

**Produktresumé (SPC):** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

## 1 LÄKEMEDLETS NAMN

CESENTRI 25 mg filmdragerade tabletter  
CESENTRI 75 mg filmdragerade tabletter  
CESENTRI 150 mg filmdragerade tabletter  
CESENTRI 300 mg filmdragerade tabletter

## 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### **CESENTRI 25 mg filmdragerade tabletter**

Varje filmdragerad tablett innehåller 25 mg maravirok  
Hjälpämne med känd effekt: varje 25 mg filmdragerad tablett innehåller 0,14 mg sojalecitin.

### **CESENTRI 75 mg filmdragerade tabletter**

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg maravirok  
Hjälpämne med känd effekt: varje 75 mg filmdragerad tablett innehåller 0,42 mg sojalecitin.

### **CESENTRI 150 mg filmdragerade tabletter**

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg maravirok.  
Hjälpämne med känd effekt: varje 150 mg filmdragerad tablett innehåller 0,84 mg sojalecitin.

### **CESENTRI 300 mg filmdragerade tabletter**

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg maravirok  
Hjälpämne med känd effekt: varje 300 mg filmdragerad tablett innehåller 1,68 mg sojalecitin.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

### **CESENTRI 25 mg filmdragerade tabletter**

Blå, bikonvexa, ovala, filmdragerade tabletter, ungefär 4,6 mm x 8,0 mm stora och präglade med "MVC 25".

### **CESENTRI 75 mg filmdragerade tabletter**

Blå, bikonvexa, ovala, filmdragerade tabletter, ungefär 6,74 mm x 12,2 mm stora och präglade med "MVC 75".

### **CESENTRI 150 mg filmdragerade tabletter**

Blå, bikonvexa, ovala, filmdragerade tabletter, ungefär 8,56 mm x 15,5 mm stora och präglade med "MVC 150".

#### **CESENTRI 300 mg filmdragerade tabletter**

Blå, bikonvexa, ovala, filmdragerade tabletter, ungefär 10,5 mm x 19,0 mm stora och präglade med "MVC 300".

## **4 KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

CESENTRI i kombination med andra antiretrovirala läkemedel är indicerat för behandlingserfarna vuxna, ungdomar och barn från 2 års ålder som väger minst 10 kg infekterade med endast hiv-1-virus med CCR5-tropism detekterbart (se avsnitt 4.2 och 5.1).

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

Behandling bör sättas in av en läkare med erfarenhet av att hantera hiv-infektion.

#### **Dosering**

Innan man tar CESENTRI måste det fastställas att endast hiv-1-virus med CCR5-tropism är detekterbart (dvs att virus med CXCR4-tropism eller dubbel/blandad tropism inte detekterats) vid användning av en tillräckligt validerad och känslig metod på ett nytaget blodprov. I de kliniska studierna på CESENTRI användes Monogram Trofile-testet (se avsnitt 4.4 och 5.1). Den virala tropismen kan inte säkert förutsägas genom behandlingshistorik och testning av sparade prov.

För närvarande finns inga data över upprepad behandling med CESENTRI av patienter som för närvarande endast har hiv-1-virus med CCR5-tropism detekterbart, men som tidigare haft behandlingssvikt med CESENTRI (eller med andra CCR5-antagonister) vid behandling av virus med CXCR4-tropism eller dubbel/blandad tropism. Det finns inga data på byte av läkemedel tillhörande en annan antiretroviral klass till CESENTRI på virologiskt suppresserade patienter. Alternativa behandlingsmetoder bör övervägas.

#### *Vuxna*

Rekommenderad dos av CESENTRI är 150 mg (med potent CYP3A-hämmare med eller utan en potent CYP3A-inducerare), 300 mg (utan potent CYP3A-hämmare eller -inducerare) eller 600 mg två gånger dagligen (med potent CYP3A-inducerare utan en potent CYP3A-hämmare) beroende på interaktioner med samtidig antiretroviral terapi och andra läkemedel (se avsnitt 4.5).

#### *Barn från 2 års ålder som väger minst 10 kg*

Rekommenderad dos av CESENTRI ska baseras på kroppsvikt (kg) och ska inte överstiga den rekommenderade vuxendosen. Om ett barn inte kan svälja CESENTRI tabletter på ett säkert sätt, ska den orala lösningen (20 mg per ml) förskrivas (se produktresumén för CESENTRI oral lösning).

Rekommenderad dos av CESENTRI varierar beroende på interaktioner med samtidig antiretroviral terapi och andra läkemedel. Se avsnitt 4.5 för motsvarande vuxendos.

Många läkemedel har omfattande effekter på exponeringen av maravirok på grund av läkemedelsinteraktioner. Se Tabell 2 i avsnitt 4.5 för att omsorgsfullt fastställa motsvarande vuxendos innan den viktbaserade dosen av CESENTRI bestäms. Motsvarande pediatrik dos kan sedan hämtas från Tabell 1 nedan. Rådfråga farmaceut vid osäkerhet.

Tabell 1 Rekommenderade doseringsregimer för barn från 2 års ålder som väger minst 10 kg

Vuxendos*	Samtidiga läkemedel	Viktbaserad dos av CELSENTRI för barn			
		10 till under 20 kg	20 till under 30 kg	30 till under 40 kg	minst 40 kg
150 mg två gånger dagligen	CESENTRI med läkemedel som är potenta CYP3A-hämmare (med eller utan en CYP3A-inducerare)	50 mg två gånger dagligen	75 mg två gånger dagligen	100 mg två gånger dagligen	150 mg två gånger dagligen
300 mg två gånger dagligen	CESENTRI med läkemedel som inte är potenta CYP3A-hämmare eller potenta CYP3A-inducerare	Data som stöder dessa doser saknas		300 mg två gånger dagligen	300 mg två gånger dagligen
600 mg två gånger dagligen	CESENTRI med läkemedel som är CYP3A-inducerare (utan en potent CYP3A-hämmare)	Data som stöder dessa doser saknas och CELSENTRI rekommenderas inte till barn som samtidigt tar interagerande läkemedel som hos vuxna skulle kräva dosen 600 mg två gånger dagligen.			

\* Baserat på läkemedelsinteraktioner (se avsnitt 4.5)

### Särskilda patientgrupper

#### Äldre

Det finns begränsad erfarenhet hos patienter > 65 års ålder (se avsnitt 5.2) varför CELSENTRI bör användas med försiktighet till denna patientgrupp.

#### Nedsatt njurfunktion

Hos vuxna patienter med kreatininclearance <80 ml/min, som också får potenta CYP3A4-hämmare, bör dosintervallet av maravirok justeras till 150 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Exempel på ämnen/behandlingar med sådan potent CYP3A4-hämmande aktivitet är:

- ritonavir-bostrade proteashämmare (med undantag för tipranavir/ritonavir),
- kobicistat
- itrakonazol, vorikonazol, klaritromycin och telitromycin,
- telaprevir och boceprevir.

CESENTRI bör användas med försiktighet hos vuxna patienter med svårt nedsatt njurfunktion ( $CL_{cr} < 30$  ml/min) som får potenta CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Det finns inga data tillgängliga för att rekommendera någon specifik dos för pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion. CESENTRI ska därför användas med försiktighet i denna patientgrupp.

#### *Nedsatt leverfunktion:*

Tillgängliga data för vuxna patienter med nedsatt leverfunktion är begränsade och inga data finns tillgängliga för att rekommendera någon specifik dos för pediatrika patienter. Därför ska CESENTRI användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### *Pediatrika patienter (barn under 2 års ålder eller som väger mindre än 10 kg)*

Säkerhet och effekt för CESENTRI för barn under 2 år eller som väger mindre än 10 kg har inte fastställts (se avsnitt 5.2). Inga data finns tillgängliga.

### **Administreringsätt**

För oral användning.

CESENTRI kan tas med eller utan föda.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot jordnöt eller soja eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### **Allmänt**

En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

#### **Hepatisk sjukdom**

Säkerhet och effekt av maravirok har inte studerats specifikt hos patienter med signifikanta underliggande störningar i leverfunktionen.

Fall av levertoxicitet och leversvikt med allergiska inslag har rapporterats vid användning av maravirok. Dessutom har ett ökat antal leverbiverkningar med maravirok observerats i studier på behandlingserfarna personer med hiv-infektion, även om det inte förekom någon övergripande ökning av onormala leverfunktionsvärden av ACTG-grad 3/4 (se avsnitt 4.8). Hepatobiliära rubbningar rapporterade för behandlingsnaiva patienter var ovanliga och var jämförbara för behandlingsgrupperna (se avsnitt 4.8). Patienter med leversjukdom, inklusive kronisk aktiv hepatit, kan ha en ökad frekvens av leverfunktionsstörningar under kombinationsterapi med antiretrovirala medel och ska kontrolleras enligt normala rutiner.

Utsättning av maravirok bör starkt övervägas hos varje patient som visar tecken eller symtom på akut hepatit. Detta gäller speciellt om läkemedelsrelaterad överkänslighet misstänks eller vid ökade levertransaminaser i kombination med hudutslag eller andra systemiska symtom på möjlig överkänslighet (t ex kliande hudutslag, eosinofili eller förhöjt IgE).

Det finns begränsade data från patienter med samtidig hepatit B och/eller C-infektion (se avsnitt 5.1). Särskild försiktighet bör vidtas då dessa patienter behandlas. Vid samtidig antiretroviral behandling av hepatit B och/eller C, se relevant produktinformation för dessa läkemedel.

Det finns begränsad erfarenhet från patienter med nedsatt leverfunktion, maravirok bör därför ges med försiktighet till denna patientgrupp (se avsnitt 4.2 och 5.2).

### **Allvarliga hud- och överkänslighetsreaktioner**

Överkänslighetsreaktioner inklusive allvarliga och potentiellt livshotande händelser, har rapporterats hos patienter som tagit maravirok, i de flesta fall samtidigt med andra läkemedel vilka associeras med dessa reaktioner. Dessa reaktioner inkluderar utslag, feber och ibland organ dysfunktion och leversvikt. Sätt ut maravirok och andra misstänkta medel omedelbart om tecken eller symtom på allvarliga hud- eller överkänslighetsreaktioner utvecklas. Klinisk status och relevant blodkemi ska övervakas och lämplig symtomatisk behandling initieras.

### **Kardiovaskulär säkerhet**

Begränsade data föreligger vid användning av maravirok hos patienter med allvarlig kardiovaskulär sjukdom. Därför ska speciell försiktighet iaktas när sådana patienter behandlas med maravirok. I de pivotala studierna med behandlingserfarna patienter var hjärtbiverkningar vanligare hos patienter som behandlades med maravirok än hos dem som fick placebo (11 fall på 609 patientår mot 0 fall på 111 patientår vid uppföljning). Hos behandlingsnaiva patienter var frekvensen av dessa biverkningar lika låg vid behandling med maravirok som med kontrollläkemedlet (efavirenz).

### **Postural hypotoni**

När maravirok i studier på friska frivilliga gavs i högre doser än den rekommenderade dosen, sågs fall av symtomatisk postural hypotoni i högre frekvens än hos placebo. Försiktighet ska iaktas när maravirok ges till patienter vilka samtidig behandlas med andra läkemedel som man vet sänker blodtrycket. Maravirok ska också användas med försiktighet till patienter som har allvarligt nedsatt njurfunktion och till patienter som har riskfaktorer för, eller har postural hypotoni i anamnesen. Patienter med kardiovaskulära komorbiditeter kan ha en ökad risk för kardiovaskulära reaktioner utlösta av hypotoni.

### **Nedsatt njurfunktion**

En ökad risk för postural hypotoni kan förekomma hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion som behandlas med potenta CYP3A-hämmare eller bostrade proteashämmare (PIs) och maravirok. Denna risk beror på att den maximala maravirok-koncentrationen kan stiga när maravirok ges samtidigt med potenta CYP3A-hämmare eller bostrade proteashämmare.

### **Immunrekonstitutionssyndrom**

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tiden för insättande av kombinationsbehandling med antiretrovirala läkemedel (CART), kan en inflammatorisk reaktion på asymptomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsbehandling.

Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och lunginflammation orsakad av *Pneumocystis jiroveci* (tidigare känd som *Pneumocystis carinii*). Varje symptom på inflammation ska utredas och behandling vid behov påbörjas. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreakivering; dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart.

### **Tropism**

Maravirok ska endast användas av patienter där enbart hiv-1-virus med CCR5-tropism är detekterbart (d v s då CXCR4-tropism eller dubbel/blandad tropism ej detekterats), fastställt med en adekvat validerad och känslig detektionsmetod (se avsnitt 4.1, 4.2 och 5.1).

I de kliniska studierna på maravirok användes Monogram Trofile-testet. Den virala tropismen kan inte förutsägas genom behandlingshistorik eller testning av sparade prov.

Förändringar i viral tropism över tiden förekommer hos patienter infekterade med hiv-1. Det är därför nödvändigt att påbörja behandling i nära anslutning till ett tropismtest.

Resistensen mot andra klasser av antiretrovirala medel har visats vara likartad för tidigare icke-detekterade virus med CXCR4-tropism (minoritetsviruspopulationen), jämfört med den som finns hos virus med CCR5-tropism.

Baserat på resultaten från en klinisk studie med behandlingsnaiva patienter rekommenderas inte att denna patientgrupp behandlas med maravirok (se avsnitt 5.1).

### **Dosjustering**

Läkare ska säkerställa att lämplig dosjustering av maravirok görs när maravirok ges tillsammans med potenta CYP3A4-hämmare och/eller inducerare, eftersom koncentrationen av maravirok och dess terapeutiska effekter kan påverkas (se avsnitt 4.2 och 4.5). Se också respektive produktresumé för övriga antiretrovirala läkemedel som ingår i kombinationsbehandlingen.

### **Osteonekros**

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling. Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

### **Potentiell effekt på immunitet**

CCR5-antagonister skulle kunna påverka immunsvaret mot vissa infektioner. Detta bör beaktas vid behandling av patienter med t ex aktiv tuberkulos och invasiv svampinfektion. Incidensen av infektioner som ledde till AIDS-diagnos var likartad i maravirok och placeboarmen i de pivotala studierna.

### **Sojalecitin**

**CELSENTRI** innehåller sojalecitin och skall därför inte användas av patienter som är allergiska mot jordnötter eller soja.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Maravirok metaboliseras av cytokrom P450 CYP3A4 och CYP3A5. Samtidig administrering av maravirok och läkemedel som inducerar CYP3A4 kan minska koncentrationerna av maravirok och minska dess terapeutiska effekter. Samtidig administrering av maravirok och läkemedel som hämmar CYP3A4 kan öka maraviroks plasmakoncentration. Dosjustering av maravirok rekommenderas när maravirok ges samtidigt med potenta CYP3A4-hämmare och/eller inducerare. Ytterligare information om samtidigt administrerade läkemedel ges nedan (se Tabell 2).

Maravirok är ett substrat för transportörerna P-glykoprotein och OATP1B1, men effekten av dessa transportörer vid exponering av maravirok är inte känd.

Baserat på *in vitro*-data och kliniska data är risken att maravirok ska påverka farmakokinetiken hos samtidigt administrerade läkemedel liten. *In vitro*-studier har visat att maravirok inte hämmar OATP1B1, MRP2 eller något av de viktigaste P450-enzymerna vid kliniskt relevanta koncentrationer (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 och CYP3A4). Maravirok hade ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för midazolam, de perorala antikonceptionsmedlen etinylestradiol och levonorgestrel eller på kvoten 6 $\beta$ -hydroxikortisol/kortisol i urinen, vilket antyder frånvaro av hämning eller induktion av CYP3A4 *in vivo*. Vid högre exponering av maravirok kan en möjlig hämning av CYP2D6 inte uteslutas.

Renalt clearance svarar för cirka 23 % av maraviroks totala clearance när maravirok sätts in utan CYP3A4-hämmare. *In vitro*-studier har visat att maravirok inte hämmar någon av de största renala upptagstransportörerna vid kliniskt relevanta koncentrationer (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 och OCTN2). Samtidig administrering av maravirok med tenofovir (substrat för renal eliminering) och cotrimoxazol (innehåller trimetoprim, en renal katjontransporthämmare) visade emellertid ingen effekt på maraviroks farmakokinetik. Vid samtidig administrering av maravirok och lamivudin/zidovudin visades inte någon effekt av maravirok på farmakokinetiken hos lamivudin (främst utsöndrad via njurarna) eller zidovudin (icke metaboliserad via P450 och utsöndrad via njurarna). Maravirok hämmar P-glykoprotein *in vitro* (IC<sub>50</sub> är 183  $\mu$ M). Emellertid påverkar maravirok inte signifikant farmakokinetiken hos digoxin *in vivo*. Det kan inte uteslutas att maravirok kan öka exponering av P-glykoproteinsubstratet dabigatranetexilat.

**Tabell 2: Interaktioner och doseringsrekommendationer för vuxna<sup>a</sup> med andra läkemedel**

Läkemedel per terapiområde (dos CELSENTRI använd i studie)	Påverkan på nivåer av aktiva substanser Geometrisk medelvärdesförändring om ej annat anges	Rekommendation vid samtidig administrering till vuxna
<b>MEDEL MOT INFEKTIONER</b>		
<b>Antiretrovirala medel</b>		
<b>Farmakokinetiska förstärkare</b>		
Kobicistat	Interaktion inte studerad. Kobicistat är en potent CYP3A4-hämmare	CELSENTRI-dosen bör minskas till 150 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering med behandlingsregim innehållande kobicistat.
<b>Nukleosidanaloger (NRTI)</b>		
Lamivudin 150 mg 2 ggr/dag (maravirok 300 mg 2 ggr/dag)	Lamivudin AUC <sub>12</sub> : $\leftrightarrow$ 1,13 Lamivudin C <sub>max</sub> : $\leftrightarrow$ 1,16 Maravirokkoncentration ej uppmätt, ingen påverkan förväntas	Ingen signifikant interaktion har setts/förväntas. CELSENTRI 300 mg två gånger dagligen och NRTI kan administreras samtidigt utan dosjustering.
Tenofovir 300 mg 1 gång/dag (maravirok 300 mg 2 ggr/dag)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : $\leftrightarrow$ 1,03 Maravirok C <sub>max</sub> : $\leftrightarrow$ 1,03 Tenofovirkoncentration ej uppmätt, ingen påverkan förväntas	
Zidovudin 300 mg 2 ggr/dag (maravirok 300 mg 2 ggr/dag)	Zidovudin AUC <sub>12</sub> : $\leftrightarrow$ 0,98 Zidovudin C <sub>max</sub> : $\leftrightarrow$ 0,92 Maravirokkoncentration ej uppmätt, ingen påverkan förväntas	
<b>Integrashämmare</b>		

Läkemedel per terapiområde (dos CELSENTRI använd i studie)	Påverkan på nivåer av aktiva substanser Geometrisk medelvärdesförändring om ej annat anges	Rekommendation vid samtidig administrering till vuxna
Elvitegravir/ritonavir 150/100 mg 1 gång/dag (maravirok 150 mg 2 ggr/dag)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,86 (2,33-3,51) Maravirok C <sub>max</sub> : ↑ 2,15 (1,71-2,69) Maravirok C <sub>12</sub> : ↑ 4,23 (3,47-5,16)  Elvitegravir AUC <sub>24</sub> : ↔ 1,07 (0,96-1,18) Elvitegravir C <sub>max</sub> : ↔ 1,01 (0,89-1,15) Elvitegravir C <sub>24</sub> : ↔ 1,09 (0,95-1,26)	Elvitegravir som singelbehandling är indikerad endast i kombination med vissa ritonavir-boostade proteashämmare.  Elvitegravir i sig självt förväntas inte påverka maravirok-exponeringen på ett sätt som är av klinisk relevans, och den observerade effekten kan tillskrivas ritonavir.  CELSENTRI-dosen bör därför modifieras i linje med rekommendationerna för samtidig administrering med respektive proteashämmare/ritonavir-kombination (se "proteashämmare").
Raltegravir 400 mg 2 ggr/dag (maravirok 300 mg 2 ggr/dag)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,86 Maravirok C <sub>max</sub> : ↓ 0,79  Raltegravir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,63 Raltegravir C <sub>max</sub> : ↓ 0,67 Raltegravir C <sub>12</sub> : ↓ 0,72	Ingen klinisk signifikant interaktion har setts. CELSENTRI 300 mg två gånger dagligen och raltegravir kan administreras samtidigt utan dosjustering.
<b>Icke-nukleosid RT-hämmare (NNRTI)</b>		
Efavirenz 600 mg 1 gång/dag (maravirok 100 mg 2 ggr/dag)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,55 Maravirok C <sub>max</sub> : ↓ 0,49 Efavirenzkoncentration ej uppmätt, ingen påverkan förväntas	Dosen CELSENTRI bör ökas till 600 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering med efavirenz i frånvaro av en potent CYP3A4-hämmare. För kombination med efavirenz + PI, se särskilda rekommendationer nedan.
Etravirin 200 mg 2 ggr/dag (maravirok 300 mg 2 ggr/dag)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,47 Maravirok C <sub>max</sub> : ↓ 0,40  Etravirin AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,06 Etravirin C <sub>max</sub> : ↔ 1,05 Etravirin C <sub>12</sub> : ↔ 1,08	Etravirin är endast godkänd för användning tillsammans med en boostad proteashämmare. För kombination med etravirin + PI, se nedan.
Nevirapin 200 mg 2 ggr/dag (maravirok 300 mg singeldos)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : ↔ jämfört med tidigare kontroller	Jämförelse mot exponering i tidigare kontroller tyder på att CELSENTRI 300 mg två gånger



Läkemedel per terapiområde (dos CELSENTRI använd i studie)	Påverkan på nivåer av aktiva substanser Geometrisk medelvärdesförändring om ej annat anges	Rekommendation vid samtidig administrering till vuxna
	Maravirok $C_{max}$ : ↑ jämfört med tidigare kontroller Nevirapinkoncentration ej uppmätt, ingen påverkan förväntas	dagligen och nevirapin kan administreras samtidigt utan dosjustering.
<b>Proteashämmare (PI)</b>		
Atazanavir 400 mg 1 gång/dag (maravirok 300 mg 2 ggr/dag)	Maravirok $AUC_{12}$ : ↑ 3,57 Maravirok $C_{max}$ : ↑ 2,09 Atazanavirkoncentration ej uppmätt, ingen påverkan förväntas	Dosen CELSENTRI bör minskas till 150 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering med en PI, förutom i kombination med tipranavir/ritonavir då dosen CELSENTRI bör vara 300 mg BID.
Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg 1 gång/dag (maravirok 300 mg 2 ggr/dag)	Maravirok $AUC_{12}$ : ↑ 4,88 Maravirok $C_{max}$ : ↑ 2,67 Atazanavir-/ritonavirkoncentration ej uppmätt, ingen påverkan förväntas	
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg 2 ggr/dag (maravirok 300 mg 2 ggr/dag)	Maravirok $AUC_{12}$ : ↑ 3,95 Maravirok $C_{max}$ : ↑ 1,97 Lopinavir-/ritonavirkoncentration ej uppmätt, ingen påverkan förväntas	
Sakvinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg 2 ggr/dag (maravirok 100 mg 2 ggr/dag)	Maravirok $AUC_{12}$ : ↑ 9,77 Maravirok $C_{max}$ : ↑ 4,78 Sakvinavir-/ritonavirkoncentration ej uppmätt, ingen påverkan förväntas	
Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg 2 ggr/dag (maravirok 150 mg 2 ggr/dag)	Maravirok $AUC_{12}$ : ↑ 4,05 Maravirok $C_{max}$ : ↑ 2,29 Darunavir- och ritonavirkoncentrationerna överensstämde med historiska data.	
Nelfinavir	Begränsad data tillgänglig för samtidig behandling med nelfinavir. Nelfinavir är en potent CYP3A4-hämmare och kan förväntas höja koncentrationen av maravirok.	
Indinavir	Begränsad data tillgänglig för samtidig behandling med indinavir. Indinavir är en potent CYP3A4-hämmare. Populationsfarmakokinetiska analyser i fas 3-studier visar att dossänkning av maravirok ger	

Läkemedel per terapiområde (dos CELSENTRI använd i studie)	Påverkan på nivåer av aktiva substanser Geometrisk medelvärdesförändring om ej annat anges	Rekommendation vid samtidig administrering till vuxna
	lämplig exponering då maraviok administreras tillsammans med indinavir.	
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg 2 ggr/dag (maravirok 150 mg 2 ggr/dag)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,02 Maravirok C <sub>max</sub> : ↔ 0,86 Tipranavir/ritonavir koncentrationerna överensstämde med historiska data.	
Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg 2 ggr/dag (maravirok 300 mg 2 ggr/dag)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,49 Maravirok C <sub>max</sub> : ↑ 1,52 Maravirok C <sub>12</sub> : ↑ 4,74  Amprenavir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,65 Amprenavir C <sub>max</sub> : ↓ 0,66 Amprenavir C <sub>12</sub> : ↓ 0,64  Ritonavir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,66 Ritonavir C <sub>max</sub> : ↓ 0,61 Ritonavir C <sub>12</sub> : ↔ 0,86	Samtidig användning rekommenderas inte. Signifikant reduktion av observerad C <sub>min</sub> för amprenavir kan resultera i virologisk svikt hos patienter.
<b>NNRTI + PI</b>		
Efavirenz 600 mg 1 gång/dag + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg 2 ggr/dag (maravirok 300 mg 2 ggr/dag)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,53 Maravirok C <sub>max</sub> : ↑ 1,25 Efavirenz-lopinavir-/ritonavirkoncentrationer ej uppmätta, ingen påverkan förväntas	Dosen CELSENTRI bör minskas till 150 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering med efavirenz och en PI (förutom tipranavir/ritonavir då dosen bör vara 600 mg två gånger dagligen).
Efavirenz 600 mg 1 gång/dag + sakvinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg 2 ggr/dag (maravirok 100 mg 2 ggr/dag)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : ↑ 5,00 Maravirok C <sub>max</sub> : ↑ 2,26 Efavirenz, sakvinavir/ritonavirkoncentrationer ej uppmätta, ingen påverkan förväntas	Samtidig användning av CELSENTRI och fosamprenavir/ritonavir rekommenderas inte.
Efavirenz och Atazanavir/ritonavir eller Darunavir/ritonavir	Inte studerat. Baserat på omfattningen av den hämmande effekten av atazanavir/ritonavir eller darunavir/ritonavir i frånvaro av efavirenz kan en ökad exponering förväntas.	
Etravirin och darunavir/ritonavir (maravirok 150 mg 2 ggr/dag)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : ↑ 3,10 Maravirok C <sub>max</sub> : ↑ 1,77	

Läkemedel per terapiområde (dos CELSENTRI använd i studie)	Påverkan på nivåer av aktiva substanser Geometrisk medelvärdesförändring om ej annat anges	Rekommendation vid samtidig administrering till vuxna
	Etravirin AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,00 Etravirin C <sub>max</sub> : ↔ 1,08 Etravirin C <sub>12</sub> : ↓ 0,81  Darunavir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,86 Darunavir C <sub>max</sub> : ↔ 0,96 Darunavir C <sub>12</sub> : ↓ 0,77  Ritonavir AUC <sub>12</sub> : ↔ 0,93 Ritonavir C <sub>max</sub> : ↔ 1,02 Ritonavir C <sub>12</sub> : ↓ 0,74	Dosen CELSENTRI bör minskas till 150 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering med etravirin och en PI.  Samtidig användning av CELSENTRI och fosamprenavir/ritonavir rekommenderas inte.
Etravirin och lopinavir/ritonavir, sakvinavir/ritonavir eller atazanavir/ritonavir	Inte studerat. Baserat på omfattningen av den hämmande effekten av lopinavir/ritonavir, sakvinavir/ritonavir eller atazanavir/ritonavir i frånvaro av etravirin kan en ökad exponering förväntas.	
<b>ANTIBIOTIKA</b>		
Sulfametoxazol/ trimetoprim 800 mg/160 mg 2 ggr/dag (maravirok 300 mg 2 ggr/dag)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,11 Maravirok C <sub>max</sub> : ↔ 1,19 Sulfametoxazol/trimetoprimkoncentrationer ej uppmätta, ingen påverkan förväntas	CELSENTRI 300 mg två gånger dagligen och sulfametoxazol/trimetoprim kan administreras samtidigt utan dosjustering.
Rifampicin 600 mg 1 gång/dag (maravirok 100 mg 2 ggr/dag)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,37 Maravirok C <sub>max</sub> : ↓ 0,34 Rifampicin-koncentration ej uppmätt, ingen påverkan förväntas	Dosen CELSENTRI bör ökas till 600 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av rifampicin i frånvaro av en potent CYP3A4-hämmare. Denna dosjustering har inte studerats hos hiv-patienter. Se även avsnitt 4.4.
Rifampicin + efavirenz	Kombination av två (enzym)-inducerare har inte studerats. Det kan föreligga en risk för suboptimala nivåer med påföljande risk för förlust av virologiskt svar och resistensutveckling.	Samtidig behandling med CELSENTRI och rifampicin + efavirenz är ej rekommenderad.
Rifabutin + PI	Ej studerat. Rifabutin anses vara en svagare inducerare jämfört med	Dosen CELSENTRI bör minskas till 150 mg två gånger dagligen vid

Läkemedel per terapiområde (dos CELSENTRI använd i studie)	Påverkan på nivåer av aktiva substanser Geometrisk medelvärdesförändring om ej annat anges	Rekommendation vid samtidig administrering till vuxna
	rifampicin. Då rifabutin kombineras med proteashämmare som är potenta CYP3A4-hämmare, förväntas en nettoinhibitorisk effekt av maravirok uppstå.	samtidig administrering av rifabutin och en PI (förutom tiprinarivir/ritonavir där dosen bör vara 300 mg två gånger dagligen). Se även avsnitt 4.4.  Samtidig användning av CELSENTRI och fosamprenavir/ritonavir rekommenderas inte.
Klaritromycin, Telitromycin	Ej studerade, men båda är potenta CYP3A4-hämmare och kan förväntas öka maravirokkoncentrationen.	Dosen CELSENTRI bör minskas till 150 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av klaritromycin eller telitromycin.
<b>ANTIEPILEPTIKA</b>		
Karbamazepin, Fenobarbital, Fenytoin	Ej studerade, men dessa är potenta CYP3A4-inducerare och kan förväntas minska maravirokkoncentrationen.	Dosen CELSENTRI bör ökas till 600 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering med karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin i frånvaro av en potent CYP3A4-hämmare.
<b>SVAMPMEDEL</b>		
Ketokonazol 400 mg 1 gång/dag (maravirok 100 mg 2 ggr/dag)	Maravirok $AUC_{tau}$ : ↑ 5,00 Maravirok $C_{max}$ : ↑ 3,38 Ketokonazol koncentrationer inte uppmätta, ingen påverkan förväntas.	Dosen CELSENTRI bör minskas till 150 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av ketokonazol.
Itrakonazol	Ej studerat. Itrakonazol är en potent CYP3A4-hämmare och kan förväntas öka exponeringen för maravirok	Dosen CELSENTRI bör minskas till 150 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av itrakonazol.
Flukonazol	Flukonazol betraktas som en måttlig CYP3A4-hämmare. Farmakokinetiska populationsstudier tyder på att dosjustering av maravirok ej är nödvändig.	CELSENTRI 300 mg två gånger dagligen bör ges med försiktighet vid samtidig administrering av flukonazol.
<b>ANTIVIRALA MEDEL</b>		
<b>Anti-HBV</b>		
Pegyleerat interferon	Pegyleerat interferon har inte studerats, någon interaktion förväntas ej.	CELSENTRI 300 mg två gånger dagligen och pegyleerat interferon kan administreras samtidigt utan dosjustering.
<b>Anti-HCV</b>		
Ribavirin		

Läkemedel per terapiområde (dos CELSENTRI använd i studie)	Påverkan på nivåer av aktiva substanser Geometrisk medelvärdesförändring om ej annat anges	Rekommendation vid samtidig administrering till vuxna
	Ribavirin har inte studerats, någon interaktion förväntas ej.	CELSENTRI 300 mg två gånger dagligen och ribavirin kan administreras samtidigt utan dosjustering.
<b>LÄKEMEDELSMISSBRUK</b>		
Metadon	Ej studerat, ingen interaktion förväntas	CELSENTRI 300 mg två gånger dagligen och metadon kan administreras samtidigt utan dosjustering.
Buprenorfin	Ej studerat, ingen interaktion förväntas	CELSENTRI 300 mg två gånger dagligen och buprenorfin kan administreras samtidigt utan dosjustering.
<b>LIPIDSÄNKANDE MEDEL</b>		
Statiner	Ej studerade, ingen interaktion förväntas	CELSENTRI 300 mg två gånger dagligen och statiner kan administreras samtidigt utan dosjustering.
<b>ANTIARYTMIKA</b>		
Digoxin 0,25 mg engångsdos (maravirok 300 mg 2 ggr/dag)	Digoxin. $AUC_t$ : $\leftrightarrow$ 1,00 Digoxin. $C_{max}$ : $\leftrightarrow$ 1,04 Maravirokkoncentrationer ej uppmätta, ingen påverkan förväntas.	CELSENTRI 300 mg två gånger dagligen och digoxin kan administreras samtidigt utan dosjustering.  Maraviroks effekt på digoxin vid en dos på 600 mg två gånger dagligen har inte studerats.
<b>P-PILLER</b>		
Etinylestradiol 30 µg 1 gång/dag (maravirok 100 mg 2 ggr/dag)	Etinylestradiol $AUC_t$ : $\leftrightarrow$ 1,00 Etinylestradiol $C_{max}$ : $\leftrightarrow$ 0,99 Maravirokkoncentration ej uppmätt, ingen interaktion förväntas.	CELSENTRI 300 mg två gånger dagligen och etinylestradiol kan administreras samtidigt utan dosjustering.
Levonorgestrel 150 µg 1 gång/dag (maravirok 100 mg 2 ggr/dag)	Levonorgestrel $AUC_{12}$ : $\leftrightarrow$ 0,98 Levonorgestrel $C_{max}$ : $\leftrightarrow$ 1,01 Maravirokkoncentration ej uppmätt, ingen interaktion förväntas	CELSENTRI 300 mg två gånger dagligen och levonorgestrel kan administreras samtidigt utan dosjustering.
<b>SEDATIVA</b>		
<b>Bensodiazepiner</b>		
Midazolam 7,5 mg singeldos (maravirok 300 mg 2 ggr/dag)	Midazolam AUC: $\leftrightarrow$ 1,18 Midazolam $C_{max}$ : $\leftrightarrow$ 1,21	

Läkemedel per terapiområde (dos CELSENTRI använd i studie)	Påverkan på nivåer av aktiva substanser Geometrisk medelvärdesförändring om ej annat anges	Rekommendation vid samtidig administrering till vuxna
	Maravirokkoncentration ej uppmätt, ingen interaktion förväntas	CELSENTRI 300 mg två gånger dagligen och midazolam kan administreras samtidigt utan dosjustering.
<b>VÄXTBASERADE MEDEL</b>		
Johannesört (Hypericum perforatum)	Samtidig administrering av maravirok och johannesört förväntas ge en substantiell minskning av maravirokkoncentrationen och kan leda till suboptimala nivåer av maravirok och förlust av virologiskt svar och möjlig resistens mot maravirok.	Samtidig användning av maravirok och johannesört eller produkter som innehåller johannesört rekommenderas ej.

<sup>a</sup> Se tabell 1 för rekommendationer om dosering av maravirok till barn vid samtidig administrering av antiviral terapi och andra läkemedel.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av maravirok i gravida kvinnor. Effekten av maravirok vid graviditet hos människa är okänd. Djurstudier visade reproduktionstoxicitet vid hög exponering. Primär farmakologisk aktivitet (CCR5-receptor affinitet) var begränsad i de studerade djurslagen (se avsnitt 5.3). Maravirok bör användas under graviditet endast om den förväntade fördelen överväger den potentiella risken för fostret.

### Amning

Det är okänt om maravirok utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga toxikologiska djurdata har visat omfattande utsöndring av maravirok i mjölk. Primär farmakologisk aktivitet (CCR5-receptor affinitet) var begränsad hos de studerade djurslagen (se avsnitt 5.3). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Det rekommenderas att hivinfekterade mödrar inte under några omständigheter ammar sina spädbarn, detta för att undvika överföring av hivsmitta.

### Fertilitet

Det finns inga data om maraviroks effekter på human fertilitet. På råttor, uppvisades inga skadliga effekter på hanlig eller honlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Maravirok kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienten ska informeras om att yrsel har rapporterats under behandling med maravirok. Patientens kliniska status och maraviroks biverkningsprofil ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att köra, cykla eller använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

## Sammanfattning av säkerhetsprofilen

### Vuxna

Bedömningen av behandlingsrelaterade biverkningar baseras på sammanslagna data från två Fas 2b/3-studier med behandlingserfarna vuxna patienter (MOTIVATE 1 och MOTIVATE 2) och en studie med behandlingsnaiva vuxna patienter (MERIT) infekterade med hiv-1-virus med CCR5-tropism (se avsnitt 4.4 och 5.1).

De mest frekvent rapporterade biverkningarna som inträffade i Fas 2b/3-studierna var illamående, diarré, trötthet och huvudvärk. Dessa biverkningar var vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ).

### Tabell över biverkningar

Biverkningarna är listade per systemorganklass (SOC) och frekvens. Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna listade efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenser är definierade som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna och avvikelserna i laboratorievärdena som presenteras nedan har inte korrigerats för exponering.

**Tabell 3: Biverkningar som har observerats i kliniska studier eller efter introduktion på marknaden**

Organsystem	Biverkan	Frekvens
Infektioner och infestationer	Lunginflammation, esofageal candidiasis	mindre vanliga
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper)	Gallgångscancer, diffust storcelligt B-cellslymfom, Hodgkins sjukdom, skelettmetastaser, levermetastaser, bukhinnetastaser, nasofarynxcancer, esofaguskarinom	sällsynta
Blodet och lymfsystemet	Anemi	vanliga
	Pancytopeni, granulocytopeni	sällsynta
Metabolism och nutrition	Anorexi	vanliga
Psykiska störningar	Depression, sömnlöshet	vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Kramper och krampsjukdomar	mindre vanliga
Hjärtat	Angina pectoris	sällsynta
Blodkärl	Postural hypotoni (se avsnitt 4.4)	mindre vanliga
Magtarmkanalen	Buksmärta, flatulens, illamående	vanliga
Lever och gallvägar	Ökat ASAT och ALAT-värde	vanliga
	Hyperbilirubinemi, förhöjt gammaglutamyltransferasvärde	mindre vanliga
	Toxisk hepatit, leversvikt, levercirros, förhöjt blodalkalinfosfatasvärde	sällsynta
	Leversvikt med allergiska inslag*	mycket sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag	vanliga

Organsystem	Biverkan	Frekvens
	Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys	sällsynta/ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myosit, förhöjt blodkreatinfosfokinasevärde	mindre vanliga
	Muskelatrofi	sällsynta
Njurar och urinvägar	Njursvikt, proteinuri	mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni	vanliga

### **Beskrivning av utvalda biverkningar**

Fördröjda överkänslighetsreaktioner, som vanligen uppkommer inom 2-6 veckor efter behandlingsstart och inkluderar hudutslag, feber, eosinofili och leverbiverkningar, har rapporterats (se även avsnitt 4.4). Hud- och leverreaktioner kan förekomma som enskilda händelser eller i kombination.

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tiden för insättande av kombinationsbehandling med antiretrovirala läkemedel (CART) kan en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller kvarstående opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats, dock har tid till tillslag varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.4).

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med allmänt kända riskfaktorer, avancerad hiv-sjukdom eller långtidsexponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen för detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Fall av synkopé orsakad av postural hypotension har rapporterats.

### **Onormala laboratorievärden**

Tabell 4 visar incidensen  $\geq 1$  % för onormala värden av grad 3-4 (ACTG-kriterier), baserat på maximal förändring av laboratorietestvärden utan hänsyn till baslinjevärden.

**Tabell 4: Incidens  $\geq 1$  % för onormala värden grad 3-4 (ACTG-kriterier), baserat på maximal förändring av laboratorietestvärden utan hänsyn till baslinjen, studierna MOTIVATE 1 och MOTIVATE 2 (sammanslagen analys upp till 48 veckor)**

Laboratorieparameter	Gräns	Maravirok 300 mg två gånger dagligen + OBT N = 421* (%)	Placebo + OBT N = 207* (%)
Hepatobiliära rubbningar			
ASAT	$>5,0 \times \text{ULN}$	4,8	2,9
ALAT	$>5,0 \times \text{ULN}$	2,6	3,4
Totalt bilirubin	$>5,0 \times \text{ULN}$	5,5	5,3
Gastrointestinala störningar			



Laboratorieparameter	Gräns	Maravirok 300 mg två gånger dagligen + OBT N = 421* (%)	Placebo + OBT  N = 207* (%)
Amylas	>2,0 × ULN	5,7	5,8
Lipas	>2,0 × ULN	4,9	6,3
Störningar i blod och lymfsystem			
Absoluta neutrofilvärden	<750/mm <sup>3</sup>	4,3	1,9

ULN: Övre normalgräns

OBT: Optimerad bakgrundsterapi

\* Procenttalen baseras på totalantalet patienter som utvärderats för varje laboratorieparameter

MOTIVATE-studierna utökades efter 96 veckor med en observationsfas som sträckte sig till 5 år för att utvärdera långtidssäkerheten för maravirok. Långtidssäkerheten/Utvalda målsättningar (LTS/SE) inkluderade död, händelser som definierar AIDS, leversvikt, myokardiell infarkt/hjärtischemi, maligniteter, rabdomyolys och andra allvarliga infektionshändelser vid behandling med maravirok. Incidensen för dessa mål, för patienter som behandlades med maravirok, i denna observationsfas var förenligt med incidensen som setts vid tidigare tidpunkter i studierna.

För behandlingsnaiva patienter var incidensen onormala laborativärden av grad 3 och 4, vid användande av ACTG-kriterier, lika för behandlingsgrupperna som fick maravirok respektive efavirenz.

### Pediatrisk population

Biverkningsprofilen hos pediatrika patienter bygger på 48 veckors säkerhetsdata från studie A4001031 i vilken 103 hiv-1-infekterade, behandlingserfarna patienter i åldern 2 till <18 år fick maravirok två gånger dagligen med optimerad bakgrundsterapi (OBT). Generellt var säkerhetsprofilen hos pediatrika patienter likartad den som sågs i kliniska studier på vuxna.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## 4.9 Överdoser

### Symtom

Den högsta dosen som gavs i kliniska studier var 1,200 mg. Den dosbegränsande biverkningen var postural hypotoni.

Förlängning av QT-intervallet sågs hos hund och apa vid plasmakoncentrationer 6 respektive 12 gånger högre än de som förväntades hos människa vid den högsta rekommenderade dosen 300 mg två gånger dagligen. Ingen kliniskt signifikant QT-förlängning jämfört med placebo + OBT sågs emellertid i Fas

3-studierna med den rekommenderade dosen av maravirok, eller i en specifik farmakokinetisk studie som utvärderade den möjliga risken att maravirok skulle förlänga QT-intervallet.

### **Behandling**

Det finns ingen specifik antidot vid överdosering av maravirok. Behandlingen vid överdosering bör bestå av allmänt stödjande åtgärder, inklusive att hålla patienten i ryggläge, noggrann övervakning av patientens vitala tecken, blodtryck och EKG.

Om indicerat, ska eliminering av icke-absorberat, aktivt maravirok uppnås genom kräkningar eller ventrikelsköljning. Administrering av aktivt kol kan också användas som hjälp vid avlägsnande av icke-absorberad aktiv substans. Eftersom maravirok är måttligt proteinbundet kan dialys vara till nytta vid avlägsnande av detta läkemedel. Ytterligare hantering ska ske på rekommendation av nationell giftinformationscentral, där sådan finns tillgänglig.

## **5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel, direkt verkande; övriga antivirala medel ATC-kod: J05AX09

#### **Verkningsmekanism**

Maravirok tillhör en terapeutisk klass som kallas CCR5-antagonister. Maravirok binds selektivt till den humana kemokinreceptorn CCR5 och förhindrar hiv-1-virus med CCR5-tropism från att tränga in i cellerna.

#### **Antiviral aktivitet *in vitro***

Maravirok har ingen antiviral aktivitet *in vitro* mot virus som kan använda CXCR4 som sin co-receptor för cellinträde (virus med dubbel-tropism eller CXCR4-tropism, kollektivt benämnt "CXCR4-användande" virus nedan). Det serumjusterade EC90-värdet hos 43 primära, kliniska hiv-1-isolat var 0,57 (0,06 -10,7) ng/ml och varierade inte signifikant mellan de olika testade subtyperna. Den antivirala aktiviteten för maravirok mot hiv-2 har inte utvärderats. För detaljer, vänligen se farmakologiskt avsnitt i European Public Assessment Report (EPAR) för Celsentri på den Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida.

Vid användning tillsammans med andra antiretrovirala läkemedel i cellkultur var kombinationen med maravirok inte antagonistisk mot en rad NRTI, NNRTI, PI eller hiv-fusionshämmaren enfuvirtid.

#### **Virologisk resistens**

Virus kan undvika maraviroks effekt via 2 vägar: antingen genom uppkomsten av redan existerande virus som kan använda CXCR4 som sin co-receptor för cellinträde (CXCR4-användande virus) eller genom selektion av virus som fortsätter att enbart använda läkemedelsbundet CCR5 (virus med CCR5-tropism).

#### ***In vitro***

Hiv-1-varianter med minskad känslighet mot maravirok har selekterats *in vitro*, efter seriepassage av två virus med CCR5-tropism (0 laboratorie stammar, 2 kliniska isolat). Maravirok-resistenta virus förblev med CCR5-tropism och det var ingen omvandling från ett virus med CCR5-tropism till ett CXCR4-användande virus.

#### ***Fenotypisk resistens***

Koncentrations-responskurvor för maravirok-resistenta virus kännetecknades fenotypiskt av kurvor som inte uppnådde 100 % hämning i läkemedelsanalyser vid upprepade spädningar av maravirok (<100% maximal

procentuell hämning (MPI)). Traditionell IC50/IC90-faldig ändring var inte användbar som parameter för att mäta fenotypisk resistens eftersom dessa värden ibland var oförändrade trots en signifikant reducerad känslighet.

#### *Genotypisk resistens*

Upprepade mutationer i höljeprotein gp 120 (det virala protein som binder till CCR5 co-receptor). Positionen för dessa mutationer var inte överensstämmande mellan olika isolat. Relevansen av dessa mutationer för mottagligheten för maravirok i andra virus är således inte känd.

#### **Korsresistens *in vitro***

Alla kliniska isolat av hiv-1 med resistens mot NRTI:er, NNRTI:er, PI:s och enfuvirtid var känsliga för maravirok i cellkultur. Maravirokresistent virus som uppstod *in vitro* var fortsatt känsliga mot fusionshämmaren enfuvirtid och PI:n sakvinavir.

#### ***In vivo***

##### *Behandlingserfarna vuxna patienter*

I de pivotala studierna (MOTIVATE 1 och MOTIVATE 2) uppvisade 7,6 % av patienterna en förändring i tropismresultat från CCR5-tropism till CXCR4-tropism eller dubbel/blandad tropism mellan screening och baslinje (en period av 4-6 veckor).

#### **Behandlingssvikt med CXCR4-användande virus**

Vid svikt har CXCR4-användande virus setts hos ungefär 60 % av personerna som inte svarat på behandling med maravirok, jämfört med 6 % av personerna som sviktade på behandlingen i armen med placebo + OBT. För att undersöka det troliga ursprunget av CXCR4-användande virus under behandlingen, gjordes en detaljerad klonal analys på virus från 20 representativa patienter (16 patienter från maravirok-armen och 4 patienter från armen med placebo + OBT) hos vilka CXCR4-användande virus påvisades vid behandlingssvikt. Denna analys visade på att CXCR4-användande virus utvecklats från en redan existerande population av CXCR4-användande virus, som inte kunnat detekteras vid baslinjen, snarare än av mutation från de virus med CCR5-tropism som påvisats vid baslinjen. En analys av tropism efter svikt av maravirok-behandling med CXCR4-användande virus hos patienter med CCR5-virus vid baslinjen, visade att viruspopulationen återgick till CCR5-tropism hos 33 av 36 patienter vid uppföljning efter mer än 35 dagar.

Baserat på tillgängliga data tycks resistensmönstret mot andra antiretrovirala medel vid svikt med CXCR4-användande virus likna det som populationen med CCR5-tropism uppvisade vid baslinjen. Vid val av behandlingsregim kan det alltså antas att virus i den tidigare icke-påvisade CXCR4-användande populationen (d v s minoritetsviruspopulationen) har samma resistensmönster som populationen med CCR5-tropism.

#### **Behandlingssvikt med virus med CCR5-tropism**

##### *Fenotypisk resistens*

Hos patienter med virus med CCR5-tropism vid tidpunkten för behandlingssvikt med maravirok, hade 22 av 58 patienter virus med minskad känslighet för maravirok. Hos de övriga 36 patienterna fanns inga tecken på virus med minskad känslighet att döma av explorativa virologiska analyser på en representativ grupp. Den senare gruppen hade tecken som talade för låg följsamhet till behandlingen (låga och varierande läkemedelsnivåer samt ofta en beräknat hög kvarvarande känslighet för OBT). För patienter med enbart virus med CCR5-tropism påvisbart samt som sviktar på behandling, kan maravirok bedömas vara aktivt om MPI-värdet är  $\geq 95$  % (PhenoSense Entry assay). Den kvarvarande aktiviteten *in vivo* för virus med MPI-värden  $< 95$  % har inte kunnat fastställas.

#### *Genotypisk resistens*

Ett relativt litet antal individer som fått behandling där maravirok ingått har sviktat med fenotypisk resistens (d.v.s. förmåga att använda läkemedelsbunden CCR5 med MPI < 95%). Hittills har ingen signaturmutation identifierats. De gp 120 aminosyrasubstitutioner som hittills identifierats är kontextberoende och oförutsägbara avseende känslighet för maravirok.

#### *Behandlingserfarna pediatrika patienter*

I analysen vecka 48 (N=103) påvisades icke-CCR5-tropt virus hos 5/23 (22 %) patienter vid virologisk svikt. Ytterligare en patient hade virus med CCR5-tropism med minskad känslighet för maravirok vid virologisk svikt även om detta inte kvarstod vid behandlingsslutet. Patienter med virologisk svikt föreföll i allmänhet brista i följsamheten till både maravirok och den antiretrovirala bakgrundsterapin. Generellt var de mekanismer för maravirokresistens som observerades i denna behandlingserfarna, pediatrika population likartade de som observerades i vuxna patientgrupper.

#### **Kliniska resultat**

##### *Studier på behandlingserfarna vuxna patienter infekterade av virus med CCR5-tropism*

Den kliniska effekten av maravirok (i kombination med andra antiretrovirala läkemedel) på plasmanivåerna av hiv-RNA och på antalet CD4+-celler har undersökts i de två pivotala randomiserade, dubbelblinda, multicenterprövningarna (MOTIVATE 1 och MOTIVATE 2, n=1076) på patienter infekterade med CCR5-tropt hiv-1 bestämt med Monogram Trofile metoden.

Patienterna som inkluderades i dessa studier hade tidigare exponerats för minst 3 antiretrovirala läkemedelsklasser [ $\geq 1$  NRTI:er,  $\geq 1$  NNRTI:er,  $\geq 2$  PI:s och/eller enfuvirtid] eller uppvisat dokumenterad resistens mot minst ett läkemedel i varje klass. Patienterna randomiserades i ett 2:2:1 förhållande till maravirok 300 mg (dosekvivalens) en gång dagligen, två gånger dagligen eller placebo i kombination med en optimerad bakgrundsterapi bestående av 3 till 6 antiretrovirala läkemedel (förutom lågdos ritonavir). OBT valdes baserat på individens föregående behandlingshistorik och genotypiska och fenotypiska virala resistensbestämningar vid baslinjen.

**Tabell 5: Demografiska data och baslinjedata för patienterna (sammanslagna studier MOTIVATE 1 och MOTIVATE 2)**

<b>Demografiska data och baslinjedata</b>	<b>Maravirok 300 mg två gånger dagligen + OBT N = 426</b>	<b>Placebo + OBT  N = 209</b>
Ålder (år) (variationsbredd, år)	46,3 21-73	45,7 29-72
Manligt kön	89,7 %	88,5 %
Ras (Vit/svart/annan)	85,2 % / 12 % / 2,8 %	85,2 % / 12,4 % / 2,4 %
Medelnivå av hiv-1 RNA ( $\log_{10}$ kopior/ml) vid baslinjen	4,85	4,86
Medianvärde för antalet CD4+-celler (celler/mm <sup>3</sup> ) (variationsbredd, celler/mm <sup>3</sup> ) vid baslinjen	166,8 (2,0 - 820,0)	171,3 (1,0 - 675,0)
Virusbelastning vid screening $\geq 100\ 000$ kopior/ml	179 (42,0 %)	84 (40,2 %)

Demografiska data och baslinjedata	Maravirok 300 mg två gånger dagligen + OBT N = 426	Placebo + OBT  N = 209
Antalet CD4+-celler $\leq 200$ celler/mm <sup>3</sup> vid baslinjen	250 (58,7 %)	118 (56,5 %)
Antal (procent) patienter med GSS poäng <sup>1</sup>		
0	102 (23,9 %)	51 (24,4 %)
1	138 (32,4 %)	53 (25,4 %)
2	80 (18,8 %)	41 (19,6 %)
$\geq 3$	104 (24,4 %)	59 (28,2 %)

<sup>1</sup> Baserat på GeneSeq resistensmetod.

Ett begränsat antal patienter med ett annat etniskt ursprung än kaukasiskt deltog i de pivotala kliniska studierna. Mycket begränsade data finns därför tillgängligt för dessa patientpopulationer.

Medelvärdet för ökningen av antalet CD4+-celler från baslinjen hos patienter som sviktade med en ändring i tropismresultat till dubbel/blandad tropism eller CXCR4 var större i gruppen maravirok 300 mg två gånger dagligen + OBT (+56 celler/mm<sup>3</sup>) än den som sågs hos patienter som sviktade på placebo + OBT (+13,8 celler/mm<sup>3</sup>) oavsett tropism.

**Tabell 6: Effekt vid vecka 48 (sammanslagna studier MOTIVATE 1 och MOTIVATE 2)**

Resultat	Maravirok 300 mg två gånger dagligen + OBT N=426	Placebo + OBT  N=209	Skillnad <sup>1</sup> (Konfidens-intervall) <sup>2</sup>
Hiv-1 RNA Medelförändring från baslinjen (log kopior/ml)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327; -0,783)
Procentandel patienter med hiv-1 RNA <400 kopior/ml	56,1 %	22,5 %	Oddsquot: 4,76 (3,24 7,00)
Procentandel patienter med hiv-1 RNA <50 kopior/ml	45,5 %	16,7 %	Oddsquot: 4,49 (2,96 6,83)
Antal CD4+ celler Medelförändring från baslinjen (celler/ $\mu$ L)	122,78	59,17	63,13 (44,28 81,99) <sup>2</sup>

<sup>1</sup>p-värden <0,0001

<sup>2</sup> För alla effektendpoints var konfidensintervallen 95 %, utom för hiv-1 RNA-förändringen från baslinjen, som var 97,5 %.

I en retrospektiv analys av MOTIVATE-studierna med en mer känslig analys för screening av tropism (Trofile ES) var svarsfrekvenserna (<50 kopior/ml i vecka 48), hos patienter med endast CCR5-tropiskt virus, detekterat vid baslinjen, 48,2 % hos de som behandlades med maravirok+OBT (n=328), och 16,3 % hos de som behandlade med placebo + OBT (n=178).

Maravirok 300 mg två gånger dagligen + OBT var överlägsen placebo + OBT i alla undergrupper av analyserade patienter (se Tabell 7). Patienter med ett mycket lågt antal CD4+ celler vid baslinjen (d v s <50 celler/ $\mu$ l) hade ett sämre behandlingsresultat. I denna undergrupp fanns i hög grad tecken på dålig prognos, som uttalad resistens och hög virusbelastning vid baslinjen. Dock kunde en signifikant behandlingsfördel fortfarande visas för maravirok jämfört med placebo + OBT (se Tabell 7).

**Tabell 7: Andel patienter som uppnådde <50 kopior/ml vid vecka 48 per undergrupp (sammanslagna studier MOTIVATE 1 och MOTIVATE 2)**

Undergrupper	HIV-1 RNA <50 kopior/ml	
	Maravirok 300 mg två gånger dagligen + OBT  N=426	Placebo + OBT  N=209
Screening hiv-1 RNA (kopior/ml): <100 000 ≥ 100 000	58,4 % 34,7 %	26,0 % 9,5 %
Baslinje CD4+ (celler/ $\mu$ l): <50 50-100 101-200 201-350 ≥ 350	16,5 % 36,4 % 56,7 % 57,8 % 72,9 %	2,6 % 12,0 % 21,8 % 21,0 % 38,5 %
Aktiva ARV i OBT <sup>1</sup> 0 1 2 ≥3	32,7 % 44,5 % 58,2 % 62 %	2,0 % 7,4 % 31,7 % 38,6 %

<sup>1</sup>Baserat på GSS poäng.

#### *Studier på behandlingserfarna vuxna patienter infekterade av virus med icke-CCR5-tropism*

Studie A4001029 var en undersökande studie på patienter infekterade med hiv-1-virus med dubbel/blandad tropism eller CXCR4-tropism med en liknande design som studierna MOTIVATE 1 och MOTIVATE 2. Användning av maravirok förknippades inte med någon signifikant minskning av hiv-1 RNA jämfört med placebo för dessa patienter. Ingen negativ effekt på antalet CD4+-celler noterades.

#### *Studier på behandlingsnaiva vuxna patienter infekterade av virus med CCR5-tropism*

I en randomiserad, dubbelblind studie (MERIT), jämfördes maravirok med efavirenz, båda i kombination med zidovudin/lamivudin (n=721, 1:1). Efter 48 veckors behandling uppnådde maravirok inte non-inferiority mot efavirenz för endpoint hiv-1 RNA <50 kopior/ml (65,3 respektive 69,3 %, lower confidence bound -11,9 %). Fler patienter som behandlades med maravirok avbröt på grund av utebliven effekt (43 mot 15) och i

patientgruppen med utebliven effekt var andelen som utvecklade NRTI-resistens (huvudsakligen lamivudin) högre i maravirok-armen. Färre patienter avbröt behandling med maravirok p.g.a. biverkningar (15 mot 49).

#### *Studier på vuxna patienter med samtidig infektion med hepatit B och/eller hepatit C-virus*

Påverkan på levern av maravirok i kombination med andra antiretrovirala medel vid behandling av hiv-1-infekterade patienter med CCR5-tropism med hiv RNA <50 kopior/ml, samtidigt infekterade med hepatit C och/eller hepatit B-virus utvärderades i en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie. 70 patienter (Child-Pugh klass A, n = 64; Child-Pugh klass B, n = 6) randomiserades till maravirokgruppen och 67 patienter (Child-Pugh klass A, n = 59; Child-Pugh klass B, n = 8) randomiserades till placebogruppen.

Det primära syftet var att bedöma förekomsten av grad 3 och 4 ALAT avvikelser vid vecka 48 (>5 gånger den övre gränsen för normalvärdet (ULN) om  $ALAT \leq ULN$  vid baslinjen, eller >3,5 gånger baslinjen om  $ALAT > ULN$  vid baslinjen. En patient i varje behandlingsarm mötte den primära endpointen vid vecka 48 (vid vecka 8 för placebo och vid vecka 36 för maravirok-armen).

#### *Studier på behandlingserfarna pediatrika patienter infekterade av virus med CCR5-tropism*

Studie A4001031 är en öppen multicenterstudie på pediatrika patienter (i åldern 2 år till under 18 år) infekterade med CCR5-tropt hiv-1 fastställt med Trofile-testet med förstärkt känslighet. Patienterna skulle ha hiv-1-RNA över 1 000 kopior per ml vid screening.

Alla patienter (n = 103) fick maravirok två gånger dagligen och OBT. Maravirokdosen baserades på kroppsytta och doserna justerades på basis av huruvida patienten fick potenta CYP3A-hämmare och/eller -inducerare.

Hos pediatrika patienter med framgångsrikt tropismtest påvisades virus med dubbel/blandad tropism eller CXCR4-tropism i cirka 40 % av screeningproverna (8/27, 30 % hos 2-6-åringar, 31/81, 38 % hos 6-12-åringar och 41/90, 46 % hos 12-18-åringar), vilket understryker vikten av tropismtest även i den pediatrika populationen.

Populationen bestod till 52 % av flickor och till 69 % av svarta med en genomsnittlig ålder på 10 år (intervall: 2 år till 17 år). Vid baslinjen var den genomsnittliga plasmanivån av hiv-1-RNA  $4,3 \log_{10}$  kopior/ml (intervall  $2,4$  till  $6,2 \log_{10}$  kopior per ml), genomsnittligt antal CD4+-celler var  $551 \text{ celler/mm}^3$  (intervall 1 till  $1654 \text{ celler/mm}^3$ ) och genomsnittlig CD4+-procent var 21 % (intervall 0 % till 42 %).

Vid analys vecka 48, där patienter som saknades, bytt eller avbrutit behandling motsvarade svikt, uppnådde 48 % av patienterna som behandlades med maravirok och OBT plasmanivåer av hiv-1-RNA under 48 kopior/ml och 65 % av patienterna uppnådde hiv-1-RNA under 400 kopior per ml. Genomsnittlig ökning av antalet CD4+-celler (%) från baslinjen till vecka 48 var  $247 \text{ celler/mm}^3$  (5 %).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### **Absorption**

Absorptionen av maravirok varierar med multipla toppar. Maximala plasmakoncentrationer av maravirok uppnås i median vid 2 timmar (variationsbredd 0,5-4 timmar) efter administrering av perorala engångsdoser om 300 mg kommersiell tablett till friska frivilliga. Farmakokinetiken hos peroralt maravirok är inte dosproportionerlig över dosintervallet. Den absoluta biotillgängligheten för en 100 mg dos är 23 % och beräknas vara 33 % vid 300 mg. Maravirok är ett substrat för effluxtransportören P-glykoprotein.

Samtidigt intag av en 300 mg tablett med en frukost med högt fetthinnehåll minskade maraviroks  $C_{max}$  och AUC med 33 % och samtidig administrering av 75 mg oral lösning tillsammans med en frukost med högt fetthinnehåll minskade maraviroks AUC med 73 % hos vuxna friska frivilliga. Studierna med tabletterna visade att effekten av föda minskade vid högre doser.

Det fanns inga födorestriktioner i vuxenstudierna (vid användning av tablettformuleringarna) eller i den pediatrika studien (varken med tabletter eller oral lösning). Resultaten tydde inte på några relevanta effekt- eller säkerhetsproblem relaterade till dosering efter måltid eller vid fasta. Vuxna, ungdomar och barn från 2 års ålder som väger minst 10 kg kan därför ta rekommenderad dos tabletter och oral lösning med maravirok med eller utan föda (se avsnitt 4.2).

### Distribution

Maravirok binds (cirka 76 %) till humana plasmaproteiner och visar måttlig affinitet för albumin och surt alfa-1-glykoprotein. Maraviroks distributionsvolym är cirka 194 liter.

### Metabolism

Studier på människa och *in vitro*-studier med humana levermikrosomer och uttryckta enzymer har visat att maravirok huvudsakligen metaboliseras av cytokrom-P450-systemet till metaboliter som huvudsakligen är inaktiva mot hiv-1. *In vitro*-studier tyder på att CYP3A4 är det viktigaste enzymet för maraviroks metabolism. *In vitro*-studier tyder också på att de polymorfa enzymerna CYP2C9, CYP2D6 och CYP2C19 inte signifikant bidrar till maraviroks metabolism.

Maravirok utgör den största cirkulerande komponenten (cirka 42 % radioaktivitet) efter en peroral engångsdos om 300 mg. Den viktigaste cirkulerande metaboliten hos människa är en sekundär amin (cirka 22 % radioaktivitet) bildad genom N-dealkylering. Denna polära metabolit har ingen väsentlig farmakologisk aktivitet. Andra metaboliter är produkter av monooxidation och utgör endast mindre komponenter av plasmaradioaktiviteten.

### Eliminering

En massbalans-/utsöndringsstudie har utförts med en engångsdos om 300 mg  $^{14}\text{C}$ -märkt maravirok. Cirka 20 % av den radioaktiva märkningen återfanns i urinen och 76 % återfanns i faeces under 168 timmar. Maravirok var den främsta komponenten närvarande i urinen (i genomsnitt 8 % av dosen) och i faeces (i genomsnitt 25 % av dosen). Återstoden utsöndrades som metaboliter. Efter intravenös administrering (30 mg) var halveringstiden för maravirok 13,2 timmar, 22 % av dosen utsöndrades oförändrad i urinen och värdena för totalclearance och renalt clearance var 44,0 l/timme respektive 10,17 l/timme.

### Särskilda patientgrupper

#### *Pediatrik population*

I den dosfinnande fasen av den kliniska studien A4001031 utfördes intensiv utvärdering av maraviroks farmakokinetik hos 50 behandlingserfarna pediatrika patienter i åldern 2 till 18 år (vikt 10,0 till 57,6 kg) infekterade med CCR5-tropt hiv-1-virus. Doserna gavs tillsammans med föda på dagarna för intensiv farmakokinetisk utvärdering och optimerades för att över dosintervallet uppnå en genomsnittlig koncentration ( $C_{avg}$ ) över 100 ng/ml; i övrigt gavs maravirok med eller utan föda. Den initiala dosen av maravirok beräknades från vuxendosen baserad på  $1,73 \text{ m}^2$  kroppsytta (BSA) till BSA- $(\text{m}^2)$ -baserad dosering för barn och ungdomar. Dessutom baserades dosen på huruvida patienterna fick potenta CYP3A-hämmare (38/50), potenta CYP3A-inducerare (2/50) eller andra simultana läkemedel som inte är potenta CYP3A-hämmare eller potenta CYP3A-inducerare (10/50) som del i OBT. Begränsad farmakokinetisk utvärdering utfördes hos alla patienter inklusive de ytterligare 47 patienter som fick potenta CYP3A-hämmare och som inte deltog i den dosfinnande fasen. Effekterna av potenta CYP3A-hämmare



och/eller -inducerare på de farmakokinetiska parametrarna för maravirok hos pediatrika patienter liknade dem som observerades hos vuxna.

BSA-(m<sup>2</sup>)-baserade doser har modifierats till vikt-(kg)-baserade doser för att förenkla dosering och minska doseringsfel (se avsnitt 4.2). Användning av vikt-(kg)-baserade doser till behandlingserfarna hiv-1-infekterade barn och ungdomar resulterar i maravirokexponeringar som liknar dem som observeras hos behandlingserfarna vuxna som får rekommenderade doser med samtidiga läkemedel. Maraviroks farmakokinetik hos barn yngre än 2 år har inte fastställts (se avsnitt 4.2).

### *Äldre*

Populationsanalyser av Fas 1/2a- och Fas 3-studier (16-65 år) har utförts och ingen effekt av ålder har påvisats (se avsnitt 4.2).

### *Nedsatt njurfunktion*

I en studie jämfördes farmakokinetiken för en engångsdos 300 mg maravirok till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (CL<sub>cr</sub><30 ml/min, n=6) och terminal njursjukdom (ESRD) med farmakokinetiken för samma dos till friska frivilliga (n=6). Det geometriska medelvärdet för AUC<sub>inf</sub> (CV%) för maravirok var följande: Friska frivilliga (normal njurfunktion) 1348,4 ng•h/ml (61 %); allvarligt nedsatt njurfunktion 4367,7 ng•h/ml (52 %); ESRD (dosering efter dialys) 2677,4 ng•h/ml (40 %); och ESRD (dosering före dialys) 2805,5 ng•h/ml (45 %). C<sub>max</sub> (CV%) var 335,6 ng/ml (87 %) hos friska frivilliga (normal njurfunktion); 801,2 ng/ml (56 %) vid allvarligt nedsatt njurfunktion; 576,7 ng/ml (51 %) vid ESRD (dosering efter dialys) och 478,5 ng/ml (38 %) vid ESRD (dosering före dialys). Dialys hade minimal effekt på exponeringen hos patienter med ESRD. Exponering hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion och ESRD var inom samma intervall som observerades hos friska frivilliga med normal njurfunktion som fått en engångsdos på 300 mg maravirok. Dosjustering krävs därför inte för patienter med nedsatt njurfunktion som får maravirok utan tillägg av potenta CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.5).

I studien jämfördes dessutom farmakokinetiken för multipla doser maravirok i kombination med sakvinavir/ritonavir 1000/100 mg två gånger dagligen (en potent CYP3A4-hämmare) i 7 dagar till patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (CL<sub>cr</sub>>50 och ≤80 ml/min, n=6) och måttligt nedsatt njurfunktion (CR<sub>cr</sub>≥30 och ≤50 ml/min, n=6) med den hos friska frivilliga (n=6). Försökspersonerna fick 150 mg maravirok med olika frekvens (friska frivilliga - var 12:e timme; lindrigt nedsatt njurfunktion - var 24:e timme; måttligt nedsatt njurfunktion - var 48:e timme). Den genomsnittliga koncentrationen (C<sub>avg</sub>) av maravirok var under 24 timmar 445,1 ng/ml, 338,3 ng/ml och 223,7 ng/ml för försökspersoner med normal njurfunktion, lindrigt nedsatt njurfunktion respektive måttligt nedsatt njurfunktion. C<sub>avg</sub> maravirok under perioden 24 - 48 timmar var låg (C<sub>avg</sub>: 32,8 ng/ml) hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Doseringsintervall på mer än 24 timmar för patienter med nedsatt njurfunktion kan därför resultera i otillräcklig exponering under tidsintervallet 24 - 48 timmar.

Dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion som behandlas med maravirok tillsammans med potenta CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.5).

### *Nedsatt leverfunktion*

Maravirok metaboliseras och elimineras främst via levern. En studie jämförde farmakokinetiken efter en engångsdos maravirok 300 mg hos patienter med mild (Child-Pugh klass A, n=8), och måttlig (Child-Pugh Klass B, n=8) leverfunktionsnedsättning jämfört med friska individer (n=8). Geometriska medelvärdeskvoter för C<sub>max</sub> och AUC<sub>last</sub> var 11% respektive 25% högre hos individer med mild leversvikt, och 32% respektive 46 % högre hos individer med måttlig leversvikt, jämfört med individer med normal leverfunktion. Effekten av en måttligt nedsatt leverfunktion kan vara underskattad eftersom begränsade

data föreligger från patienter med nedsatt metabol förmåga och då dessa individer också har ett högre renalt clearance. Resultaten bör därför tolkas med försiktighet. Farmakokinetiken hos maravirok har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

#### *Ras*

Ingen relevant skillnad mellan kaukasier, asiater och svarta har observerats. Farmakokinetiken hos andra raser har inte studerats.

#### *Kön*

Inga relevanta skillnader i farmakokinetiken har observerats.

### **Farmakogenomik**

Maraviroks farmakokinetik är beroende av aktiviteten och uttrycksnivån hos CYP3A5, vilka kan variera beroende på genetisk variation. Personer med funktionell CYP3A5 (CYP3A5\*1-allel) har uppvisat minskad exponering för maravirok jämfört med personer med defekt CYP3A5-aktivitet (t. ex. CYP3A5\*3, CYP3A5\*6 och CYP3A5\*7). CYP3A5 allel-frekvensen beror på etnicitet: majoriteten av kaukasier (~90%) är sämre metaboliserare av CYP3A5-substrater (d.v.s. personer utan funktionella CYP3A5-alleler) medan ca 40 % av afro-amerikaner och 70 % av sub-Sahara-afrikaner är goda metaboliserare (d.v.s personer med dubbla funktionella CYP3A5-alleler).

I en fas-1-studie genomförd på friska frivilliga, hade svarta med CYP3A5-genotyp förknippat med omfattande nedbrytning av maravirok (2 CYP3A5\*1-alleler; n=12) 37 % respektive 26 % lägre AUC när de gavs maravirok 300 mg två gånger dagligen jämfört med svarta (n= 11) respektive kaukasiska (n= 12) försökspersoner med CYP3A5-genotyp förknippad med dålig nedbrytning av maravirok (ingen CYP3A5\*1-allel). Skillnaden i maravirokexponeringen mellan extensiva och dåliga metaboliserare av CYP3A5 reducerades när maravirok administrerades tillsammans med en kraftig CYP3A-hämmare. Extensiva CYP3A5-metaboliserare (n= 12) hade 17 % lägre maravirok AUC jämfört med dåliga metaboliserare (n= 11) när de gavs maravirok 150 mg två gånger dagligen i närvaro av darunavir/cobicistat (800/150 mg).

Alla försökspersoner i fas 1-studien uppnådde de  $C_{avg}$ -koncentrationer som visats vara förknippade med nästintill maximal virologisk verkan av maravirok (75 ng/mL) i fas-3-studien på behandlingsnaiva vuxna patienter (MERIT). Trots skillnaden i CYP3A5-genotypprevalensen per ras anses effekten av CYP3A5-genotyp på maravirokexponeringen därför inte kliniskt signifikant och dosjustering av maravirok enligt CYP3A5-genotyp, ras eller etnicitet krävs ej.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Primär farmakologisk aktivitet (CCR5 receptor affinitet) var påvisbar hos apa (100% receptorockupation), och begränsad hos mus, råtta, kanin och hund. Hos mus och människa som saknar CCR5-receptorer genom utslagen gen, har några signifikanta negativa konsekvenser inte rapporterats.

*In vitro* och *in vivo* studier visade att maravirok har en potential att öka QTc-intervallet vid supratherapeutiska doser utan något belägg för arytm.

Upprepade toxicitetstudier på råtta påvisade levern som det primära organet för toxicitet (ökning i transaminaser, gallgångshyperplasi, nekros).

Maravirok har utvärderats med avseende på karcinogenisk potential i en 6-månadersstudie på transgen mus och en 24-månaders studie på råtta. Hos mus rapporterades ingen statistiskt signifikant ökad förekomst av tumörer vid systemisk exponering 7-39 gånger den hos människa (mätning av obundet AUC 0-24 timmar) vid dosen 300 mg två gånger dagligen. Hos råtta orsakade administrering av maravirok vid en

systemisk exponering 21 gånger högre än den förväntade exponeringen hos människa, tyreoideaadenom förenat med adaptiva leverförändringar. Dessa fynd bedöms ha liten relevans för människa. Dessutom rapporterades kolangiokarcinom (2/60 hanar vid 900 mg/kg) och kolangiom (1/60 honor vid 500 mg/kg) från en råttstudie med en systemisk exponering på minst 15 gånger den förväntade fria exponeringen hos människa.

Maravirok var inte mutagen eller genotoxiskt vid en serie *in vitro*- och *in vivo*-försök, inkluderande bakteriell omvänd mutation, kromosomavvikelser i lymfocyter hos människa och mikrokärntest med benmärg från mus.

Maravirok nedsatte inte parningsförmågan eller fertiliteten hos han- eller honråttor och påverkade inte sperman hos behandlade hanråttor upp till 1 000 mg/kg. Exponeringen vid denna dosnivå motsvarade 39-faldigt det uppskattade fria kliniska AUC-värdet för en dos av 300 mg två gånger dagligen.

Studier på foster-embryoutveckling utfördes på råtta och kanin vid upp till 39- och 34-faldiga doser jämfört med det uppskattade fria kliniska AUC-värdet för en dos om 300 mg två gånger dagligen. Hos kanin hade 7 foster externa anomalier vid för modern toxiska doser och ett foster vid den mellersta dosen 75 mg/kg.

Pre- och postnatala utvecklingsstudier utfördes på råtta med upp till 27-faldigt det uppskattade fria kliniska AUC-värdet för en dos om 300 mg två gånger dagligen. En lätt ökning i motorisk aktivitet vid både avvänjningstiden och som vuxna noterades hos hanråttor som fått hög dos, medan några effekter på hondjur inte sågs. Andra utvecklingsparametrar hos dessa avkommor, inklusive fertilitet och reproduktionsutförande, påverkades inte av administrering av maravirok till modern.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### **Tablettkärna**

Mikrokristallin cellulosa  
Kalciumvätefosfat, vattenfritt  
Natriumstärkelseglykolat  
Magnesiumstearat

#### **Filmhölje**

Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E171)  
Makrogol 3350  
Talk  
Sojalecitin  
Indigokarmin-aluminiumlack E132

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

### Celsentri 25 mg filmdragerade tabletter

Polyetenburkar med hög densitet (HDPE) med barnskyddande polypropenlock och värmeförslutning av aluminiumfolie/polyeten, innehållande 120 filmdragerade tabletter.

### Celsentri 75 mg filmdragerade tabletter

Polyetenburkar med hög densitet (HDPE) med barnskyddande polypropenlock och värmeförslutning av aluminiumfolie/polyeten, innehållande 120 filmdragerade tabletter.

### Celsentri 150 mg filmdragerade tabletter

Polyetenburkar med hög densitet (HDPE) med barnskyddande polypropenlock och värmeförslutning av aluminiumfolie/polyeten, innehållande 180 filmdragerade tabletter.

Polyvinylklorid (PVC)-blister med barnskyddande aluminium/polyetentereftalat (PET) förseglande folie, i en kartong innehållande 30, 60, 90 filmdragerade tabletter och multipelförpackningar innehållande 180 (2×90) filmdragerade tabletter.

### Celsentri 300 mg filmdragerade tabletter

Polyetenburkar med hög densitet (HDPE) med barnskyddande polypropenlock och värmeförslutning av aluminiumfolie/polyeten, innehållande 180 filmdragerade tabletter.

Polyvinylklorid (PVC)-blister med barnskyddande aluminium/polyetentereftalat (PET) förseglande folie, i en kartong innehållande 30, 60, 90 filmdragerade tabletter och multipelförpackningar innehållande 180 (2×90) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Nederländerna

## 8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CESENTRI 25 mg filmdragerade tabletter  
EU/1/07/418/011

CESENTRI 75 mg filmdragerade tabletter  
EU/1/07/418/012

CESENTRI 150 mg filmdragerade tabletter  
EU/1/07/418/001 (180 tabletter)  
EU/1/07/418/002 (30 tabletter)  
EU/1/07/418/003 (60 tabletter)  
EU/1/07/418/004 (90 tabletter)

EU/1/07/418/005 (2 x 90 tabletter - flerpack)

CELSENTRI 300 mg filmdragerade tabletter

EU/1/07/418/006 (180 tabletter)

EU/1/07/418/007 (30 tabletter)

EU/1/07/418/008 (60 tabletter)

EU/1/07/418/009 (90 tabletter)

EU/1/07/418/010 (2 x 90 tabletter - flerpack)

## **9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Första godkännandet: 18 september 2007

Förnyat godkännande: 20 juli 2012

## **10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2018-09-28

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida "<http://www.ema.europa.eu/>".