dosierung von CELSENTRI auf Basis des Körpergewichts und anderer gleichzeitig eingenommener Arzneimittel festlegen.

**Beachten Sie bitte die Abbildung und die Einnahmehinweise am Ende dieses Abschnittes zur korrekten Abmessung und Einnahme (oder Gabe) einer Arzneimitteldosis.**

**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. Beachten Sie daher auch die Einnahmehinweise in den Gebrauchsinformationen dieser anderen Arzneimittel.

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

Wenn Sie versehentlich zuviel CELSENTRI eingenommen oder gegeben haben:

➔ **Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder an das nächste Krankenhaus.**

**Wenn Sie die Einnahme oder die Gabe von CELSENTRI vergessen haben**

Wenn Sie (oder Ihr Kind) eine Dosis von CELSENTRI vergessen haben, nehmen (oder geben) Sie die ausgelassene Dosis möglichst schnell. Nehmen (oder geben) Sie die folgende, reguläre Dosis wieder zum üblichen Zeitpunkt.

Wenn es jedoch schon fast Zeit für die nächste Dosis ist, dann nehmen oder geben Sie die vergessene Dosis nicht mehr, sondern warten Sie und nehmen oder geben Sie dann die nächste Dosis zum üblichen Zeitpunkt.

**Nehmen oder geben Sie nicht die doppelte Menge, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.**

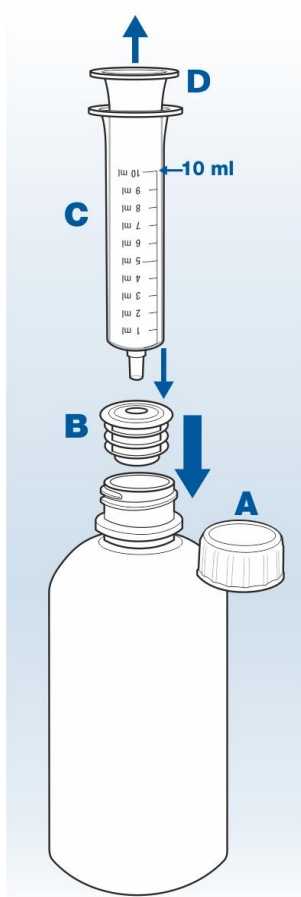
**Wenn Sie oder Ihr Kind die Einnahme von CELSENTRI abbrechen**

Führen Sie die Einnahme von CELSENTRI so lange fort, bis Ihr Arzt Ihnen empfiehlt, die Einnahme zu beenden.

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 (oder Ihrem Kind), die Behandlung zu beenden.

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

## Wie die Dosis abgemessen wird und das Arzneimittel einzunehmen ist



Benutzen Sie die in der Packung mitgelieferte Dosierspritze zur Verabreichung der exakten Dosis in den Mund.

1. **Entfernen Sie den Verschluss der Flasche (A).** Bewahren Sie ihn sicher auf.
2. Halten Sie die Flasche fest. **Stecken Sie den Kunststoffadapter (B) in den Flaschenhals,** so dass er vollständig eingeführt ist.
3. **Stecken Sie die Spritze (C) fest** in die Öffnung des Adapters.
4. Drehen Sie die Flasche auf den Kopf.
5. **Ziehen Sie den Spritzenkolben (D) so weit heraus,** bis die Dosierspritze den ersten Teil der Gesamtdosis enthält.
6. Drehen Sie die Flasche wieder um. **Ziehen Sie die Spritze** aus dem Adapter.
7. **Stecken Sie die Spritze in Ihren Mund (oder den Ihres Kindes)** und halten Sie die Spitze an die Innenseite der Wange. **Drücken Sie den Spritzenkolben langsam herunter,** so dass genügend Zeit zum Schlucken bleibt. **Drücken Sie ihn nicht zu schnell herunter** und lassen Sie die Flüssigkeit nicht zu kräftig herausspritzen, um keinen Würgereiz zu verursachen.
8. **Wiederholen Sie die Schritte 3 bis 7** in der gleichen Weise, bis Sie Ihre gesamte Dosis eingenommen haben. Zum Beispiel benötigen Sie eine volle und eine halbe Füllung der Dosierspritze, wenn Ihre Dosis 15 ml beträgt.
9. **Entfernen Sie die Spritze nach Gebrauch und waschen Sie diese gründlich mit klarem Wasser.** Lassen Sie sie vollständig trocknen, bevor Sie sie wieder verwenden.
10. **Verschließen Sie die Flasche fest** mit dem Verschluss, und lassen Sie den Adapter an seinem Platz.

Verwerfen Sie unverbrauchte Reste der Lösung zum Einnehmen 60 Tage nach Anbruch der Flasche.



#### 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 eigenen Gesundheitszustand oder dem Gesundheitszustand Ihres Kindes bemerken.

#### **Schwerwiegende Nebenwirkungen – Kontaktieren Sie unverzüglich einen Arzt**

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

Unter der Einnahme von CELSENTRI haben einige Personen schwerwiegende und lebensgefährliche Hautreaktionen und allergische Reaktionen entwickelt. Diese sind selten und können bis zu 1 von 1.000 Personen, die CELSENTRI einnehmen, betreffen.

Wenn bei Ihnen während der Einnahme von CELSENTRI eines der folgenden Symptome auftritt:

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

➔ **Kontaktieren Sie unverzüglich einen Arzt**, wenn eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt.  
**Nehmen Sie CELSENTRI nicht weiter ein.**

##### **Lebererkrankungen**

Diese treten selten auf und können **bis zu 1 von 1.000 Personen** betreffen, die CELSENTRI einnehmen.

Anzeichen können sein:

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

➔ **Kontaktieren Sie unverzüglich einen Arzt**, wenn eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt.  
**Nehmen Sie CELSENTRI nicht weiter ein.**

##### **Andere Nebenwirkungen**

##### **Häufige Nebenwirkungen**

Diese können **1 bis 10 von 100 Personen** betreffen:

- Durchfall, allgemeines Krankheitsgefühl, Magenschmerzen, Blähungen (*Flatulenz*)
- Appetitlosigkeit
- Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Depressionen
- Hautausschlag (*siehe auch „Schwerwiegende allergische Reaktionen oder Hautreaktionen“ am Anfang des Abschnittes 4*)
- Schwächegefühl oder Kraftlosigkeit, Anämie (bei Blutuntersuchungen festgestellt)
- Anstieg von Leberenzymen (bei Blutuntersuchungen festgestellt); dies kann ein Hinweis auf Lebererkrankungen sein (*siehe auch „Lebererkrankungen“ am Anfang des Abschnittes 4*).

##### **Gelegentliche Nebenwirkungen**

Diese können **bis zu 1 von 100 Personen** betreffen:

- Lungeninfektion
- Pilzinfektionen der Speiseröhre (*Ösophagus*)

- Anfälle (*Krampfanfälle*)
- Schwindelgefühl, Ohnmacht oder Benommenheit beim Aufstehen
- Nierenversagen, Eiweiß im Urin
- erhöhte Spiegel einer Substanz, die bekannt ist als CPK (bei Blutuntersuchungen festgestellt) und ein Anzeichen für entzündete oder geschädigte Muskulatur ist.

### **Seltene Nebenwirkungen**

Diese können **bis zu 1 von 1.000 Personen** betreffen:

- Schmerzen im Brustbereich (ausgelöst durch eine verringerte Blutversorgung des Herzens)
- Verkleinerung der Muskelmasse
- bestimmte Krebsarten wie z. B. der Speiseröhre (*Ösophagus*) oder des Gallenganges
- Verringerung der Anzahl von Blutkörperchen (bei Blutuntersuchungen festgestellt)

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

Bei Personen, die eine HIV-Kombinationstherapie erhalten, können auch andere Nebenwirkungen auftreten.

### **Symptome einer Infektion und Entzündung**

Personen mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) haben ein schwaches Immunsystem und können daher mit höherer Wahrscheinlichkeit schwere Infektionen entwickeln (*opportunistische Infektionen*). Nach Behandlungsbeginn wird das Immunsystem stärker und kann die Infektionen bekämpfen.

**Symptome einer Infektion oder Entzündung** können auftreten, ausgelöst entweder durch:

- Wiederaufflammen von alten, versteckten Infektionen, weil der Körper gegen sie ankämpft
- Angriff des Immunsystems auf gesundes Körpergewebe (*Autoimmunerkrankungen*).

**Die Symptome von Autoimmunerkrankungen** können viele Monate nach Beginn der Behandlung Ihrer HIV-Infektion auftreten. Zu den Symptomen können zählen:

- Muskelschwäche
- Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt
- Herzklopfen (schneller oder unregelmäßiger Herzschlag) oder Zittern
- Übermäßige Unruhe und Bewegung (Hyperaktivität)

Wenn bei Ihnen Symptome einer Infektion auftreten oder wenn Sie eines der oben genannten Symptome bemerken:

➔ **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.** Nehmen Sie keine anderen Arzneimittel gegen die Infektion ein, ohne den Rat Ihres Arztes einzuholen.

### **Gelenkschmerzen, Steifheit und Knochenprobleme**

Bei einigen Personen, die eine Kombinationsbehandlung gegen HIV erhalten, kann sich eine als *Osteonekrose* bezeichnete Knochenerkrankung entwickeln. Bei dieser Erkrankung sterben Teile des Knochengewebes infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens ab.

Es ist nicht bekannt, wie häufig diese Erkrankung auftritt. Es ist jedoch wahrscheinlicher, dass Sie diese Erkrankung bekommen:

- wenn Sie eine Kombinationsbehandlung bereits über einen langen Zeitraum durchführen
- wenn Sie zusätzlich entzündungshemmende Arzneimittel, die Kortikosteroide genannt werden, einnehmen
- wenn Sie Alkohol trinken
- wenn Ihr Immunsystem sehr schwach ist
- wenn Sie übergewichtig sind.

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

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

Wenn Sie eines dieser Anzeichen bei sich bemerken:

➔ **Informieren Sie Ihren Arzt.**

## **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 Flaschenetikett und Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Lösung zum Einnehmen nicht über 30°C lagern.

60 Tage nach Anbruch verwerfen. Schreiben Sie das Datum, an dem die Lösung zum Einnehmen verworfen werden soll an die dafür vorgesehene Stelle auf dem Umkarton. Das Datum sollte bei Anbruch der Flasche auf dem Umkarton ergänzt werden.

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 ist 20 mg Maraviroc pro ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Citronensäure (wasserfrei), Natriumcitrat (Ph. Eur.), Sucralose, Natriumbenzoat (E 211), Erdbeeraroma (501440T), gereinigtes Wasser.

### **Wie CELSENTRI aussieht und Inhalt der Packung**

CELSENTRI Lösung zum Einnehmen ist in einem Karton mit einer Flasche aus Polyethylen hoher Dichte und einem kindergesicherten Verschluss erhältlich. Die Lösung ist farblos und besitzt ein Erdbeeraroma. Die Flasche enthält 230 ml der Maraviroc-Lösung (20 mg/ml). Die Packung enthält eine Dosierspritze zur Verabreichung der Lösung in den Mund und einen Flaschenadapter, der vor Gebrauch in die Flasche eingesetzt werden sollte.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

ViiV Healthcare BV, Van Asch van Wijkstraat 55H, 3811 LP Amersfoort, Niederlande.

### **Hersteller**

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

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

**България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: +359 80018205

**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.v.med.info@vii.vhealthcare.com

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +372 8002640

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +370 80000334

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: +36 80088309

**Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +356 80065004

**Nederland**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +40 800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +421 800500589

**Italia**

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

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: +357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +371 80205045

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.**

**Weitere Informationsquellen**

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