

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

CELSENTRI 25 mg filmuhúðaðar töflur.  
CELSENTRI 75 mg filmuhúðaðar töflur.  
CELSENTRI 150 mg filmuhúðaðar töflur.  
CELSENTRI 300 mg filmuhúðaðar töflur.

## 2. INNIHALDSLÝSING

### CELSENTRI 25 mg filmuhúðaðar töflur.

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 25 mg af maraviroci.  
Hjálparefni með þekkta verkun: hver 25 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 0,14 mg af sojalesítíni.

### CELSENTRI 75 mg filmuhúðaðar töflur.

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af maraviroci.  
Hjálparefni með þekkta verkun: hver 75 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 0,42 mg af sojalesítíni.

### CELSENTRI 150 mg filmuhúðaðar töflur.

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af maraviroci.  
Hjálparefni með þekkta verkun: hver 150 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 0,84 mg af sojalesítíni.

### CELSENTRI 300 mg filmuhúðaðar töflur.

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg af maraviroci.  
Hjálparefni með þekkta verkun: hver 300 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 1,68 mg af sojalesítíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

### CELSENTRI 25 mg filmuhúðaðar töflur.

Bláar, tvíkúptar, sporöskjulaga, filmuhúðaðar töflur, u.þ.b. 4,6 mm x 8,0 mm að stærð og merktar „MVC 25“.

### CELSENTRI 75 mg filmuhúðaðar töflur.

Bláar, tvíkúptar, sporöskjulaga, filmuhúðaðar töflur, u.þ.b. 6,74 mm x 12,2 mm að stærð og merktar „MVC 75“.

### CELSENTRI 150 mg filmuhúðaðar töflur.

Bláar, tvíkúptar, sporöskjulaga, filmuhúðaðar töflur, u.þ.b. 8,56 mm x 15,5 mm að stærð og merktar „MVC 150“.

### CELSENTRI 300 mg filmuhúðaðar töflur.

Bláar, tvíkúptar, sporöskjulaga, filmuhúðaðar töflur, u.þ.b. 10,5 mm x 19,0 mm að stærð og merktar „MVC 300“.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

CELSENTRI er ætlað til notkunar í samsettri meðferð með öðrum retróveirulyfjum hjá meðferðarreyndum fullorðnum, unglíngum og börnum 2 ára og eldri sem eru a.m.k. 10 kg að þyngd sem greinast sýktir af eingöngu CCR5-sæknum HIV-1 (sjá kafla 4.2 og 5.1).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin af lækni með reynslu af meðhöndlun HIV-sýkingar.

#### Skammtar

Áður en byrjað er að taka CELSENTRI verður að staðfesta að eingöngu CCR5-sæknar HIV-1 séu greindar (þ.e. CXCR4 eða tvíþættar/blandaðar sæknar veirur greinist ekki) með því að nota viðurkennda og næma greiningaraðferð og nýlegt blóðsýni. Monogram Trofile-prófið var notað í klínísku rannsóknunum á CELSENTRI (sjá kafla 4.4 og 5.1). Meðferðarsaga og mat á sýnum sem hafa verið geymd geta ekki sagt örugglega til um sækni veirunnar.

Engar upplýsingar liggja fyrir um endurnotkun CELSENTRI hjá sjúklingum sem greinast sýktir af eingöngu CCR5-sæknum HIV-1, en hafa sögu um meðferðarrest með CELSENTRI (eða öðrum CCR5-blokkum) með CXCR4 eða tvíþættar/blandaðar sæknar veirur. Engar upplýsingar liggja fyrir um að skipta úr lyfi í öðrum retróveirulyfjaflokki yfir í CELSENTRI hjá veirufraðilega bældum sjúklingum. Íhuga skal annan meðferðarkost.

#### *Fullorðnir*

Ráðlagður skammtur af CELSENTRI er 150 mg (með öflugum CYP3A hemli með eða án öflugs CYP3A virkja), 300 mg (án öflugs CYP3A hemils eða virkja) eða 600 mg tvisvar á sólarhring (með öflugum CYP3A virkja án öflugs CYP3A hemils) sem ræðst af milliverkunum við samhliða retróveirulyfjameðferð og milliverkunum við önnur lyf (sjá kafla 4.5).

#### *Börn frá 2 ára aldri sem eru a.m.k. 10 kg að þyngd*

Ráðlagður skammtur af CELSENTRI skal byggjast á líkamspyngd og á ekki að vera umfram ráðlagðan skammt fyrir fullorðna. Ef barn getur ekki gleypst CELSENTRI töflu á að ávísa mixtúrunni (20 mg í ml) (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir CELSENTRI mixtúru).

Ráðlagður skammtur af CELSENTRI er mismunandi eftir milliverkunum við samhliða andretróveirumeðferð og önnur lyf. Sjá í kafla 4.5 samsvarandi skammta fyrir fullorðna.

Mörg lyf hafa mikil áhrif á útsetningu fyrir maraviroc vegna lyfjamilliverkana. Áður en skammtur af CELSENTRI er ákveðinn með tilliti til þyngdar, á að skoða töflu 2 í kafla 4.5 til að ákvarða vandlega hver viðeigandi skammtur er fyrir fullorðna. Samsvarandi skammtur fyrir börn er síðan hægt að finna út frá töflu 1 hér á eftir. Ef óvissa er enn til staðar skal leita ráða hjá lyfjafræðingi.
--

**Tafla 1 Ráðlagðir skammtar fyrir börn á aldrinum 2 ára og eldri sem eru a.m.k. 10 kg að þyngd**

Skammtur fyrir fullorðna*	Samhliða lyfjagjöf	Skammtur af CELSENTRI fyrir börn samkvæmt þyngd			
		10 til minna en 20 kg	20 til minna en 30 kg	30 til minna en 40 kg	a.m.k 40 kg
150 mg tvisvar á dag	CELSENTRI ásamt lyfjum sem eru öflugir CYP3A hemlar (með eða án CYP3A virkja)	50 mg tvisvar á dag	75 mg tvisvar á dag	100 mg tvisvar á dag	150 mg tvisvar á dag
300 mg tvisvar á dag	CELSENTRI ásamt lyfjum sem eru ekki öflugir CYP3A hemlar eða öflugir CYP3A virkjar	Gögn til að styðja þessa skammta eru ekki til staðar		300 mg tvisvar á dag	300 mg tvisvar á dag
600 mg tvisvar á dag	CELSENTRI ásamt lyfjum sem eru CYP3A virkjar (án öflugs CYP3A hemils)	Gögn til að styðja þessa skammta eru ekki til staðar og CELSENTRI er ekki ráðlagt handa börnum sem taka samhliða lyf með milliverkun sem hjá fullorðnum myndi þurfa skammtinn 600 mg tvisvar á dag.			

\* Byggt á lyfjamilliverkunum (sjá kafla 4.5)

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Aldraðir*

Takmörkuð reynsla er af notkun hjá sjúklingum >65 ára (sjá kafla 5.2), því skal gæta varúðar við notkun CELSENTRI hjá þessum sjúklingahópi.

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Hjá fullorðnum sjúklingum með kreatínínúthreinsun <80 ml/mín. sem einnig fá öfluga CYP3A4 hemla skal skammtabilið fyrir maraviroc aðlagað í 150 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Dæmi um lyf/meðferðaráætlanir með slíkri öflugri CYP3A4 hamlandi virkni eru:

- rítónavírefldir próteasahemlar (nema típranavír/rítónavír),
- cobicistat,
- ítrakónasól, vorikónazól, klaritrómýcín og telitrómýcín,
- telaprevír og bóceprevír.

Gæta skal varúðar við notkun CELSENTRI hjá fullorðnum sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CLcr <30 ml/mín.) sem fá öfluga CYP3A4-hemla (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Engar upplýsingar liggja fyrir sem ráðleggja sérstaka skammta hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi. Þess vegna á að nota CELSENTRI með varúð hjá þessum hópi.

##### *Skert lifrastarfsemi*

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um fullorðna sjúklinga með skerta lifrastarfsemi og engar upplýsingar liggja fyrir sem ráðleggja sérstaka skammta hjá börnum. Þess vegna skal gæta varúðar við notkun CELSENTRI hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

##### *Börn (börn yngri en 2 ára eða sem eru minna en 10 kg að þyngd)*

Öryggi og verkun CELSENTRI hjá börnum 2 ára eða sem eru minna en 10 kg að þyngd hefur ekki verið staðfest (sjá kafla 5.2). Engin gögn liggja fyrir.

## Lyfjagjöf

Til inntöku.

CELSENTRI má taka með eða án matar.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða fyrir jarðhnetum eða soja eða fyrir einhverju hjálparefnanna talin upp í kafla 6.1.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarráðstafanir við notkun**

#### Lifransjúkdómur:

Öryggi og verkun maravirocs hafa ekki verið sérstaklega rannsökuð hjá sjúklingum með umtalsverða undirliggjandi lifransjúkdóma.

Greint hefur verið frá eiturveknum á lifur og tilfellum lifrabilunar með ofnæmiseinkennum í tengslum við notkun maravirocs. Einnig kom fram aukning á aukaverkunum á lifur af maraviroci í rannsóknum á meðferðarreindum einstaklingum með HIV-sýkingu, þó að ekki hafi verið nein heildaraukning á óeðlilegum niðurstöðum ACTG-gráðu 3/4 lifrarprófa (sjá kafla 4.8). Sjúkdómar í lifur og gallvegum voru sjaldgæfir hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður og voru jafnalgengir hjá meðferðarhópunum. Sjúklingar sem hafa truflanir á lifrarstarfsemi fyrir, þ. á m. langvarandi virka lifrabólgu, geta haft aukna tíðni óeðlilegra niðurstaðna lifrarprófa meðan á samsettri meðferð með retróveirulyfjum stendur og ætti að hafa reglubundið eftirlit með þeim.

Íhuga skal sterklega að hætta notkun maravirocs hjá sjúklingum með einkenni um bráða lifrabólgu, sérstaklega ef grunur leikur á lyfjatengdu ofnæmi, lifrartransamínasar eru hækkaðir ásamt útbrotum eða öðrum almennum einkennum um hugsanlegt ofnæmi (t.d. útbrot með kláða, fjölgun eosínfíkla eða hækkun á IgE).

Rannsóknaniðurstöður hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af lifrabólguveiru B og/eða C eru takmarkaðar (sjá kafla 5.1). Gæta skal varúðar við meðferð þessara sjúklinga. Ef um er að ræða samhliða veiruhamlandi meðferð gegn lifrabólgu B og/eða C ættu læknar að kynna sér upplýsingar um þau lyf.

Takmörkuð reynsla er hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Því skal gæta varúðar við notkun maravirocs hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

#### Alvarleg húð- og ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum þ.m.t. alvarlegum og hugsanlega lífshættulegum tilvikum hjá sjúklingum sem taka maraviroc, í flestum tilvikum við notkun samhliða öðrum lyfjum sem tengjast þessum viðbrögðum. Þessi viðbrögð voru útbrot, hiti og stundum starfstruflanir í líffærum og lifrabilun. Hætta skal strax notkun maraviroc og annarra lyfja sem grunur leikur á að hafi áhrif ef einkenni alvarlegra húð- eða ofnæmisviðbragða koma fram. Hafa skal eftirlit með klínísku ástandi og viðeigandi blóðefnafræði og hefja viðeigandi einkennabundna meðferð.

#### Öryggi með tilliti til hjarta- og æðakerfis:

Takmarkaðar rannsóknarniðurstöður liggja fyrir um notkun maravirocs hjá sjúklingum með alvarlega hjarta- og æðasjúkdóma, því skal gæta sérstakrar varúðar þegar þessir sjúklingar fá meðferð með maraviroci. Í lykilarannsóknunum hjá meðferðarreindum einstaklingum voru tilfelli vegna kransæðasæðasjúkdóma algengari hjá þeim sem fengu meðferð með maraviroci en hjá þeim sem fengu lyfleysu (11 á hver 609 sjúklingaár samanborið við 0 á hver 111 sjúklingaár í eftirfylgni). Hjá

sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður komu slík tilfelli fram við álíka lága tíðni með maraviroci og samanburðarlyfinu (efavírenz).

### Réttstöðuþrýstingsfall

Í rannsóknum á heilbrigðum sjálfboðaliðum, þar sem maraviroc var gefið í stærri skömmtum en ráðlagðir eru, var greint frá tíðari tilfellum réttstöðuþrýstingsfalls með einkennum en þegar gefin var lyfleysa. Gæta skal varúðar við notkun maravirocs hjá sjúklingum sem samtímis nota lyf sem vitað er að lækka blóðþrýsting. Einnig skal gæta varúðar við notkun maravirocs hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi, með áhættuþætti er tengjast réttstöðuþrýstingsfalli eða sögu um slíkt. Sjúklingar sem einnig hafa hjarta- og æðasjúkdóma fyrir geta verið í aukinni hættu gagnvart aukaverkunum í hjarta- og æðakerfi af völdum réttstöðuþrýstingsfalls.

### Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi sem fá meðferð með öflugum CYP3A-hemlum eða eflum (boosted) próteasahemlum og maraviroci er aukin hættu á réttstöðuþrýstingsfalli. Hættan er til komin vegna mögulegrar aukningar á hámarksþéttni maravirocs þegar maraviroc er gefið þessum sjúklingum samtímis öflugum CYP3A-hemlum eða eflum próteasahemlum.

### Ónæmisendurvirkjunarheilkenni

Hjá HIV-sýktum sjúklingum sem eru með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar retróveirulyfjameðferðar getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýkingum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir upphaf samsettrar retróveirulyfjameðferðar. Sjónubólga vegna cytómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mycóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jiroveci* (áður þekkt sem *Pneumocystis carinii*) eru dæmi um slíkar sýkingar. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar nauðsynlegt reynist. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (eins og Graves sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun. Hins vegar er breytilegt hvenær það gerist og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar.

### Leitni

Aðeins má nota maraviroc þegar eingöngu CCR5-sæknar HIV-1 eru greindar (þ.e. CXCR4-sæknar veirur eða veirur með tvíþætta/blandaða sækni greinast ekki), samkvæmt niðurstöðum fengnum með viðurkenndum og næmum greiningaraðferðum (sjá kafla 4.1, 4.2 og 5.1). Monogram Trofile-prófið var notað í klínísku rannsóknunum á maraviroci. Meðferðarsaga og mat á sýnum sem hafa verið geymd geta ekki sagt örugglega til um sækni veirunnar.

Breytingar á sækni veirunnar eiga sér stað með tímanum hjá HIV-1-sýktum sjúklingum. Því þarf að hefja meðferð skömmu eftir að próf á sækni hefur farið fram.

Sýnt hefur verið fram á að undirliggjandi ónæmi fyrir öðrum flokkum retróveirulyfja er svipað hjá áður óþekktum CXCR4-sæknum veirum sem eru í minnihluta, eins og ónæmið sem finnst hjá CCR5-sæknu veirunni.

Ekki er mælt með notkun maravirocs fyrir sjúklinga sem ekki hafa fengið meðferð áður, byggt á niðurstöðum klínískrar rannsóknar hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 5.1).

### Skammtaaðlögun

Læknar skulu tryggja viðeigandi skammtaaðlögun fyrir maraviroc þegar maraviroc er gefið samtímis öflugum CYP3A4-hemlum og/eða virkjum þar sem þéttni maravirocs og meðferðarverkun lyfsins

getur orðið fyrir áhrifum (sjá kafla 4.2 og 4.5). Vinsamlegast leitið einnig upplýsinga í viðeigandi samantekt á eiginleikum lyfs þeirra retróveirulyfja sem notuð eru í samsettri meðferð.

### Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin vera fjölbætt (þ.m.t. notkun barkstera, neysla áfengis, alvarleg ónæmisbæling, hærri þyngdarstuðull), hefur verið greint frá tilfellum beindreps, einkum hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða langtíma útsetningu fyrir samsettri retróveirulyfjameðferð (CART). Sjúklingum skal ráðlagt að leita ráða hjá lækni ef þeir finna fyrir liðverkjum og sársauka, stirðleika í liðum eða erfiðleikum við hreyfingu.

### Hugsanleg verkun á ónæmiskerfi

CCR5-blokkar geta hugsanlega veikt ónæmissvörun við ákveðnum sýkingum. Þetta skal hafa í huga þegar gefin er meðferð við sýkingum, svo sem virkum berklum og ífarandi sveppasýkingum. Í lykilrannsóknunum var tíðni skilgreindra alnæmistengdra sýkinga svipuð hjá hópnum sem fékk maraviroc og lyfleysuhópnum.

### Hjálparefni

CELSENTRI inniheldur sojalesitín. Ef sjúklingur er með ofnæmi fyrir jarðhnetum eða soja skal ekki nota CELSENTRI.

CELSENTRI inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Maraviroc umbrotar fyrir tilstilli sýtokrómi P450 CYP3A4 og CYP3A5. Þegar maraviroc er gefið samtímis lyfjum sem virkja CYP3A4 getur þéttni maravirocs og meðferðarverkun þess minnkað. Þegar maraviroc er gefið samtímis lyfjum sem hamlar CYP3A4 getur þéttni maravirocs í plasma aukist. Skammtaaðlögun maravirocs er ráðlögð þegar maraviroc er gefið samtímis öflugum CYP3A4-hemlum og/eða örvum. Frekari upplýsingar um lyf gefin samtímis er að finna hér fyrir neðan (sjá töflu 2).

Maraviroc er hvarfefni flutningspróteinanna P-glykópróteins og OATP1B1 en áhrif þessara flutningspróteina á útsetningu fyrir maraviroci eru ekki þekkt.

Samkvæmt *in vitro* og klínískum upplýsingum eru litlar líkur á að maraviroc hafi áhrif á lyfjahvörf lyfja sem gefin eru samhliða. *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að maraviroc hamlar ekki OATP1B1, MRP2 eða helstu P450-ensímum við klínískt viðeigandi þéttni (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4). Maraviroc hafði engin áhrif sem skiptu máli klínískt, á lyfjahvörf midazólams, etinýlöstradíóls sem er getnaðarvarnarlyf til inntöku og levonorgestrels, eða hlutfall 6β-hýdroxýkortisóls/kortisóls í þvagi, sem bendir hvorki til hömlunar né örvunar CYP3A4 *in vivo*. Við aukna útsetningu fyrir maraviroci er ekki hægt að útiloka mögulega hömlun á CYP2D6.

Úthreinsun um nýru er u.þ.b. 23% af heildarúthreinsun maravirocs þegar það er gefið án CYP3A4-hemla. *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að maraviroc hamlar ekki aðalendurupptökuferjum í nýrum við klíníska þéttni (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 og OCTN2). Auk þess hafði gjöf maravirocs samhliða tenofovíri (hvarfefni fyrir brotthvarf um nýru) og co-trimoxazóli (inniheldur trimetoprim, sem er flutningshemill nýrnakátjóna) engin áhrif á lyfjahvörf maravirocs. Þegar maraviroc var gefið samtímis lamivúdíni/zidóvúdíni kom auk þess í ljós að maraviroc hafði engin áhrif á lyfjahvörf lamivúdíns (úthreinsun einkum um nýru) eða zidóvúdíns (umbrotar ekki fyrir tilstilli P450 og úthreinsun ekki um nýru). Maraviroc hamlar P-glykóprótein *in vitro* (IC<sub>50</sub> er 183 µM). Hins vegar hefur maraviroc ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf digoxíns *in vivo*. Ekki er hægt að útiloka að maraviroc geti aukið útsetningu fyrir dabigatrani etexílati, sem er hvarfefni P-glykópróteins.

**Tafla 2. Milliverkanir og skammtaráðleggingar fyrir fullorðna<sup>a</sup> við samtímis gjöf annarra lyfja**

Lyf, raðað eftir verkunarsviði (CELSENTRI skammtur notaður í rannsókninni)	Áhrif á blóðþéttni lyfsins Miðhlutfallabreyting ef annað er ekki tekið fram	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf hjá fullorðnum
<b>SÝKLALYF</b>		
<b>Retróveirulyf</b>		
<b>Lyfjahvarfaörvar</b>		
Cobicistat	Milliverkun ekki rannsökuð.  Cobicistat er öflugur CYP3A4 hemill	Minnka skal skammt af CELSENTRI niður í 150 mg tvisvar á sólarhring, við samtímisgjöf meðferðaráætlunar sem inniheldur cobicistat.
<b>Núkleósíða-/núkleótíðabakritahemlar (NRTI)</b>		
Lamivúdín 150 mg tvisvar á sólarhring (maraviroc 300 mg tvisvar á sólarhring)	Lamivúdín AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,13 Lamivúdín C <sub>max</sub> : ↔ 1,16 Maravirocþéttni ekki mæld, engra áhrifa að vænta.	Engin marktæk milliverkun kom fram/ekki gert ráð fyrir milliverkun. CELSENTRI 300 mg tvisvar á sólarhring og núkleósíðabakritahemla má gefa samtímis án skammtaaðlögunar.
Tenófóvír 300 mg einu sinni á sólarhring (maraviroc 300 mg tvisvar á sólarhring)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,03 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↔ 1,03 Tenófóvírþéttni ekki mæld, engra áhrifa að vænta.	
Zídóvúdín 300 mg tvisvar á sólarhring (maraviroc 300 mg tvisvar á sólarhring)	Zídóvúdín AUC <sub>12</sub> : ↔ 0,98 Zídóvúdín C <sub>max</sub> : ↔ 0,92 Maravirocþéttni ekki mæld, engra áhrifa að vænta.	
<b>Samrunahemlar</b>		
Elvitegravír/rítónavír 150/100 mg einu sinni á sólarhring (maraviroc 150 mg tvisvar á sólarhring)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,86 (2,33-3,51) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,15 (1,71-2,69) Maraviroc C <sub>12</sub> : ↑ 4,23 (3,47-5,16)  Elvitegravír AUC <sub>24</sub> : ↔ 1,07 (0,96-1,18) Elvitegravír C <sub>max</sub> : ↔ 1,01 (0,89-1,15) Elvitegravír C <sub>24</sub> : ↔ 1,09 (0,95-1,26)	Elvitegravír eitt sér er aðeins ætlað til notkunar ásamt ákveðnum rítónavírefldum próteasahemlum.  Ekki er búist við því að elvitegravír sem slíkt hafi áhrif á útsetningu fyrir maraviroc að marki sem hafi klíniska þýðingu og áhrifin sem komu fram eru talin vera af völdum rítónavírs.  Skammtinn af CELSENTRI ætti því að aðlaga samkvæmt ráðleggingum fyrir samhliða notkun þeirrar samsetningar af próteasahemli/rítónavíri sem á við (sjá próteasahemlar).



Raltegravír 400 mg tvisvar á sólarhring (maraviroc 300 mg tvisvar á sólarhring)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,86 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,79  Raltegravír AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,63 Raltegravír C <sub>max</sub> : ↓ 0,67 Raltegravír C <sub>12</sub> : ↓ 0,72	Engin klínískt marktæk milliverkun kom fram. CELSENTRI 300 mg tvisvar á sólarhring og raltegravír má gefa samtímis án skammtaaðlögunar.
<b>Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTI)</b>		
Efavírenz 600 mg einu sinni á sólarhring (maraviroc 100 mg tvisvar á sólarhring)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,55 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,49 Efavírenzþéttni ekki mæld, engra áhrifa að vænta.	CELSENTRI skammt ætti að auka í 600 mg tvisvar á sólarhring þegar það er gefið samtímis efavírenzi án öflugs CYP3A4- hemils. Um samsetta meðferð með efavírenzi + próteasahemlum, sjá sérstakar ráðleggingar hér á eftir.
Etravírín 200 mg tvisvar á sólarhring (maraviroc 300 mg tvisvar á sólarhring)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,47 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,40  Etravirine AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,06 Etravirine C <sub>max</sub> : ↔ 1,05 Etravirine C <sub>12</sub> : ↔ 1,08	Etravírín er aðeins samþykkt til notkunar með efldum próteasahemlum. Um samsetta meðferð með etravíríni + próteasahemlum, sjá hér á eftir.
Nevírapín 200 mg tvisvar á sólarhring (maraviroc 300 mg stakur skammtur)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ borið saman við fyrri viðmið Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ borið saman við fyrri viðmið Nevírapínþéttni ekki mæld, engra áhrifa að vænta.	Samanburður við útsetningu í fyrri viðmiðum benda til að gefa megi CELSENTRI 300 mg tvisvar á sólarhring samtímis nevírapíni án skammtaaðlögunar.
<b>Próteasahemlar (PI)</b>		
Atazanavír 400 mg einu sinni á sólarhring (maraviroc 300 mg tvisvar á sólarhring)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> ↑ 3,57 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,09 Atazanavír þéttni ekki mæld, engra áhrifa að vænta.	CELSENTRI skammtinn skal minnka í 150 mg tvisvar á sólarhring þegar það er gefið samtímis próteasahemli; nema í samsettri meðferð með tipranavíri/rítónavíri en þá á CELSENTRI skammturinn að vera 300 mg tvisvar á sólarhring.
Atazanavír/rítónavír 300 mg/100 mg einu sinni á sólarhring (maraviroc 300 mg tvisvar á sólarhring)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> ↑ 4,88 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,67 Þéttni atazanavírs/rítónavíra ekki mæld, engra áhrifa að vænta.	
Lópínavír/rítónavír 400 mg/100 mg tvisvar á sólarhring (maraviroc 300 mg tvisvar á sólarhring)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> ↑ 3,95 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 1,97 Þéttni lópínavírs/rítónavírs ekki mæld, engra áhrifa að vænta	
Sakvínavír/rítónavír 1000 mg/100 mg tvisvar á sólarhring (maraviroc 100 mg tvisvar á sólarhring)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> ↑ 9,77 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 4,78 Þéttni sakvínavírs/rítónavírs ekki mæld, engra áhrifa að vænta.	
Darunavír/rítónavír 600 mg/100 mg tvisvar á sólarhring (maraviroc 150 mg tvisvar á sólarhring)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> ↑ 4,05 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,29 Þéttni darunavírs/rítónavírs var í samræmi við eldri rannsóknaniðurstöður.	

Nelfínavír	Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir varðandi samtímis gjöf með nelfínavíri. Nelfínavír er öflugur CYP3A4-hemill og gera má ráð fyrir að hann auki þéttni maravírocs.	
Indínavír	Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir varðandi samtímis gjöf með indínavíri. Indínavír er öflugur CYP3A4-hemill. Greining á lyfjahvörfum hópa í III. stigs rannsóknum bendir til þess að viðeigandi útsetning fyrir maravíroci fáiast ef maravírocskammtur er minnkaður við gjöf samtímis indínavíri.	
Tipranavír/rítónavír 500 mg/200 mg tvisvar á sólarhring (maravírocs 150 mg tvisvar á sólarhring)	Maravírocs AUC <sub>12</sub> ↔ 1,02 Maravírocs C <sub>max</sub> : ↔ 0,86 Þéttni tipranavírs/rítónavírs var í samræmi við eldri rannsóknaniðurstöður.	
Fosamprenavír/rítónavír 700 mg/100 mg tvisvar á sólarhring (maravírocs 300 mg tvisvar á sólarhring)	Maravírocs AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,49 Maravírocs C <sub>max</sub> : ↑ 1,52 Maravírocs C <sub>12</sub> : ↑ 4,74  Amprenavír AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,65 Amprenavír C <sub>max</sub> : ↓ 0,66 Amprenavír C <sub>12</sub> : ↓ 0,64  Rítónavír AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,66 Rítónavír C <sub>max</sub> : ↓ 0,61 Rítónavír C <sub>12</sub> : ↔ 0,86	Samtímisnotkun er ekki ráðlögð. Verulegar lækkanir á C <sub>min</sub> fyrir amprenavír geta valdið veirufræðilegum bresti (virological failure) hjá sjúklingum
<b><i>Bakritahemlar sem ekki eru nukleósíð (NNRTI) + próteasahemlar (PI)</i></b>		
Efavírenz 600 mg einu sinni á sólarhring + lópínavír/rítónavír 400mg/100 mg tvisvar á sólarhring (maravírocs 300 mg tvisvar á sólarhring)	Maravírocs AUC <sub>12</sub> : ↑ 2.53 Maravírocs C <sub>max</sub> : ↑ 1.25 Þéttni efavírenz, lópínavírs/rítónavírs ekki mæld, engra áhrifa að vænta.	CELSENTRI skammtinn skal minnka í 150 mg tvisvar á sólarhring þegar gefið samtímis efavírenzi og próteasahemli (að undanskildu típranavíri/rítónavíri þar sem skammturinn skal vera 600 mg tvisvar á sólarhring).
Efavírenz 600 mg einu sinni á sólarhring + sakvínavír/rítónavír 1000 mg/100 mg tvisvar á sólarhring (maravírocs 100 mg tvisvar á sólarhring)	Maravírocs AUC <sub>12</sub> : ↑ 5,00 Maravírocs C <sub>max</sub> : ↑ 2,26 Þéttni efavírenz, sakvínavírs/rítónavírs ekki mæld, engra áhrifa að vænta.	Samhliða notkun CELSENTRI og fosamprenavírs/rítónavírs er ekki ráðlögð.
Efavírenz og atazanavír/rítónavír eða darunavír/rítónavír.	Ekki rannsakað. Byggt á umfangi hömlunar atazanavírs/rítónavírs eða darunavírs/rítónavírs í fjarveru efavírenz, má búast við aukinni útsetningu.	

Etravírín og darunavír/rítónavír (maraviroc 150 mg tvisvar á sólarhring)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 3,10 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 1,77  Etravírín AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,00 Etravírín C <sub>max</sub> : ↔ 1,08 Etravírín C <sub>12</sub> : ↓ 0,81  Darunavír AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,86 Darunavír C <sub>max</sub> : ↔ 0,96 Darunavír C <sub>12</sub> : ↓ 0,77  Rítónavír AUC <sub>12</sub> : ↔ 0,93 Rítónavír C <sub>max</sub> : ↔ 1,02 Rítónavír C <sub>12</sub> : ↓ 0,74	CELSENTRI skammtinn skal minnka í 150 mg tvisvar á sólarhring þegar gefið samhliða etravíríni og próteasahemli  Samhliða notkun CELSENTRI og fosamprenavírs/rítónavírs er ekki ráðlögð.
Etravírín og lópínavír/rítónavír, sakvínavír/rítónavír eða atazanavír/rítónavír	Ekki rannsakað. Byggt á umfangi hömlunar lópínavírs/rítónavírs, sakvínavír/rítónavír eða atazanavír/rítónavír í fjarveru etravíríns, má búast við aukinni útsetningu.	
<b>SÝKLALYF</b>		
Súlfametoxasól/trímetóprím 800 mg/160 mg tvisvar á sólarhring (maraviroc 300 mg tvisvar á sólarhring)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,11 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↔ 1,19 Þéttni súlfametoxasóls/trímetópríms ekki mæld, engra áhrifa að vænta.	CELSENTRI 300 mg tvisvar á sólarhring og súlfametoxasól/trímetóprím má gefa samtímis án skammtaaðlögunar.
Rífampisín 600 mg einu sinni á sólarhring (maraviroc 100 mg tvisvar á sólarhring)	Maraviroc AUC: ↓ 0,37 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,34 Rífampisínþéttni ekki mæld, engra áhrifa að vænta.	CELSENTRI skammtinn skal auka í 600 mg tvisvar á sólarhring þegar gefið samtímis rífampisíni án öflugis CYP3A4-hemlis. Þessi skammtaaðlögun hefur ekki verið rannsökuð hjá HIV-sjúklingum. Sjá einnig kafla 4.4.
Rífampisín + efavírenz	Samsetning tveggja virkja hefur ekki verið rannsökuð. Hætta getur verið á ófullnægjandi þéttni með hættu á missi á veirufræðilegri svörun og myndunar viðnáms.	Samhliða notkun CELSENTRI og rífampicíns + efavírenz er ekki ráðlögð.
Rífabútín + PI	Ekki rannsakað. Rífabútín er talið vera veikari hemill en rífampisín. Þegar rífabútín er gefið samtímis próteasahemli sem eru öflugir CYP3A4-hemlar má búast við hreinum hömlunaráhrifum á maraviroc.	CELSENTRI skammtinn skal minnka í 150 mg tvisvar á sólarhring þegar gefið samhliða rífabútíni og próteasahemli (að undanskildu tipranavíri/rítónavíri þar sem skammturinn skal vera 300 mg tvisvar á sólarhring). Sjá einnig kafla 4.4.  Samhliða notkun CELSENTRI og fosamprenavírs/rítónavírs er ekki ráðlögð.
Claritrómýcín, Telitrómýcín	Ekki rannsakað, en bæði lyfin eru öflugir CYP3A4-hemlar og búast mætti við að þau myndu auka maraviroc þéttni.	CELSENTRI skammtinn skal minnka í 150 mg tvisvar á sólarhring þegar gefið samtímis claritrómýcín og telitrómýcín.
<b>KRAMPALEYSANDI LYF</b>		

Carbamazepin Fenobarbital Fenytoin	Ekki rannsakað, en þessi lyf eru öflugir CYP3A4-virkjar og búast mætti við að þau myndu minnka maraviroc þéttni.	CELSENTRI skammtinn skal auka í 600 mg tvisvar á sólarhring þegar gefið samtímis carbamazepini, fenobarbitali eða fenytoini án öflugs CYP3A4-hemlis.
<b>SVEPPALYF</b>		
Ketókónazól 400 mg einu sinni á sólarhring (maraviroc 100 mg tvisvar á sólarhring)	Maraviroc AUC <sub>tau</sub> : ↑ 5,00 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 3,38 Ketókónazólþéttni ekki mæld, engra áhrifa að vænta.	CELSENTRI skammtinn skal minnka í 150 mg tvisvar á sólarhring þegar gefið samtímis ketókónazóli.
Ítrakónazól	Ekki rannsakað. Ítrakónazól er öflugur CYP3A4-hemill og búast mætti við að það myndi auka útsetningu fyrir maraviroci.	CELSENTRI skammtinn skal minnka í 150 mg tvisvar á sólarhring þegar gefið samtímis ítrakónazóli.
Flúkónazól	Flúkónazól er talið vera miðlungsöflugur CYP3A4-hemill. Greining á lyfjahvörfum hópa í rannsóknum bendir til þess að skammaaðlögunar sé ekki þörf.	CELSENTRI 300 mg tvisvar á sólarhring skal gefa með varúð þegar það er gefið samtímis flúkónazóli.
<b>VEIRULYF</b>		
<b>Anti-HBV</b>		
Pegýleruð interferón	Pegýleruð interferón hafa ekki verið rannsökuð, engrar milliverkunar er að vænta.	CELSENTRI 300 mg tvisvar á sólarhring og pegýlerað interferón má gefa samtímis án skammtaaðlögunar.
<b>Anti-HCV</b>		
Ríbavírín	Ríbavírín hafa ekki verið rannsökuð, engrar milliverkunar er að vænta.	CELSENTRI 300 mg tvisvar á sólarhring og ríbavírín má gefa samtímis án skammtaaðlögunar.
<b>LYFJAMISNOTKUN</b>		
Metadón	Ekki rannsakað, engrar milliverkunar að vænta.	CELSENTRI 300 mg tvisvar á sólarhring og metadón má gefa samtímis án skammtaaðlögunar.
Búprenorfín	Ekki rannsakað, engrar milliverkunar að vænta.	CELSENTRI 300 mg tvisvar á sólarhring og búprenorfín má gefa samtímis án skammtaaðlögunar.
<b>FITULÆKKANDILYF</b>		
Statín	Ekki rannsakað, engrar milliverkunar að vænta.	CELSENTRI 300 mg tvisvar á sólarhring og statín má gefa samtímis án skammtaaðlögunar.
<b>LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUFLUNUM</b>		
Digoxín 0,25 mg Stakur skammtur (maraviroc 300 mg tvisvar á sólarhring)	Digoxín. AUC <sub>t</sub> : ↔ 1,00 Digoxín. C <sub>max</sub> : ↔ 1,04 Maravirocþéttni ekki mæld, engrar milliverkunar að vænta.	CELSENTRI 300 mg tvisvar á sólarhring og digoxín má gefa samtímis án skammtaaðlögunar.  Ekki er búið að rannsaka áhrif maravirocs á digoxín við skammtinn 600 mg tvisvar á dag.
<b>GETNAÐARVARNAR- LYF TIL INNTÖKU</b>		
Etinýlestradíól 30 µg einu sinni á sólarhring (maraviroc 100 mg tvisvar á sólarhring)	Etinýlestradíól. AUC <sub>t</sub> : ↔ 1,00 Etinýlestradíól. C <sub>max</sub> : ↔ 0,99 Maravirocþéttni ekki mæld, engrar milliverkunar að vænta.	CELSENTRI 300 mg tvisvar á sólarhring og etinýlestradíól má gefa samtímis án skammtaaðlögunar.
Levónorgestrel 150 µg einu sinni á sólarhring	Levónorgestrel. AUC <sub>12</sub> : ↔ 0,98 Levónorgestrel. C <sub>max</sub> : ↔ 1,01	CELSENTRI 300 mg tvisvar á sólarhring og levónorgestrel má

(maraviroc 100 mg tvisvar á sólarhring)	Maravírocþéttni ekki mæld, engrar milliverkunar að vænta.	gefa samtímis án skammtaaðlögunar.
<b>RÓANDILYF</b>		
<b>Benzódiazepín</b>		
Mídazólám 7,5 mg stakur skammtur (maraviroc 300 mg tvisvar á sólarhring)	Mídazólám. AUC: ↔ 1,18 Mídazólám. C <sub>max</sub> : ↔ 1,21 Maravírocþéttni ekki mæld, engrar milliverkunar að vænta.	CELSENTRI 300 mg tvisvar á sólarhring og mídazólám má gefa samtímis án skammtaaðlögunar.
<b>JURTALYF</b>		
<b>Jóhannesarjurt (Hypericum perforatum)</b>	Gert er ráð fyrir að samtímis gjöf jóhannesarjurtar og maravíroc dragi verulega úr þéttni maravíroc sem gæti valdið ófullnægjandi þéttni og leitt til minnkunar á veirufræðilegri svörun og hugsanlega ónæmis fyrir maravíroci.	Samhliða notkun maravíroc og jóhannesarjurtar eða vara sem innihalda jóhannesarjurt, er ekki ráðlögð.

<sup>a</sup> Sjá í töflu 1 ráðleggingar um maravíroc skammta fyrir börn þegar það er gefið samhliða annarri andretróveirumeðferð og öðrum lyfjum.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

##### Meðganga

Takmörkuð gögn liggja fyrir um notkun maravíroc á meðgöngu. Áhrif maravíroc á meðgöngu hjá mönnum eru ekki þekkt. Rannsóknir á dýrum sýndu eiturverkanir á æxlun við mikla útsetningu. Lyfjafræðileg virkni í upphafi (CCR5-viðtakasækni) var takmörkuð hjá þeim tegundum sem voru rannsakaðar (sjá kafla 5.3). Maravíroc á aðeins að nota á meðgöngu ef væntanlegur ávinningur af meðferð vegur þyngra en möguleg áhætta fyrir fóstur.

##### Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort maravíroc skilst út í brjóstamjólki hjá mönnum. Eiturefnafræðileg gögn hjá dýrum hafa sýnt umfangsmikinn útskilnað maravíroc í mjólk. Lyfjafræðileg virkni í upphafi (CCR5-viðtakasækni) var takmörkuð hjá þeim tegundum sem voru rannsakaðar (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn.

Mælt er með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti til að forðast að bera HIV-smit áfram.

##### Frjósemi

Ekki liggja fyrir nein gögn um áhrif maravíroc á frjósemi manna. Í rottum hafa engin áhrif komið fram á frjósemi karl- eða kvendýra (sjá kafla 5.3).

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Maravíroc gæti haft væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa skal sjúklinga um að greint hefur verið frá sundli meðan á meðferð með maravíroci stendur. Hafa þarf klínískt ástand sjúklingsins og aukaverkanir af völdum maravíroc í huga þegar verið er að íhuga hæfni sjúklingsins til aksturs, hjólreiða eða stjórnunar véla.

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á öryggisupplýsingum

#### *Fullorðnir*

Mat á meðferðartengdum aukaverkunum er byggt á sameiginlegum rannsóknaniðurstöðum úr tveimur II.b/III. stigs rannsóknum hjá fullorðnum meðferðarreindum sjúklingum (MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2) og einni rannsókn hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður (MERIT) og eru sýktir með CCR5-sæknunum HIV-1 (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í II.b/III. stigs rannsóknunum voru ógleði, niðurgangur, þreyta og höfuðverkur. Þessar aukaverkanir voru algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ).

#### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar eru skráðar eftir flokkun eftir líffærum og tíðni. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðnin er skilgreind sem mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Aukaverkanir og óeðlilegar rannsóknaniðurstöður sem fara hér á eftir eru ekki aðlagðar að útsetningu fyrir lyfinu.

#### **Tafla 3. Aukaverkanir sem sást í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu**

<b><u>Flokkun eftir líffærum</u></b>	<b><u>Aukaverkun</u></b>	<b><u>Tíðni</u></b>
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Lungnabólga, candidasveppasýking í vélinda	sjaldgæfar
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	Krabbamein í gallrás, stóreitolfrumuæxli (dreift, ekki Hodgkinssjúkdómur), Hodgkinssjúkdómur, meinvörp í beini, meinvörp í lifur, meinvörp í lífhimnu, krabbamein í nefkoki, krabbamein í vélinda	mjög sjaldgæfar
Blóð og eitlar	Blóðleysi	algengar
	Blóðfrumnafæð, kyningafæð	mjög sjaldgæfar
Efnaskipti og næring	Lystarleysi	algengar
Geðræn vandamál	Þunglyndi, svefnleysi	algengar
Taugakerfi	Flog og flogaköst	sjaldgæfar
Hjarta	Hjartaöng	mjög sjaldgæfar
Æðar	Réttstöðuþrýstingsfall (sjá kafla 4.4)	sjaldgæfar
Meltingarfæri	Kviðverkur, uppþemba, ógleði	algengar
Lifur og gall*	Aukning á alanínamínótransferasa, aukning á aspartatamínótransferasa	algengar
	Aukning á bílírúbíni í blóði, aukning á gammaglútamíntransferasa	sjaldgæfar
	Eitrunarlifrabólga, lifrabilun, skorpulifur, aukning á alkalískum fosfatasa í blóði	mjög sjaldgæfar
	Lifrabilun með ofnæmiseinkennum	koma örsjaldan fyrir

Húð og undirhúð*	Útbrot	algengar
	Stevens-Johnson-heilkenni / eitrunardrep í húðþekju	mjög sjaldgæfar / tíðni ekki þekkt
Stoðkerfi og stoðvefur	Vöðvabólga, aukning á kreatínfosfókínasa í blóði	sjaldgæfar
	Vöðvavisnun	mjög sjaldgæfar
Nýru	Nýrnabilun, próteinnmiga	sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Máttleysi	algengar

### Lýsingar á völdum aukaverkunum

Greint hefur verið frá seinkuðum ofnæmisviðbrögðum, yfirleitt innan 2-6 vikna frá upphafi meðferðar, þ.m.t. útbrot, hiti, eósíníklafjöld og lifrarviðbrögð (sjá einnig kafla 4.4). Viðbrögð í húð og lifur geta komið fram sem stök tilvik eða samhliða.

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlega ónæmisbælingu við upphaf samsettrar retróveirulyfjameðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) geta komið fram bólguviðbrögð við einkennalausum tækifærissýkingum eða eftirstöðvum eftir tækifærissýkingu. Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsöfnæmissjúkdóma (eins og Graves sjúkdóm og sjálfsöfnæmis lifrabólgu). Hins vegar er breytilegt hvenær þeir koma fram og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá tilfellum af beindrepi, sérstaklega hjá sjúklingum með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða langtímaútsetningu fyrir samsettri retróveirulyfjameðferð (CART). Tíðni þessa er óþekkt (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá tilvikum um yfirlið af völdum réttstöðuþrýstingsfalls.

### Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

Tafla 4 sýnir tíðnina  $\geq 1\%$  á frávikum af gráðu 3-4 (ACTG-skilmerki) byggt á hámarksbreytingu á rannsóknaniðurstöðum án tillits til upphafsgilda.

**Tafla 4: Tíðni  $\geq 1\%$  á frávikum af gráðu 3-4 (ACTG-skilmerki) byggt á hámarksbreytingu á rannsóknaniðurstöðum án tillits til upphafsgilda rannsókna MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2 (sameiginleg greining, að 48 viku)**

Rannsókn	Mörk	Maraviroc 300 mg tvisvar á sólarhring + besta grunnmeðferð N =421* (%)	Lyfleysa + besta grunnmeðferð N =207* (%)
Lifur og gall			
Aspartatamínótransferasi	>5,0x ULN	4,8	2,9
Alanínamínótransferasi	>5,0x ULN	2,6	3,4
Heildarbilrúbín	>5,0x ULN	5,5	5,3
Meltingarfæri			
Amýlasi	>2,0x ULN	5,7	5,8
Lípasi	>2,0x ULN	4,9	6,3
Blóð og eitlar			
Heildarfjöldi daufkyrninga	<750/mm <sup>3</sup>	4,3	1,9

ULN: Upper Limit of Normal: eðlileg efri mörk.

\* Hundraðshlutfall byggt á heildarfjölda sjúklinga sem metnir voru fyrir hverja rannsókn.

MOTIVATE rannsóknirnar voru framlengdar fram yfir 96 vikur, með eftirfylgnitímabili (observational phase) framlengt að 5 árum, til að meta langtímaöryggi maravirocs. Langtímaöryggi/valdir endapunktur voru m.a. dauðsföll, skilgreind alnæmistilvik, lifrabílu, hjartadrep/blóðþurrð í hjarta, illkynja sjúkdómar, rákvöðvalýsa og aðrir alvarlegir smitsjúkdómar við meðferð með maraviroci. Tíðni þessara völdu endapunkta hjá einstaklingum í meðferð með maraviroci á þessu eftirfylgnitímabili var sambærileg við tíðni sem kom fram á öðrum tímapiunktum rannsóknarinnar.

Hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður var tíðni óeðlilegra rannsóknarniðurstaðna af 3. og 4. gráðu, miðað við ACTG-skilmerki, svipuð hjá þeim sem fengu maraviroc og hjá þeim sem fengu efavirenz.

## Börn

Upplýsingar um aukaverkanir hjá börnum byggja á 48 vikna öryggisupplýsingum úr rannsókn A4001031 sem í tóku þátt103 HIV-1 sýktir, meðferðarreyndir sjúklingar á aldrinum 2 til <18 ára sem fengu maraviroc tvisvar sinnum á dag með bestu grunnmeðferð. Í heildina voru öryggisupplýsingar fyrir börn svipaðar og sáust í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

### Einkenni

Stærsti skammtur gefinn í klínískum rannsóknum var 1200 mg. Réttstöðuþrýstingsfall var sú aukaverkun sem takmarkaði skammtastærð.

Lenging QT-bils kom fram hjá hundum og öpum við plasmabéttni sem var sex og tólf sinnum meiri, hjá hvorum fyrir sig, en áætlað er hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt, 300 mg tvisvar á sólarhring. Hins vegar kom engin klínískt marktæk lenging á QT-bili fram í III. stigs klínískum rannsóknum þar sem gefinn var ráðlagður skammtur af maraviroci eða í sérstakri lyfjahvarfarannsókn til að meta hugsanleg áhrif maravirocs á lengingu QT-bils, samanborið við lyfleysu + bestu grunnmeðferð.

### Meðferð

Ekkert sértækt móteitur er til við ofskömmun maravirocs. Meðferð við ofskömmun ætti að felast í almennri stuðningsmeðferð, þ.m.t. að halda sjúklingi í láréttri stöðu (supine position), nákvæmt mat á lífsmörkum sjúklings, blóðþrýstingi og hjartalínuriti.

Ef með þarf, ætti að fjarlægja ófrásogað virkt maraviroc með uppköstum eða magaskolun. Einnig má gefa lyfjakol til að aðstoða við brotnám ófrásogaðs virks efnis. Þar sem maraviroc binst próteini í meðallagi mikið, getur himnuskilun verið gagnleg við brotnám lyfsins. Frekari meðferð skal vera samkvæmt ráðleggingum frá eitrunarmiðstöð í hverju landi fyrir sig, þar sem hún er til staðar.



## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veiruhamlandi lyf til altækrar notkunar, önnur veirusýkingalyf,  
ATC-flokkur: J05AX09

#### Verkunarháttur

Maraviroc tilheyrir meðferðarflokki sem kallast CCR5-blokkar. Maraviroc binst sérstækt við CCR5-viðtakann (chemokine receptor) hjá mönnum, sem varnar CCR5-sæknum HIV-1 inngöngu í frumurnar.

#### Veiruhamlandi verkun *in vitro*

Maraviroc hefur enga veiruhamlandi verkun *in vitro* gegn veirum sem geta notað CXCR4 sem meðviðtaka sinn (co-receptor) (veirum með tvíþætta sækni eða CXCR4-sækni, allar nefndar „CXCR4-notandi“ veirur hér fyrir neðan). EC90-gildi, aðlagð að sermi, hjá 43 klínískum HIV-1-frumstofnum var 0,57 (0,06 - 10,7) ng/ml án marktækra breytinga milli mismunandi undirhópa sem prófaðir voru. Veiruhamlandi verkun maravirocs gegn HIV-2 hefur ekki verið metin. Nánari upplýsingar eru í lyfjafræðikaflanum í EPAR (European Public Assessment Report) fyrir CELSENTRI á vef Lyfjastofnunar Evrópu (EMA).

Samsett meðferð með maraviroci og öðrum retróveirulyfjum í frumurækt, var ekki mótverkandi við fjölda núkleósíðabakritahemla, bakritahemla sem ekki eru núkleósíð, próteasahemla eða HIV-inngönguhemilinn, enfúvirtíð.

#### Ónæmi (virologic escape)

Ónæmi fyrir maraviroci getur myndast eftir tveimur leiðum: veira sem fyrir er sem getur notað CXCR4 sem meðviðtaka sinn (CXCR4-notandi veirur) til inngöngu eða með vali á veiru sem heldur áfram að nota eingöngu lyfjabundið CCR5 (CCR5-sæknar veirur).

#### *In vitro*:

HIV-1-afbrigði með skertu næmi fyrir maraviroci hafa verið valin *in vitro*, eftir raðvegi tveggja CCR5-sækinna veira (0 rannsóknarstofustofnar, 2 klínískir stofnar). Veirurnar sem voru ónæmar fyrir maraviroci voru áfram CCR5-sæknar og engin hambrigði voru frá CCR5-sæknum veirum til CXCR4-notandi veira.

#### *Svipgerðarónæmi*

Ferlar sem sýna svörun við þéttni, fyrir maraviroc ónæmar veirur voru svipgerðarlega dæmigerðir ferlar sem náðu ekki 100% hömlun í rannsóknum, þar sem notaðar voru raðþynningar af maraviroci (<100% hlutfallsleg hámarkshömlum (MPI = maximal percentage inhibition)). Hefðbundið margfeldisgildi breytingar á IC50/IC90 var ekki gagnlegt viðmið til að mæla svipgerðarónæmi, þar sem gildin voru stundum óbreytt þrátt fyrir marktæka minnkun næmis.

#### *Arfgerðarónæmi*

Stökkbreytingar söfnuðust saman í gp120-glýcópóteinhjúpnunum (veirupróteinið sem binst CCR5-meðviðtakanum). Staðsetning þessara stökkbreytinga var ekki sjálfkvæm á milli mismunandi stofna. Því er mikilvægi þessara stökkbreytinga fyrir næmi annarra veira fyrir maraviroci ekki þekkt.

### Krossónæmi in vitro:

HIV-1-klínískt einangraðir stofnar sem voru ónæmir fyrir NRTI, NNRTI, PI og enfúvurtíði, voru allir næmir fyrir maraviroci í frumurækt. Maraviroc-ónæmar veirur sem komu fram *in vitro* héldust næmar fyrir inngönguhemlinum enfúvurtíði og próteasahemlinum sakvínavíri.

### In vivo:

#### *Meðferðarreyndir fullorðnir sjúklingar*

Í lykilorannsóknunum (MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2) voru 7,6% sjúklinga með breytingu á sækniþurstöðum frá CCR5-sækni til CXCR4-sækni eða tvíþætta/blandaða sækni milli skimunar og upphafsgilda (á 4-6 vikna tímabili).

#### Meðferðarrestur með CXCR4-notandi veirum:

CXCR-4 notandi veira greindist við meðferðarrest hjá u.þ.b. 60% einstaklinga þar sem maraviroc meðferð brást, í samanburði við 6% einstaklinga sem upplifðu meðferðarrest í þeim armi rannsóknarinnar sem fékk lyfleysu + bestu grunnmeðferð. Til þess að rannsaka líklegan uppruna CXCR-4-veirunnar „í meðferð“ var gerð nákvæm einræktunargreining á veiru frá 20 dæmigerðum einstaklingum sem CXCR-4 notandi veiran greindist hjá við meðferðarrest (16 einstaklingum úr maraviroc örmum rannsóknarinnar og 4 einstaklingum frá þeim armi sem fékk lyfleysu + bestu grunnmeðferð). Þessi greining sýndi fram á að CXCR4-notandi veirur voru upprunnar úr fyrirbyggjandi CXCR4-notandi hýsli sem ekki voru greindar í upphafi, fremur en úr stökkbreyttum CCR5-sæknum veirum sem voru til staðar í upphafi. Eftir meira en 35 daga eftirfylgni eftir meðferðarrest með maraviroc meðferð með CXCR-4 notandi veirum hjá sjúklingum með CCR5-veirur í upphafi, sýndi greining á sækni að hjá 33 af 36 sjúklingum urðu veirustofnarnir aftur CCR5-sækni.

Þegar meðferðarrestur gegn CXCR-4 notandi veiru á sér stað virðist ónæmismynstrið gegn öðrum retróveirulyfjum vera svipað og hjá CCR5-sækna hópnum í upphafi, en það er byggt á þeim upplýsingum sem eru fyrir hendi. Því skal gera ráð fyrir því, þegar meðferðaráætlun er valin, að veirur sem eru hluti af áður ógreinda CXCR-4-notandi hópnum (þ.e. veirur í minnihlutahópi) hafi sama ónæmismynstur og CCR5-sækni hópurnir.

#### Meðferðarrestur með CCR5-sæknum veirum:

#### *Svipgerðarónæmi*

Hjá 22 af 58 sjúklingum með CCR5-sækna veirur þegar meðferðarrestur með maraviroc átti sér stað voru veirur með skert næmi fyrir maraviroci. Hjá hinum 36 sjúklingum var ekkert sem benti til veiru með skert næmi, greint með veirufræðilegri greiningarrannsókn á dæmigerðum hópi. Síðari hópurinn var með forspárgildi sem hafði fylgni við litla meðferðarhaldni (lág og breytileg lyfjapéttni og útreiknaður mismunur á forspárgildi og raunverulegu næmi fyrir bestu grunnmeðferð (Optimal background therapy = OBT) oft mikill). Hjá sjúklingum þar sem meðferð með CCR5-sækinni veiru eingöngu bregst gæti maraviroc enn verið virkt ef MPI-gildi er  $\geq 95\%$  (PhenoSense Entry assay). Virkni *in vivo* fyrir veirur með MPI-gildi  $< 95\%$  hefur ekki verið áætluð.

#### *Arfgerðarlegt ónæmi*

Hjá tiltölulega fáum hefur meðferð sem inniheldur maraviroc brugðist vegna svipgerðarónæmis (þ.e. getan að nota lyfjabundið CCR5 með MPI  $< 95\%$ ). Fram að þessu hefur ekkert mynstur stökkbreytinga greinst. Þau gp120 aminósýruskiptihvörf sem höfðu greinst fram að þessu eru háð aðstæðum og í eðli sínu ófyrirsjáanleg með tilliti til næmis maravirocs.

## Meðferðarreynd börn

Í 48 vikna greiningunni (N=103) greindist veira sem var ekki CCR5-sækin hjá 5/23 (22%) þátttakenda við veirufraðilegan brest. Einn þátttakandi til viðbótar var með CCR5-sækna veiru með minnkað næmi fyrir maraviroc við veirufraðilegan brest, þótt það væri ekki við lok meðferðar. Þátttakendur með veirufraðilegan brest virtust yfirleitt hafa litla meðferðarheldni gagnvart bæði maraviroci og grunnandretróveirumeðferðinni í skammtaáætlunum þeirra. Í heildina var verkunarháttur ónæmis fyrir maraviroci sem sást hjá þessu meðferðarreynda þýði með börnum, svipað og það sem sást hjá þýði með fullorðnum.

## Klínískar niðurstöður

### Rannsóknir á meðferðarreyndum fullorðnum sjúklingum sýktum af CCR5-sæknum veirum

Klínísk verkun maravirocs (í samsettri meðferð með öðrum retróveirulyfjum) á plasmagildi HIV-RNA og CD4+-frumufjölda hefur verið rannsökuð í tveimur lykilrannsóknum. Rannsóknirnar eru slembiraðaðar, tvíblindar, fjölsetra rannsóknir (MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2, n=1076) á sjúklingum sem eru sýktir af CCR5-sæknum HIV-1, ákveðið með Monogram Trofile prófi.

Sjúklingarnir sem uppfylltu skilyrði fyrir inngöngu í rannsóknirnar höfðu fyrri útsetningu fyrir að minnsta kosti þremur retróveirulyfjaflokkum [ $\geq 1$  NRTI,  $\geq 1$  NNRTI,  $\geq 2$  PI og/eða enfúvirtíð] eða skráð ónæmi fyrir að minnsta kosti einu lyfi hvers lyfjaflokks. Sjúklingum var slembiraðað í hlutföllunum 2:2:1 á maraviroc 300 mg (skammta jafngildi) einu sinni á sólarhring, tvisvar á sólarhring, eða lyfleysu samhliða bestu grunnmeðferð sem samanstóð af þremur til sex retróveirulyfjum (að undanskildu rítónavíri í litlum skömmtum). Besta grunnmeðferð var valin með tilliti til fyrri meðferðarsögu sjúklingsins og mælingum á svipgerðar- og arfgerðarveiruónæmi við grunnlínu.

**Tafla 5: Lýðfræðileg- og upphafseinkenni sjúklinga (samanlagðar rannsóknir MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2)**

Lýðfræðileg einkenni og einkenni í upphafi	Maraviroc 300 mg tvisvar á sólarhring + besta grunnmeðferð  N = 426	Lyfleysa + besta grunnmeðferð  N = 209
Aldur (ár)	46,3	45,7
(bil, ár)	21-73	29-72
Karlkyn	89,7%	88,5%
Kynþáttur (hvítir/svartir/aðrir)	85,2% / 12% / 2,8%	85,2% / 12,4% / 2,4%
Meðaltal HIV-1-RNA ( $\log_{10}$ eintök/ml) í upphafi	4,85	4,86
Miðgildi CD4+-frumufjölda (frumur/mm <sup>3</sup> ) í upphafi (á bilinu, frumur/mm <sup>3</sup> )	166,8 (2,0-820,0)	171,3 (1,0-675,0)
Veirufrumufjöldi $\geq 100.000$ eintök/ml við skimun	179 (42,0%)	84 (40,2%)
CD4+-frumufjöldi $\leq 200$ frumur/mm <sup>3</sup> í upphafi	250 (58,7%)	118 (56,5%)
Fjöldi (prósenta) sjúklinga með GSS-stig <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>Byggt á GeneSeq-ónæmisgreiningu  
GSS-stig = „genotypic sensitivity scores“

Takmarkaður fjöldi sjúklinga af öðrum kynþáttum en hvíta kynstofninum var tekinn inn í klínísku lykilrannsóknirnar, því eru mjög takmarkaðar upplýsingar fyrir hendi um þessa sjúklingahópa.

Meðalaukning CD4+-frumufjölda frá upphafi hjá sjúklingum sem ekki svöruðu meðferð og höfðu breytingu á sækniþurstöðum yfir í tvíþætta/blandað sækni eða CXCR4, í maraviroc 300 mg tvisvar á sólarhring + besta grunnmeðferð (+56 frumur/mm<sup>3</sup>) hópnum var hærrí en sú sem sást hjá sjúklingum sem svöruðu ekki meðferð með lyfleysu + bestu grunnmeðferð (+13,8 frumur/mm<sup>3</sup>) án tillits til sækni.

**Tafla 6. Verkun við 48. viku (samanlagðar rannsóknir MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2)**

<b>Niðurstöður</b>	<b>Maraviroc 300 mg tvisvar á sólarhring + besta grunnmeðferð</b> <b>N=426</b>	<b>Lyfleysa + besta grunnmeðferð</b> <b>N=209</b>	<b>Munur<sup>1</sup> (Öryggisbil<sup>2</sup>)</b>
HIV-1-RNA Meðalbreyting frá upphafsgildi (log <sub>10</sub> eintök/ml)	-1,837	-0,785	1,055 (-1,327, -0,783)
Hundraðshluti sjúklinga með HIV-1 RNA <400 eintök/ml	56,1%	22,5%	Hlutfallslíkur: 4,76 (3,24, 7,00)
Hundraðshluti sjúklinga með HIV-1 RNA <50 eintök/ml	45,5%	16,7%	Hlutfallslíkur: 4,49 (2,96, 6,83)
CD4+-frumufjöldi Meðalbreyting frá upphafsgildi (frumur/μl)	122,78	59,17	63,13 (44,28, 81,99) <sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Hjá öllum endapunktum verkunar voru öryggisbilin 95%, nema fyrir HIV-1-RNA þar sem breyting frá upphafsgildi var 97,5%

Í afturvirkri greiningu á MOTIVATE rannsóknunum með næmari aðferð við skimun á sækni (Trofile ES), var svörunartíðni (<50 eintök/ml í viku 48) hjá sjúklingum með eingöngu CCR5-sækna veiru í upphafi 48,2% hjá þeim sem fengu meðferð með maraviroci + bestu grunnmeðferð (n=328) og 16,3% hjá þeim sem fengu lyfleysu + bestu grunnmeðferð (n=178).

Maraviroc 300 mg tvisvar á sólarhring + besta grunnmeðferð hafði meiri virkni en lyfleysa + besta grunnmeðferð hjá öllum rannsökuðum sjúklingaundirhópum (sjá töflu 7). Hjá sjúklingum með mjög lítinn fjölda CD4+-frumna í upphafi (þ.e. < 50 frumur/μl) var árangurinn minni. Þessi undirhópur var með mikinn fjölda slæmra forspárgilda, þ.e. magnbundið ónæmi og mikinn veirufjölda í upphafi. Engu að síður var sýnt fram á marktækan meðferðarárangur af maraviroci í samanburði við bestu lyfleysu + grunnmeðferð (sjá töflu 7).

**Tafla 7. Hlutfall sjúklinga sem höfðu <50 eintök/ml á 48. viku, eftir undirhópum (sameiginlegar rannsóknir MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2).**

Undirhópar	HIV-1-RNA <50 eintök/ml	
	Maraviroc 300 mg tvisvar á sólarhring + besta grunnmeðferð N=426	Lyfleysa besta grunnmeðferð N=209
HIV-1-RNA skimun (eintök/ml):		
<100.000	58,4%	26,0%
≥100.000	34,7%	9,5%
Upphafsgildi CD4+ (frumur/μl):		
< 50	16,5%	2,6%
50-100	36,4%	12,0%
101-200	56,7%	21,8%
201-350	57,8%	21,0%
≥ 350	72,9%	38,5%
Virk ARV í bestu grunnmeðferð <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>Byggt á GSS-stigum (genotypic sensitivity scores).

Rannsóknir á meðferðarreyndum fullorðnum sjúklingum sýktum af veirum sem ekki hafa CCR5-sækni:

Rannsókn A4001029 var könnunarrannsókn, á sjúklingum sýktum af HIV-1 með tvíþætta/blandaða eða CXCR4-sækni, með svipaða hönnun og rannsóknir MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2. Hjá þessum einstaklingum tengdist nokun maravirocs ekki marktækri lækkun á HIV 1 RNA samanborið við lyfleysu og óæskileg áhrif á CD4+ fjölda komu ekki fram.

Rannsóknir á fullorðnum sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður sýktir af veirum sem hafa CCR5-sækni

Slembiröðuð og tvíblind rannsókn (MERIT), rannsakaði maraviroc í samanburði við efavírenz, bæði lyfin gefin sem samsett meðferð með zídóvúdíni/lamivúdíni (n=721, 1;1). Eftir 48 vikna meðferð náði maraviroc engu minni virkni samanborið við efavírenz fyrir endapunkt HIV-1-RNA < 50 eintök/ml (65,3 fyrir maraviroc samanborið við 69,3% fyrir efavírenz, lægri öryggismörk -11,9%). Fleiri sjúklingar sem fengu meðferð með maraviroci hættu meðferð vegna ónógrar verkunar (43 samanborið við 15) og meðal sjúklinga með ónóga verkun var hlutfall þeirra sem náði NRTI-ónæmi (aðallega lamivúdín) hærra hjá þeim sem fengu meðferð með maraviroci. Færri sjúklingar hættu meðferð með maraviroci vegna aukaverkana (15 samanborið við 49).

Rannsóknir hjá fullorðnum sjúklingum sem einnig eru sýktir af lifrabólguveiru B og/eða lifrabólguveiru C

Öryggi lifrar við notkun maravirocs ásamt öðrum retróveirulyfjum hjá HIV-1 sýktum sjúklingum sem hafa CCR5-sækni með HIV RNA <50 eintök/ml, sem einnig eru sýktir af lifrabólguveiru C og/eða lifrabólguveiru B var metið í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu. 70 einstaklingum (Child-Pugh flokkur A, n=64; Child-Pugh flokkur B, n=6) var slembiraðað í maravirochópin og 67 einstaklingum (Child-Pugh flokkur A, n=59; Child-Pugh flokkur B, n=8) var slembiraðað í lyfleysuhópin.

Aðalmarkmiðið var að meta tíðni ALT frávika á stigi 3 og 4 (>5x eðlileg efri mörk ef upphafsgildi fyrir ALT var ≤ eðlileg efri mörk; eða > 3,5x upphafsgildi ef upphafsgildi fyrir ALT var > eðlileg efri mörk) í viku 48. Einn einstaklingur í hvorum meðferðarhóp hafði náð aðalendapunktinum í viku 48 (í viku 8 í lyfleysuhópnum og í viku 36 í maravirochópnum).

### Rannsóknir á meðferðarreyndum sjúklingum sýktum af CCR5-sæknum veirum

Rannsókn A4001031 er opin, fjölsetra rannsókn hjá börnum (á aldrinum 2 ára til yngri en 18 ára) sem sýkt eru af CCR5-sæknum HIV-1, ákveðið með Trofile prófi með auknu næmi. Þátttakendur þurftu að vera með HIV-RNA hærra en 1.000 eintök á ml við skimun.

Allir þátttakendur (n=103) fengu maraviroc tvisvar á dag og grunnmeðferð. Skammtur maravirocs var byggður á líkamsyfirborði og skammtar voru aðlagðir eftir því hvort þátttakandinn var að fá öflugan CYP3A hemil og/eða virkja.

Hjá börnum með jákvæð próf á sækni greindust tvíþættar blandaðar/CXCR4-sæknar veirur i u.þ.b. 40% af skimunarsýnum (8/27, 30% hjá 2-6 ára, 31/81, 38% hjá 6-12 ára og 41/90, 46% hjá 12-18 ára) sem undirstrikar mikilvægi þess að prófa sækni einnig hjá börnum.

Í þýðinu voru 52% kvenkyns og 69% af svörtum kynstofni, með meðalaldur 10 ára (bil: 2 ára til 17 ára). Við upphaf var meðtal HIV-1 RNA í plasma 4,3 log<sub>10</sub> eintök/ml (bil 2,4 til 6,2 log<sub>10</sub> eintök á ml), meðal CD4+ frumufjöldi var 551 frumur/mm<sup>3</sup> (á bilinu 1 til 1.654 frumur/mm<sup>3</sup>) og meðal CD4+ % var 21% (bil 0% til 42%).

Eftir 48 vikur náðu 48% þátttakenda sem fengu meðferð með maraviroci og bestu mögulegu grunnmeðferð HIV-RNA í plasma minna en 48 eintök/ml og 65% þátttakenda náðu HIV-RNA í plasma minna en 400 eintök á ml, og var notuð greining sem gerir ráð fyrir að þegar vantar gögn, skipt er eða hætt meðferð jafngildi það því að meðferð hafi brugðist (missing, switch or discontinuation equals failure analysis). Meðal aukning á CD4+ frumufjölda (prósentur) frá upphafi að viku 48 var 247 frumur/mm<sup>3</sup> (5%).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásög

Frásög maravirocs er breytilegt með mörgum toppum. Miðgildi hámarksplasmabéttni maravirocs nást á 2 klst. (á bilinu 0,5-4 klst.) eftir inntöku 300 mg töflu hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Á þessu skammtabili eru lyfjahvörf maravirocs til inntöku ekki í hlutfalli við skammta. Raunaðgengi 100 mg skammts er 23% og er áætlað um 33% við 300 mg. Maraviroc er hvarfefni fyrir útflæðiflutningskerfi P-glýkópróteins.

Samtímis gjöf 300 mg töflu og fituríks morgunverðar minnkaði C<sub>max</sub> og AUC maravirocs um 33% og samhliða gjöf 75 mg mixtúru, lausn með fituríkum morgunverðir minnkaði AUC maravirocs um 73% hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum. Rannsóknir með töflunum sýndi minni áhrif fæðu við hækkanði skammta.

Engar hömlur voru á mataræði í rannsóknunum hjá fullorðnum (sem notuðu töflurnar) eða í rannsókninni hjá börnum (sem notaði bæði töflur og mixtúru, lausn). Niðurstöðurnar bentu ekki til áhrifa sem skiptu máli hvað varðar verkun og öryggi í tengslum við inntöku með máltíð eða fastandi. Því má taka maraviroc töflur og mixtúru, lausn í ráðlögðum skömmtum með eða án matar hjá fullorðnum, unglíngum og börnum á aldrinum 2 ára og eldri sem eru a.m.k. 10 kg að þyngd (sjá kafla 4.2).

## Dreifing

Maraviroc binst (u.þ.b. 76%) plasmapróteini hjá mönnum og sýnir hóflega sækni í albúmín og alfa-1-sýruglýkóprótein. Rúmmál dreifingar maravirocs er u.þ.b. 194 l.

## Umbrot

Rannsóknir hjá mönnum og *in vitro* rannsóknir þar sem notaðar voru netbólur mannslifrar og ensím sem eru til staðar hafa sýnt að maraviroc umbrotnar fyrst og fremst fyrir tilstilli cýtókróm P450-kerfisins í umbrotsefni sem eru í eðli sínu óvirk gegn HIV-1. *In vitro* rannsóknir benda til að maraviroc umbroti aðallega fyrir tilstilli CYP3A4-ensímsins. *In vitro* rannsóknir benda einnig til að margbreytilegu ensímin CYP2C9, CYP2D6 og CYP2C19 stuðli ekki marktækt að umbroti maravirocs.

Eftir inntöku staks 300 mg skammts er maraviroc aðalefnið í blóðrásinni (u.þ.b. 42% geislavirkni). Hjá mönnum er aðalumbrotsefnið í blóðrás afleitt amín (u.þ.b. 22% geislavirkni) myndað með N-afalkýleringu. Þetta pólaða umbrotsefni hefur enga marktæka lyfjafræðilega verkun. Önnur umbrotsefni verða til við einoxun og valda aðeins minniháttar geislavirkni í plasma.

## Brotthvarf

Framkvæmd var rannsókn á umfangi jafnvægis/útskilnaðar þar sem notaður var stakur 300 mg skammtur af <sup>14</sup>C-merktu maraviroci. Á 168 klst. fannst u.þ.b. 20% geislamerkisins í þvagi og 76% í saur. Maraviroc var aðalefnið sem fannst í þvagi (meðaltal 8% af skammti) og í saur (meðaltal 25% af skammti). Afgangurinn skildist út sem umbrotsefni. Eftir gjöf í bláæð (30 mg), var helmingunartími maravirocs 13,2 klst., 22% skammtsins skildist út óbreyttur í þvagi og voru gildi heildarúthreinsunar og úthreinsunar um nýru 44,0 l/klst. og 10,17 l/klst, hvors fyrir sig.

## Sérstakir sjúklingahópar:

### *Börn*

Gerðar voru umfangsmikilar mælingar á lyfjahvörfum maravirocs hjá 50 meðferðarreindum börnum sýktum af CCR5-sæknum HIV-1 á aldrinum 2 til 18 ára (þyngd 10,0 til 57,6 kg) á tímabilinu sem skammtar voru ákvarðaðir í klínískri rannsókn A4001031. Lyfjaskammtarnir voru gefnir með máltíð á dögum sem umfangsmikil lyfjahvörf voru metin og fínstilltir til að ná meðalþéttni yfir skammtabilið ( $C_{\text{meðal}}$ ) hærrí en 100 ng/ml; annars var maraviroc gefið með eða án máltíða.

Upphafsskammtur af maraviroc var kvarðaður frá skömmtum fyrir fullorðna með því að nota líkamsyfirborð  $1,73 \text{ m}^2$  að bili líkamsyfirborðs hjá börnum og unglingum ( $\text{m}^2$ ). Að auki voru skammtar byggðir á því hvort þátttakendur voru að fá öflugan CYP3A hemil (38/50), öflugan CYP3A virkja (2/50) eða önnur lyf samhliða sem ekki eru öflugir CYP3A hemlar eða öflugir CYP3A virkjar (10/50) sem hluta bestu grunnmeðferðar. Gerðar voru takmarkaðar mælingar á lyfjahvörfum hjá öllum þátttakendum þ.m.t. viðbótar þátttakendum 47, sem fengu öfluga CYP3A hemla, sem ekki tóku þátt á tímabilinu sem skammtar voru ákvarðaðir. Áhrif öflugs CYP3A hemils og/eða virkja á lyfjahvarfagildi maravirocs hjá börnum voru svipuð og hafa sést hjá fullorðnum.

Bil byggðar á líkamsyfirborði ( $\text{m}^2$ ) hafa verið aðlöguð að bilum sem byggja á þyngd (kg) til að einfalda skömmtun og draga úr skömmtunarmistökum (sjá kafla 4.2). Notkun skammta sem byggja á þyngd (kg) hjá meðferðarreindum, HIV-1 sýktum börnum og unglingum leiðir til útsetningar fyrir maraviroci svipaðri þeirri sem sést hjá meðferðarreindum fullorðnum sem fá ráðlagða skammta með samhliða lyfjagjöf. Lyfjahvörf maravirocs hafa ekki verið staðfest hjá börnum yngri en 2 ára (sjá kafla 4.2).

### *Aldraðir*

Gerð hefur verið þýðisgreining á I/IIa. stigs og III. stigs rannsóknum (16-65 ára að aldri) og hafa engin áhrif tengd aldri sést (sjá kafla 4.2).

### *Skert nýrnastarfsemi*

Rannsókn var gerð til að bera saman lyfjahlöf 300 mg stakskammts af maraviroci hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi ( $CL_{cr} < 30$  ml/mín.  $n=6$ ) og nýrnasjúkdóm á lokastigi (ESRD) við heilbrigðra einstaklinga ( $n=6$ ). Rúmfræðilegt meðaltal  $AUC_{inf}$  (flatarmál undir blóðþéttiferli) (CV%) fyrir maraviroc var eftirfarandi: Heilbrigðir einstaklingar (eðlileg nýrnastarfsemi) 1348,4 ng·h/ml (61%); alvarlega skert nýrnastarfsemi 4367,7 ng·h/ml (52%); nýrnasjúkdómur á lokastigi (skömmtun eftir blóðskilun) 2677,4 ng·h/ml (40%); og nýrnasjúkdómur á lokastigi (skömmtun fyrir blóðskilun) 2805,5 ng·h/ml (45%).  $C_{max}$  (CV%) var 335,6 ng/ml (87%) hjá heilbrigðum einstaklingum (eðlileg nýrnastarfsemi); 801,2 ng/ml (56%) hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi; 576,7 ng/ml (51%) hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (skömmtun eftir blóðskilun) og 478,5 ng/ml (38%) hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (skömmtun fyrir blóðskilun). Blóðskilun hafði lágmarks áhrif á útsetningu einstaklinga með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Útsetning hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi og einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi voru innan þess bils sem kom fram í rannsóknum með 300 mg stakskammti af maraviroci hjá heilbrigðum einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Því er skammtaaðlögun ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem fá maraviroc án öflugs CYP3A4-hemils (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.5).

Að auki bar rannsóknin saman lyfjahlöf endurtekinna maravirocs skammta gefnum samtímis sakvínáviri/rítónáviri 1.000/100 mg tvisvar á sólarhring (öflugur CYP3A4-hemill) í 7 sólarhringa hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi ( $CL_{cr} > 50$  og  $\leq 80$  ml/mín.  $n=6$ ) og miðlungsskerta nýrnastarfsemi ( $CL_{cr} \geq 30$  og  $\leq 50$  ml/mín.  $n=6$ ) við heilbrigða einstaklinga ( $n=6$ ). Einstaklingar fengu 150 mg af maraviroci á mismunandi skammtabilum (heilbrigðir einstaklingar – á 12 klst. fresti; vægt skert nýrnastarfsemi – á 24 klst. fresti; miðlungsskert nýrnastarfsemi – á 48 klst. fresti). Meðalþéttni maravirocs á 24 klst. var 445,1 ng/ml hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi, 338,3 ng/ml hjá einstaklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi og 223,7 ng/ml hjá einstaklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi. Meðalþéttni maravirocs frá 24-48 klst. hjá einstaklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi var lítil (32,8 ng/ml). Því getur skammtabil sem er lengra en 24 klst. hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi leitt til ónógrar útsetningar á 24-48 klst.

Skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem fá maraviroc samtímis öflugum CYP3A4-hemlum (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.5).

### *Skert lifrarstarfsemi*

Maraviroc umbrotnar og útskilst aðallega í lifur. Í rannsókn voru lyfjahlöf staks 300 mg skammts af maraviroci borin saman hjá sjúklingum með vægt (Child-Pugh A,  $n=8$ ) og miðlungsmikið (Child-Pugh B,  $n=8$ ) skerta lifrarstarfsemi miðað við heilbrigða einstaklinga ( $n=8$ ). Hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi voru miðhlutfallatölur fyrir  $C_{max}$  11% hærrí og AUC 25% hærrí og hjá sjúklingum með miðlungsskerta lifrarstarfsemi 32% ( $C_{max}$ ) og 46% (AUC) hærrí en hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með hægari efnaskipti og hraðari úthreinsun um nýru, geta áhrif miðlungsmikið skertrar lifrarstarfsemi verið vanmetin. Því skal gæta varúðar við túlkun niðurstaðnanna. Lyfjahlöf maravirocs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

### Kynþáttur

Ekki hefur verið greint frá marktækummun á milli fólks af hvítum kynþætti, asúbúum og svörtum. Lyfjahlöf hafa ekki verið metin hjá öðrum kynþáttum.

### Kyn

Enginn marktækur munur á lyfjahlöfum hefur komið fram.



## Lyfjaerfðafræði

Lyfjahvörf maravirocs eru háð virkni CYP3A5 og tjáningu sem getur stjórnað af erfðabreytileika. Það hefur sýnt sig að hjá þeim sem eru með virkt CYP3A5 (CYP3A5\*1 samsætu) er minni útsetning fyrir maraviroci miðað við hjá þeim sem eru með gallaða CYP3A5 virkni (t.d. CYP3A5\*3, CYP3A5\*6 og CYP3A5\*7). CYP3A5 samsætutíðni byggist á uppruna: flestir af hvíta kynstofninum (~90%) eru slakir umbrjótar CYP3A5 hvarfefna (þ.e. einstaklingar sem eru ekki með eintök af virkum CYP3A5 samsætum) en u.þ.b. 40% afrísk-amerískra og 70% afrískra einstaklinga upprunnir sunnan Sahara eru hraðir umbrjótar (þ.e. einstaklingar sem eru með tvö eintök virkra CYP3A5 samsæta).

Í I. stigs rannsókn sem gerð var hjá heilbrigðum einstaklingum höfðu svartir með CYP3A5 arfgerð sem svaraði til hraðs umbrots maravirocs (2 CYP3A5\*1 samsætur; n=12) 37% lægra AUC við gjöf maraviroc 300 mg tvisvar á dag miðað við svarta (n=11) og hvíta (n=12) þátttakendur með CYP3A5 arfgerð sem svaraði til slaks umbrots maravirocs (engin CYP3A5\*1 samsæta). Munur á útsetningu fyrir maraviroci hjá þeim sem eru með hratt og slakt umbrot með tilliti til CYP3A5 var minni þegar maraviroc var gefið ásamt öflugum CYP3A hemli: hjá þeim sem eru hraðir umbrjótar CYP3A5 (n=12) var AUC maravirocs 17% minna en hjá þeim sem eru slakir CYP3A5 umbrjótar (n=11) við gjöf maraviroc 150 mg einu sinni á dag þegar darunavir/cobicistat (800/150 mg) hafði einnig verið gefið.

Hjá öllum í I. stigs rannsókninni náðist meðalþéttni sem sýnt hefur verið fram á að tengist sem næst hámarks veirufræðilegri virkni með maraviroci (75 ng/ml) í III. stigs rannsókninni hjá fullorðnum sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður (MERIT). Þrátt fyrir mun á algengi CYP3A5 arfgerðar á milli kynþátta eru áhrif CYP3A5 arfgerðar á útsetningu fyrir maraviroci því ekki talin klínískt marktæk og ekki þarf að aðlaga skammta maravirocs út frá CYP3A5 arfgerð, kynþætti eða þjóðaruppruna.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Lyfjafræðileg virkni í upphafi (CCR5-viðtakasækni) var til staðar hjá öpum (100% viðtakaumráð) og takmörkuð hjá músum, rottum, kaninum og hundum. Ekki hefur verið greint frá marktækum neikvæðum afleiðingum hjá músum og mönnum sem skortir CCR5-viðtaka eftir erfðaúrfellingu.

Rannsóknir *in vitro* og *in vivo* sýndu að maraviroc hefur getu til að auka QTc-bil við skammta sem eru stærri en meðferðarskammtar, án nokkurra merkja um hjartsláttartruflanir.

Eiturverkanarrannsóknir við endurtekna skammta hjá rottum staðfestu að lifrin er það líffæri sem aðallega verður fyrir eiturverkunum (hækkaðir transamínasar, ofvöxtur í gallgangi, drep).

Maraviroc var rannsakað með tilliti til mögulegra krabbameinsvaldandi áhrifa með rannsókn, á erfðabreyttum músum, sem stóð í sex mánuði og með rannsókn á rottum sem stóð í 24 mánuði. Hjá músum var ekki greint frá tölfræðilega marktækri aukningu á tíðni æxla við almenna útsetningu frá 7 til 39-faldri útsetningu hjá mönnum (mæling á óbundnu AUC 0-24 klst.) eftir 300 mg tvisvar á sólarhring. Hjá rottum olli gjöf maravirocs, við almenna útsetningu sem var 21-föld væntanleg útsetning hjá mönnum, kirtilæxlum í skjaldkirtli, tengt aðlögunarhæfum lifrabreytingum. Þessar niðurstöður eru ekki taldar hafa mikla þýðingu hjá mönnum. Að auki voru æxli í gallgöngum (cholangiocarcinoma, 2/60 karldýrum við 900 mg/kg og cholangioma, 1/60 kvendýrum við 500 mg/kg) skráð hjá rottum við útsetningu sem var a.m.k. 15-föld ráðgerð óbundin útsetning hjá mönnum.

Maraviroc hafði hvorki stökkbreytandi né eiturverkandi áhrif á erfðarefni í samstæðum rannsóknum *in vitro* og *in vivo*, þ.m.t. bakteríuvíxlaða stökkbreytingu, litningafrávik í eitilfrumum hjá mönnum og í beinmergssmákjarna hjá músum.

Maraviroc spillti ekki mökun og frjósemi karl- og kvenrottna og hafði engin áhrif á sæði hjá karlrottum sem voru í meðferð með allt að 1.000 mg/kg. Útsetning af þessum skammti samsvarar 39-földu áætluðu óbundnu AUC eftir 300 mg skammt tvisvar sinnum á sólarhring.

Gerðar voru rannsóknir á þroska fósturvísis/fósturs hjá rottum og kanínum við skammta allt að 39-földum og 34-földum áætlaðs óbundins AUC af 300 mg skammti tvisvar sinnum á sólarhring. Hjá kanínum, við skammta sem höfðu eiturverkanir á móðurdýr, fengu 7 fóstur ytri vanskapanir og 1 fóstur við miðskammtinn 75 mg/kg.

Gerðar voru rannsóknir á þroska fyrir og eftir got hjá rottum sem fengu skammta allt að 27-földum áætlaðs óbundins AUC eftir 300 mg skammt tvisvar sinnum á sólarhring. Lítilsháttar aukning sást á hreyfivirkni hjá karlrottum sem fengu stóra skammta bæði sem ungvíði á spena og sem fullvaxta rottur, hins vegar kom engin verkun í ljós hjá kvenrottum. Ekki kom fram verkun á önnur þroskaviðmið hjá þessum afkvæmum, þ.m.t. á frjósemi og æxlun, eftir að móðurdýri var gefið maraviroc.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi  
Vatnsfrítt kalsíumhýdrógenfosfat  
Natríumsterkjuglýkólat  
Magnesíumsterat

#### Filmuhúð

Pólý-(vínyllalkóhól)  
Títantvíoxíð (E171)  
Makrógol 3350  
Talkúm  
Sojalesítín  
Indígókarmin litarefni (E132)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

5 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð fláts og innihald**

#### CELSENTRI 25 mg filmuhúðaðar töflur

Háþéttipólýetýlenglós (HDPE-glös) með barnaöryggisloki úr pólýprópýleni og álþynnu/pólýetýlenhitaleiddu innsigli sem innihalda 120 filmuhúðaðar töflur.

#### CELSENTRI 75 mg filmuhúðaðar töflur

Háþéttipólýetýlenglós (HDPE-glös) með barnaöryggisloki úr pólýprópýleni og álþynnu/pólýetýlenhitaleiddu innsigli sem innihalda 120 filmuhúðaðar töflur.

#### CELSENTRI 150 mg filmuhúðaðar töflur

Háþéttnipólýetýlenglós (HDPE-glös) með barnaöryggisloki úr pólýprópýleni og álþynnu/pólýetýlenhitaleiddu innsigli sem innihalda 180 filmuhúðaðar töflur.

Pólývínýlklóríð (PVC)-þynnur með barnaöryggis ál/pólýetýlenterepalat (PET) þynnulokun. Askjan inniheldur 30, 60, 90 filmuhúðaðar töflur og fjölpakkingu sem inniheldur 180 (2 pakkningar með 90) filmuhúðaðar töflur.

#### CELSENTRI 300 mg filmuhúðaðar töflur

Háþéttnipólýetýlenglós (HDPE-glös) með barnaöryggisloki úr pólýprópýleni og álþynnu/pólýetýlenhitaleiddu innsigli sem innihalda 180 filmuhúðaðar töflur.

Pólývínýlklóríð (PVC)-þynnur með barnaöryggis ál/pólýetýlenterepalat (PET) þynnulokun. Askjan inniheldur 30, 60, 90 filmuhúðaðar töflur og fjölpakkingu sem inniheldur 180 (2 pakkningar með 90) filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

CELSENTRI 25 mg filmuhúðaðar töflur  
EU/1/07/418/011

CELSENTRI 75 mg filmuhúðaðar töflur  
EU/1/07/418/012

CELSENTRI 150 mg filmuhúðaðar töflur  
EU/1/07/418/001 (180 töflur)  
EU/1/07/418/002 (30 töflur)  
EU/1/07/418/003 (60 töflur)  
EU/1/07/418/004 (90 töflur)  
EU/1/07/418/005 (2x90 töflur – fjölpakking)

CELSENTRI 300 mg filmuhúðaðar töflur  
EU/1/07/418/006 (180 töflur)  
EU/1/07/418/007 (30 töflur)  
EU/1/07/418/008 (60 töflur)  
EU/1/07/418/009 (90 töflur)  
EU/1/07/418/010 (2 x 90 töflur -fjölpakking)

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. september 2007.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. júlí 2012

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## 1. HEITI LYFS

CELSENTRI 20 mg/ml mixtúra. lausn.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml inniheldur 20 mg af maraviroci.

Hjálparefni með þekkta verkun: Hver ml af mixtúru, lausn inniheldur 1 mg af natríumbensóati (E211).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Mixtúra, lausn.

Tær, litlaus mixtúra, lausn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

CELSENTRI er ætlað til notkunar í samsettri meðferð með öðrum retróveirulyfjum hjá meðferðarreyndum fullorðnum, unglingum og börnum 2 ára og eldri sem eru a.m.k. 10 kg að þyngd sem greinast sýktir af eingöngu CCR5-sæknum HIV-1 (sjá kafla 4.2 og 5.1).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin af lækni með reynslu af meðhöndlun HIV-sýkingar.

#### Skammtar

Áður en byrjað er að taka CELSENTRI verður að staðfesta að eingöngu CCR5-sæknar HIV-1 séu greindar (þ.e. CXCR4 eða tvíþættar/blandaðar sæknar veirur greinist ekki) með því að nota viðurkennda og næma greiningaraðferð og nýlegt blóðsýni. Monogram Trofile-prófið var notað í klínísku rannsóknunum á CELSENTRI (sjá kafla 4.4 og 5.1). Meðferðarsaga og mat á sýnum sem hafa verið geymd geta ekki sagt örugglega til um sækni veirunnar.

Engar upplýsingar liggja fyrir um endurnotkun CELSENTRI hjá sjúklingum sem greinast sýktir af eingöngu CCR5-sæknum HIV-1, en hafa sögu um meðferðarþrest með CELSENTRI (eða öðrum CCR5-blokkum) með CXCR4 eða tvíþættar/blandaðar sæknar veirur. Engar upplýsingar liggja fyrir um að skipta úr lyfi í öðrum retróveirulyfjaflokki yfir í CELSENTRI hjá veirufræðilega bældum sjúklingum. Íhuga skal annan meðferðarkost.

#### *Fullorðnir*

Ráðlagður skammtur af CELSENTRI er 150 mg (með öflugum CYP3A hemli með eða án öflugs CYP3A virkja), 300 mg (án öflugs CYP3A hemils eða virkja) eða 600 mg tvisvar á sólarhring (með öflugum CYP3A virkja án öflugs CYP3A hemils) sem ræðst af milliverkunum við samhliða retróveirulyfjameðferð og milliverkunum við önnur lyf (sjá kafla 4.5).

*Börn frá 2 ára aldri sem eru a.m.k. 10 kg að þyngd*

Ráðlagður skammtur af CELSENTRI skal byggjast á líkamspýngd og á ekki að vera umfram ráðlagðan skammt fyrir fullorðna. Ef barn getur ekki gleypst CELSENTRI töflur á að ávísa mixtúrunni (20 mg í ml) (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir CELSENTRI mixtúru).

Ráðlagður skammtur af CELSENTRI er mismunandi eftir milliverkunum við samhliða andretróveirumeðferð og önnur lyf. Sjá í kafla 4.5 samsvarandi skammta fyrir fullorðna.

Mörg lyf hafa mikil áhrif á útsetningu fyrir maravíroc vegna lyfjamilliverkana. Áður en skammtur af CELSENTRI er ákveðinn með tilliti til þýngdar, á að skoða töflu 2 í kafla 4.5 til að ákvarða vandlega hver viðeigandi skammtur er fyrir fullorðna. Samsvarandi skammtur fyrir börn er síðan hægt að finna út frá töflu 1 hér á eftir. Ef óvissa er enn til staðar skal leita ráða hjá lyfjafraeðingi.

**Tafla 1 Ráðlagðir skammtar fyrir börn á aldrinum 2 ára og eldri sem eru a.m.k. 10 kg að þýngd**

Skammtur fyrir fullorðna*	Samhliða lyfjagjöf	Skammtur af CELSENTRI fyrir börn samkvæmt þýngd			
		10 til minna en 20 kg	20 til minna en 30 kg	30 til minna en 40 kg	a.m.k 40 kg
150 mg tvisvar á dag	CELSENTRI ásamt lyfjum sem eru öflugir CYP3A hemlar (með eða án CYP3A virkja)	50 mg tvisvar á dag	75 mg tvisvar á dag	100 mg tvisvar á dag	150 mg tvisvar á dag
300 mg tvisvar á dag	CELSENTRI ásamt lyfjum sem eru ekki öflugir CYP3A hemlar eða öflugir CYP3A virkjar	Gögn til að styðja þessa skammta eru ekki til staðar		300 mg tvisvar á dag	300 mg tvisvar á dag
600 mg tvisvar á dag	CELSENTRI ásamt lyfjum sem eru CYP3A virkjar (án öflugs CYP3A hemils)	Gögn til að styðja þessa skammta eru ekki til staðar og CELSENTRI er ekki ráðlagt handa börnum sem taka samhliða lyf með milliverkun sem hjá fullorðnum myndi þurfa skammtinn 600 mg tvisvar á dag.			

\* Byggt á lyfjamilliverkunum (sjá kafla 4.5)

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir*

Takmörkuð reynsla er af notkun hjá sjúklingum >65 ára (sjá kafla 5.2), því skal gæta varúðar við notkun CELSENTRI hjá þessum sjúklingahópi.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Hjá fullorðnum sjúklingum með kreatínínúthreinsun <80 ml/mín. sem einnig fá öfluga CYP3A4 hemla skal skammtabilið fyrir maravíroc aðlagð í 150 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Dæmi um lyf/meðferðaráætlanir með slíkri öflugri CYP3A4 hamlandi virkni eru:

- rítónavírefldir próteasahemlar (nema típranavír/rítónavír),
- cobicistat,
- ítrakónasól, vorikónazól, klaritrómýcín og telitrómýcín,
- telaprevír og bóceprevír.

Gæta skal varúðar við notkun CELSENTRI hjá fullorðnum sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CLcr <30 ml/mín.) sem fá öfluga CYP3A4-hemla (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Engar upplýsingar liggja fyrir sem ráðleggja sérstaka skammta hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi. Þess vegna á að nota CELSENTRI með varúð hjá þessum hópi.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um fullorðna sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi og engar upplýsingar liggja fyrir sem ráðleggja sérstaka skammta hjá börnum. Þess vegna skal gæta varúðar við notkun CELSENTRI hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

#### *Börn (börn yngri en 2 ára eða sem eru minna en 10 kg að þyngd)*

Öryggi og verkun CELSENTRI hjá börnum 2 ára eða sem eru minna en 10 kg að þyngd hefur ekki verið staðfest (sjá kafla 5.2). Engin gögn liggja fyrir.

#### Lyfjagjöf

Til inntöku.

CELSENTRI má taka með eða án matar.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða fyrir einhverju hjálparefnanna talin upp í kafla 6.1.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarráðstafanir við notkun**

#### Lifransjúkdómur

Öryggi og verkun maravirocs hafa ekki verið sérstaklega rannsökuð hjá sjúklingum með umtalsverða undirliggjandi lifransjúkdóma.

Greint hefur verið frá eiturveknum á lifur og tilfellum lifrabilunar með ofnæmiseinkennum í tengslum við notkun maravirocs. Einnig kom fram aukning á aukaverkunum á lifur af maraviroci í rannsóknum á meðferðarreyndum einstaklingum með HIV-sýkingu, þó að ekki hafi verið nein heildaraukning á óeðlilegum niðurstöðum ACTG-gráðu 3/4 lifrarprófa (sjá kafla 4.8). Sjúkdómar í lifur og gallvegum voru sjaldgæfir hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður og voru jafnalgengir hjá meðferðarhópunum. Sjúklingar sem hafa truflanir á lifrarstarfsemi fyrir, þ. á m. langvarandi virka lifrabólgu, geta haft aukna tíðni óeðlilegra niðurstaðna lifrarprófa meðan á samsettri meðferð með retróveirulyfjum stendur og ætti að hafa reglubundið eftirlit með þeim.

Íhuga skal sterklega að hætta notkun maravirocs hjá sjúklingum með einkenni um bráða lifrabólgu, sérstaklega ef grunur leikur á lyfjatengdu ofnæmi, lifrartransamínasar eru hækkaðir ásamt útbrotum eða öðrum almennum einkennum um hugsanlegt ofnæmi (t.d. útbrot með kláða, fjölgun eosínfíkla eða hækkun á IgE).

Rannsóknaniðurstöður hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af lifrabólguveiru B og/eða C eru takmarkaðar (sjá kafla 5.1). Gæta skal varúðar við meðferð þessara sjúklinga. Ef um er að ræða samhliða veiruhamlandi meðferð gegn lifrabólgu B og/eða C ættu læknar að kynna sér upplýsingar um þau lyf.

Takmörkuð reynsla er hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Því skal gæta varúðar við notkun maravirocs hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

#### Alvarleg húð- og ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum þ.m.t. alvarlegum og hugsanlega lífshættulegum tilvikum hjá sjúklingum sem taka maraviroc, í flestum tilvikum við notkun samhliða öðrum lyfjum sem tengjast þessum viðbrögðum. Þessi viðbrögð voru útbrot, hiti og stundum starfstruflanir í líffærum og lifrabilun. Hætta skal strax notkun maraviroc og annarra lyfja sem grunur leikur á að hafi áhrif ef

einkenni alvarlegra húð- eða ofnæmisviðbragða koma fram. Hafa skal eftirlit með klínísku ástandi og viðeigandi blóðefnafræði og hefja viðeigandi einkennabundna meðferð.

### Öryggi með tilliti til hjarta- og æðakerfis

Takmarkaðar rannsóknarniðurstöður liggja fyrir um notkun maravirocs hjá sjúklingum með alvarlega hjarta- og æðasjúkdóma, því skal gæta sérstakrar varúðar þegar þessir sjúklingar fá meðferð með maraviroci. Í lykilrannsóknunum hjá meðferðarreindum einstaklingum voru tilfelli vegna kransæðasjúkdóma algengari hjá þeim sem fengu meðferð með maraviroci en hjá þeim sem fengu lyfleysu (11 á hver 609 sjúklingaár samanborið við 0 á hver 111 sjúklingaár í eftirfylgni). Hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður komu slík tilfelli fram við álíka lága tíðni með maraviroci og samanburðarlyfinu (efavírenz).

### Réttstöðuprýstingsfall

Í rannsóknum á heilbrigðum sjálfboðaliðum, þar sem maraviroc var gefið í stærri skömmtum en ráðlagðir eru, var greint frá tíðari tilfellum réttstöðuprýstingsfalls með einkennum en þegar gefin var lyfleysa. Gæta skal varúðar við notkun maravirocs hjá sjúklingum sem samtímis nota lyf sem vitað er að lækka blóðþrýsting. Einnig skal gæta varúðar við notkun maravirocs hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi, með áhættuþætti er tengjast réttstöðuprýstingsfalli eða sögu um slíkt. Sjúklingar sem einnig hafa hjarta- og æðasjúkdóma fyrir geta verið í aukinni hættu gagnvart aukaverkunum í hjarta- og æðakerfi af völdum réttstöðuprýstingsfalls.

### Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi sem fá meðferð með öflugum CYP3A-hemlum eða efldum (boosted) próteasahemlum og maraviroci er aukin hættu á réttstöðuprýstingsfalli. Hættan er til komin vegna mögulegrar aukningar á hámarkspéttni maravirocs þegar maraviroc er gefið þessum sjúklingum samtímis öflugum CYP3A-hemlum eða efldum próteasahemlum.

### Ónæmisendurvirkjunarheilkenni

Hjá HIV-sýktum sjúklingum sem eru með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar retróveirulyfjameðferðar getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýkingum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir upphaf samsettrar retróveirulyfjameðferðar. Sjónubólga vegna cytómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mýcóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jiroveci* (áður þekkt sem *Pneumocystis carinii*) eru dæmi um slíkar sýkingar. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar nauðsynlegt reynist. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (eins og Graves sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun. Hins vegar er breytilegt hvenær það gerist og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar.

### Leitni

Aðeins má nota maraviroc þegar eingöngu CCR5-sæknar HIV-1 eru greindar (þ.e. CXCR4-sæknar veirur eða veirur með tvíþætta/blandaða sækni greinast ekki), samkvæmt niðurstöðum fengnum með viðurkenndum og næmum greiningaraðferðum (sjá kafla 4.1, 4.2 og 5.1). Monogram Trofile-prófið var notað í klínísku rannsóknunum á maraviroci. Meðferðarsaga og mat á sýnum sem hafa verið geymd geta ekki sagt örugglega til um sækni veirunnar.

Breytingar á sækni veirunnar eiga sér stað með tímanum hjá HIV-1-sýktum sjúklingum. Því þarf að hefja meðferð skömmu eftir að próf á sækni hefur farið fram.



Sýnt hefur verið fram á að undirliggjandi ónæmi fyrir öðrum flokkum retróveirulyfja er svipað hjá áður óþekktum CXCR4-sæknum veirum sem eru í minnihluta, eins og ónæmið sem finnst hjá CCR5-sæknu veirunni.

Ekki er mælt með notkun maravirocs fyrir sjúklinga sem ekki hafa fengið meðferð áður, byggt á niðurstöðum klínískrar rannsóknar hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 5.1).

### Skammtaaðlögun

Læknar skulu tryggja viðeigandi skammtaaðlögun fyrir maraviroc þegar maraviroc er gefið samtímis öflugum CYP3A4-hemlum og/eða virkjum þar sem þéttni maravirocs og meðferðarverkun lyfsins getur orðið fyrir áhrifum (sjá kafla 4.2 og 4.5). Vinsamlegast leitið einnig upplýsinga í viðeigandi samantekt á eiginleikum lyfs þeirra retróveirulyfja sem notuð eru í samsettri meðferð.

### Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin vera fjölbætt (þ.m.t. notkun barkstera, neysla áfengis, alvarleg ónæmisbæling, hærri þyngdarstuðull), hefur verið greint frá tilfellum beindreps, einkum hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða langtíma útsetningu fyrir samsettri retróveirulyfjameðferð (CART). Sjúklingum skal ráðlagt að leita ráða hjá lækni ef þeir finna fyrir liðverkjum og sársauka, stirðleika í liðum eða erfiðleikum við hreyfingu.

### Hugsanleg verkun á ónæmiskerfi

CCR5-blokkar geta hugsanlega veikt ónæmissvörun við ákveðnum sýkingum. Þetta skal hafa í huga þegar gefin er meðferð við sýkingum, svo sem virkum berklum og ífarandi sveppasýkingum. Í lykilrannsóknunum var tíðni skilgreindra alnæmistengdra sýkinga svipuð hjá hópnum sem fékk maraviroc og lyfleysuhópnum.

### Hjálparefni

CELSENTRI inniheldur 1 mg af natríumbensóati (E211) í hverjum ml.

CELSENTRI inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum ml, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Maraviroc umbrotnar fyrir tilstilli sýtokrómi P450 CYP3A4 og CYP3A5. Þegar maraviroc er gefið samtímis lyfjum sem virkja CYP3A4 getur þéttni maravirocs og meðferðarverkun þess minnkað. Þegar maraviroc er gefið samtímis lyfjum sem hamlar CYP3A4 getur þéttni maravirocs í plasma aukist. Skammtaaðlögun maravirocs er ráðlögð þegar maraviroc er gefið samtímis öflugum CYP3A4-hemlum og/eða örvum. Frekari upplýsingar um lyf gefin samtímis er að finna hér fyrir neðan (sjá töflu 2).

Maraviroc er hvarfefni flutningspróteinanna P-glykópróteins og OATP1B1 en áhrif þessara flutningspróteina á útsetningu fyrir maraviroci eru ekki þekkt.

Samkvæmt *in vitro* og klínískum upplýsingum eru litlar líkur á að maraviroc hafi áhrif á lyfjahvörf lyfja sem gefin eru samhliða. *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að maraviroc hamlar ekki OATP1B1, MRP2 eða helstu P450-ensímunum við klínískt viðeigandi þéttni (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4). Maraviroc hafði engin áhrif sem skiptu máli klínískt, á lyfjahvörf midazolams, etínýlöstradíóls sem er getnaðarvarnarlyf til inntöku og levonorgestrels, eða hlutfall 6β-hýdroxýkortisóls/kortisóls í þvagi, sem bendir hvorki til hömlunar né örvunar CYP3A4 *in vivo*. Við aukna útsetningu fyrir maraviroci er ekki hægt að útiloka mögulega hömlun á CYP2D6.

Úthreinsun um nýru er u.þ.b. 23% af heildarúthreinsun maravirocs þegar það er gefið án CYP3A4-hemla. *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að maraviroc hamlar ekki aðalenduruppökufurjum í nýrum við klíniska þéttni (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 og OCTN2). Auk þess hafði gjöf maravirocs samhliða tenofóvíri (hvarfefni fyrir brotthvarf um nýru) og co-trimoxazóli (inniheldur trimetoprim, sem er flutningshemill nýrnakátjóna) engin áhrif á lyfjahvörf maravirocs. Þegar maraviroc var gefið samtímis lamivúdíni/zidóvúdíni kom auk þess í ljós að maraviroc hafði engin áhrif á lyfjahvörf lamivúdíns (úthreinsun einkum um nýru) eða zidóvúdíns (umbrotnar ekki fyrir tilstilli P450 og úthreinsun ekki um nýru). Maraviroc hamlar P-glykóprótein *in vitro* (IC<sub>50</sub> er 183 µM). Hins vegar hefur maraviroc ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf digoxíns *in vivo*. Ekki er hægt að útiloka að maraviroc geti aukið útsetningu fyrir dabigatrani etexílati, sem er hvarfefni P-glykópróteins.

**Tafla 2. Milliverkanir og skammtaráðleggingar fyrir fullorðna<sup>a</sup> við samtímis gjöf annarra lyfja**

Lyf, raðað eftir verkunarsviði (CESENTRI skammtur notaður í rannsókninni)	Áhrif á blóðþéttni lyfsins Miðhlutfallabreyting ef annað er ekki tekið fram	Ráðleggingar varðandi samtímis gjöf hjá fullorðnum
<b>SÝKLALYF</b>		
<b>Retróveirulyf</b>		
<b>Lyfjahvarfaörvar</b>		
Cobicistat	Milliverkun ekki rannsökuð.  Cobicistat er öflugur CYP3A4 hemill	Minnka skal skammt af CESENTRI niður í 150 mg tvisvar á sólarhring, við samtímisgjöf meðferðaráætlunar sem inniheldur cobicistat.
<b>Núkleósíða-/núkleótíðabakritahemlar (NRTI)</b>		
Lamivúdín 150 mg tvisvar á sólarhring (maraviroc 300 mg tvisvar á sólarhring)	Lamivúdín AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,13 Lamivúdín C <sub>max</sub> : ↔ 1,16 Maravirocþéttni ekki mæld, engra áhrifa að vænta.	Engin marktæk milliverkun kom fram/ekki gert ráð fyrir milliverkun. CESENTRI 300 mg tvisvar á sólarhring og núkleósíðabakritahemla má gefa samtímis án skammtaaðlögunar.
Tenófóvír 300 mg einu sinni á sólarhring (maraviroc 300 mg tvisvar á sólarhring)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,03 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↔ 1,03 Tenófóvírþéttni ekki mæld, engra áhrifa að vænta.	
Zidóvúdín 300 mg tvisvar á sólarhring (maraviroc 300 mg tvisvar á sólarhring)	Zidóvúdín AUC <sub>12</sub> : ↔ 0,98 Zidóvúdín C <sub>max</sub> : ↔ 0,92 Maravirocþéttni ekki mæld, engra áhrifa að vænta.	
<b>Samrunahemlar</b>		
Elvitegravír/rítónavír 150/100 mg einu sinni á sólarhring (maraviroc 150 mg tvisvar á sólarhring)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,86 (2,33-3,51) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,15 (1,71-2,69) Maraviroc C <sub>12</sub> : ↑ 4,23 (3,47-5,16)  Elvitegravír AUC <sub>24</sub> : ↔ 1,07 (0,96-1,18) Elvitegravír C <sub>max</sub> : ↔ 1,01 (0,89-1,15) Elvitegravír C <sub>24</sub> : ↔ 1,09 (0,95-1,26)	Elvitegravír eitt sér er aðeins ætlað til notkunar ásamt ákveðnum rítónavírefldum próteasahemlum.  Ekki er búist við því að elvitegravír sem slíkt hafi áhrif á útsetningu fyrir maraviroci að marki sem hafi klíniska þýðingu og áhrifin sem komu fram eru talin vera af völdum rítónavírs.  Skammtinn af CESENTRI ætti því að aðlaga samkvæmt ráðleggingum fyrir samhliða notkun þeirrar samsetningar af próteasahemli/rítónavíri sem á við (sjá próteasahemlar).

Raltegravír 400 mg tvisvar á sólarhring (maraviroc 300 mg tvisvar á sólarhring)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,86 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,79  Raltegravír AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,63 Raltegravír C <sub>max</sub> : ↓ 0,67 Raltegravír C <sub>12</sub> : ↓ 0,72	Engin klínískt marktæk milliverkun kom fram. CELSENTRI 300 mg tvisvar á sólarhring og raltegravír má gefa samtímis án skammtaaðlögunar.
<b>Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTI)</b>		
Efavírenz 600 mg einu sinni á sólarhring (maraviroc 100 mg tvisvar á sólarhring)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,55 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,49 Efavírenzþéttni ekki mæld, engra áhrifa að vænta.	CELSENTRI skammt ætti að auka í 600 mg tvisvar á sólarhring þegar það er gefið samtímis efavírenzi án öflugs CYP3A4- hemils. Um samsetta meðferð með efavírenzi + próteasahemlum, sjá sérstakar ráðleggingar hér á eftir.
Etravírín 200 mg tvisvar á sólarhring (maraviroc 300 mg tvisvar á sólarhring)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,47 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,40  Etravirine AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,06 Etravirine C <sub>max</sub> : ↔ 1,05 Etravirine C <sub>12</sub> : ↔ 1,08	Etravírín er aðeins samþykkt til notkunar með efldum próteasahemlum. Um samsetta meðferð með etravíríni + próteasahemlum, sjá hér á eftir.
Nevírapín 200 mg tvisvar á sólarhring (maraviroc 300 mg stakur skammtur)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ borið saman við fyrri viðmið Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ borið saman við fyrri viðmið Nevírapínþéttni ekki mæld, engra áhrifa að vænta.	Samanburður við útsetningu í fyrri viðmiðum benda til að gefa megi CELSENTRI 300 mg tvisvar á sólarhring samtímis nevírapíni án skammtaaðlögunar.
<b>Próteasahemlar (PI)</b>		
Atazanavír 400 mg einu sinni á sólarhring (maraviroc 300 mg tvisvar á sólarhring)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> ↑ 3,57 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,09 Atazanavír þéttni ekki mæld, engra áhrifa að vænta.	CELSENTRI skammtinn skal minnka í 150 mg tvisvar á sólarhring þegar það er gefið samtímis próteasahemli; nema í samsettri meðferð með tipranavíri/rítónavíri en þá á CELSENTRI skammturinn að vera 300 mg tvisvar á sólarhring.
Atazanavír/rítónavír 300 mg/100 mg einu sinni á sólarhring (maraviroc 300 mg tvisvar á sólarhring)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> ↑ 4,88 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,67 Þéttni atazanavírs/rítónavíra ekki mæld, engra áhrifa að vænta.	
Lópínavír/rítónavír 400 mg/100 mg tvisvar á sólarhring (maraviroc 300 mg tvisvar á sólarhring)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> ↑ 3,95 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 1,97 Þéttni lópínavírs/rítónavírs ekki mæld, engra áhrifa að vænta	
Sakvínavír/rítónavír 1000 mg/100 mg tvisvar á sólarhring (maraviroc 100 mg tvisvar á sólarhring)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> ↑ 9,77 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 4,78 Þéttni sakvínavírs/rítónavírs ekki mæld, engra áhrifa að vænta.	
Darunavír/rítónavír 600 mg/100 mg tvisvar á sólarhring (maraviroc 150 mg tvisvar á sólarhring)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> ↑ 4,05 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,29 Þéttni darunavírs/rítónavírs var í samræmi við eldri rannsóknaniðurstöður.	

Nelfínavír	Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir varðandi samtímis gjöf með nelfínavíri. Nelfínavír er öflugur CYP3A4-hemill og gera má ráð fyrir að hann auki þéttni maravírocs.	
Indinavír	Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir varðandi samtímis gjöf með indinavíri. Indinavír er öflugur CYP3A4-hemill. Greining á lyfjahvörfum hópa í III. stigs rannsóknum bendir til þess að viðeigandi útsetning fyrir maravíroci fáiast ef maravírocskammtur er minnkaður við gjöf samtímis indinavíri.	
Tipranavír/rítónavír 500 mg/200 mg tvisvar á sólarhring (maravírocs 150 mg tvisvar á sólarhring)	Maravírocs AUC <sub>12</sub> ↔ 1,02 Maravírocs C <sub>max</sub> : ↔ 0,86 Þéttni tipranavírs/rítónavírs var í samræmi við eldri rannsóknaniðurstöður.	
Fosamprenavír/rítónavír 700 mg/100 mg tvisvar á sólarhring (maravírocs 300 mg tvisvar á sólarhring)	Maravírocs AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,49 Maravírocs C <sub>max</sub> : ↑ 1,52 Maravírocs C <sub>12</sub> : ↑ 4,74  Amprenavír AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,65 Amprenavír C <sub>max</sub> : ↓ 0,66 Amprenavír C <sub>12</sub> : ↓ 0,64  Rítónavír AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,66 Rítónavír C <sub>max</sub> : ↓ 0,61 Rítónavír C <sub>12</sub> : ↔ 0,86	Samtímisnotkun er ekki ráðlögð. Verulegar lækkanir á C <sub>min</sub> fyrir amprenavír geta valdið veirufræðilegum bresti (virological failure) hjá sjúklingum
<b><i>Bakritahemlar sem ekki eru nukleósíð (NNRTI) + próteasahemlar (PI)</i></b>		
Efavírenz 600 mg einu sinni á sólarhring + lópínavír/rítónavír 400mg/100 mg tvisvar á sólarhring (maravírocs 300 mg tvisvar á sólarhring)	Maravírocs AUC <sub>12</sub> : ↑ 2.53 Maravírocs C <sub>max</sub> : ↑ 1.25 Þéttni efavírenz, lópínavírs/rítónavírs ekki mæld, engra áhrifa að vænta.	CELSENTRI skammtinn skal minnka í 150 mg tvisvar á sólarhring þegar gefið samtímis efavírenzi og próteasahemli (að undanskildu típranavíri/rítónavíri þar sem skammturinn skal vera 600 mg tvisvar á sólarhring).
Efavírenz 600 mg einu sinni á sólarhring + sakvínavír/rítónavír 1000 mg/100 mg tvisvar á sólarhring (maravírocs 100 mg tvisvar á sólarhring)	Maravírocs AUC <sub>12</sub> : ↑ 5,00 Maravírocs C <sub>max</sub> : ↑ 2,26 Þéttni efavírenz, sakvínavírs/rítónavírs ekki mæld, engra áhrifa að vænta.	Samhliða notkun CELSENTRI og fosamprenavírs/rítónavírs er ekki ráðlögð.
Efavírenz og atazanavír/rítónavír eða darunavír/rítónavír.	Ekki rannsakað. Byggt á umfangi hömlunar atazanavírs/rítónavírs eða darunavírs/rítónavírs í fjarveru efavírenz, má búast við aukinni útsetningu.	

Etravírín og darunavír/rítónavír (maraviroc 150 mg tvisvar á sólarhring)	<p>Maraviroc AUC<sub>12</sub>: ↑ 3,10 Maraviroc C<sub>max</sub>: ↑ 1,77</p> <p>Etravírín AUC<sub>12</sub>: ↔ 1,00 Etravírín C<sub>max</sub>: ↔ 1,08 Etravírín C<sub>12</sub>: ↓ 0,81</p> <p>Darunavír AUC<sub>12</sub>: ↓ 0,86 Darunavír C<sub>max</sub>: ↔ 0,96 Darunavír C<sub>12</sub>: ↓ 0,77</p> <p>Rítónavír AUC<sub>12</sub>: ↔ 0,93 Rítónavír C<sub>max</sub>: ↔ 1,02 Rítónavír C<sub>12</sub>: ↓ 0,74</p>	<p>CELSENTRI skammtinn skal minnka í 150 mg tvisvar á sólarhring þegar gefið samhliða etravíríni og próteasahemli</p> <p>Samhliða notkun CELSENTRI og fosamprenavírs/rítónavírs er ekki ráðlögð.</p>
Etravírín og lópínavír/rítónavír, sakvínavír/rítónavír eða atazanavír/rítónavír	Ekki rannsakað. Byggt á umfangi hömlunar lópínavírs/rítónavírs, sakvínavír/rítónavír eða atazanavír/rítónavír í fjarveru etravíríns, má búast við aukinni útsetningu.	
<b>SÝKLALYF</b>		
Súlfametoxasól/trímetóprím 800 mg/160 mg tvisvar á sólarhring (maraviroc 300 mg tvisvar á sólarhring)	<p>Maraviroc AUC<sub>12</sub>: ↔ 1,11 Maraviroc C<sub>max</sub>: ↔ 1,19</p> <p>Þéttni súlfametoxasóls/trímetópríms ekki mæld, engra áhrifa að vænta.</p>	CELSENTRI 300 mg tvisvar á sólarhring og súlfametoxasól/trímetóprím má gefa samtímis án skammtaaðlögunar.
Rífampisín 600 mg einu sinni á sólarhring (maraviroc 100 mg tvisvar á sólarhring)	<p>Maraviroc AUC: ↓ 0,37 Maraviroc C<sub>max</sub>: ↓ 0,34</p> <p>Rífampisínþéttni ekki mæld, engra áhrifa að vænta.</p>	CELSENTRI skammtinn skal auka í 600 mg tvisvar á sólarhring þegar gefið samtímis rífampisíni án öflugis CYP3A4-hemlis. Þessi skammtaaðlögun hefur ekki verið rannsökuð hjá HIV-sjúklingum. Sjá einnig kafla 4.4.
Rífampisín + efavírenz	Samsetning tveggja virkja hefur ekki verið rannsökuð. Hætta getur verið á ófullnægjandi þéttni með hættu á missi á veirufræðilegri svörun og myndunar viðnáms.	Samhliða notkun CELSENTRI og rífampicíns + efavírenz er ekki ráðlögð.
Rífabútín + PI	Ekki rannsakað. Rífabútín er talið vera veikari hemill en rífampisín. Þegar rífabútín er gefið samtímis próteasahemli sem eru öflugir CYP3A4-hemlar má búast við hreinum hömlunaráhrifum á maraviroc.	<p>CELSENTRI skammtinn skal minnka í 150 mg tvisvar á sólarhring þegar gefið samhliða rífabútíni og próteasahemli (að undanskildu tipranavíri/rítónavíri þar sem skammturinn skal vera 300 mg tvisvar á sólarhring). Sjá einnig kafla 4.4.</p> <p>Samhliða notkun CELSENTRI og fosamprenavírs/rítónavírs er ekki ráðlögð.</p>
Claritrómýcín, Telitrómýcín	Ekki rannsakað, en bæði lyfin eru öflugir CYP3A4-hemlar og búast mætti við að þau myndu auka maraviroc þéttni.	CELSENTRI skammtinn skal minnka í 150 mg tvisvar á sólarhring þegar gefið samtímis claritrómýcín og telitrómýcín.
<b>KRAMPALEYSANDI LYF</b>		

Carbamazepin Fenobarbital Fenytoin	Ekki rannsakað, en þessi lyf eru öflugir CYP3A4-virkja og búast mætti við að þau myndu minnka maraviroc þéttni.	CELSENTRI skammtinn skal auka í 600 mg tvisvar á sólarhring þegar gefið samtímis carbamazepini, fenobarbitali eða fenytoini án öflugs CYP3A4-hemlis.
<b>SVEPPALYF</b>		
Ketókónazól 400 mg einu sinni á sólarhring (maraviroc 100 mg tvisvar á sólarhring)	Maraviroc AUC <sub>tau</sub> : ↑ 5,00 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 3,38 Ketókónazólþéttni ekki mæld, engra áhrifa að vænta.	CELSENTRI skammtinn skal minnka í 150 mg tvisvar á sólarhring þegar gefið samtímis ketókónazóli.
Ítrakónazól	Ekki rannsakað. Ítrakónazól er öflugur CYP3A4-hemill og búast mætti við að það myndi auka útsetningu fyrir maraviroci.	CELSENTRI skammtinn skal minnka í 150 mg tvisvar á sólarhring þegar gefið samtímis ítrakónazóli.
Flúkónazól	Flúkónazól er talið vera miðlungsöflugur CYP3A4-hemill. Greining á lyfjahvörfum hópa í rannsóknum bendir til þess að skammaaðlögunar sé ekki þörf.	CELSENTRI 300 mg tvisvar á sólarhring skal gefa með varúð þegar það er gefið samtímis flúkónazóli.
<b>VEIRULYF</b>		
Pegýleruð interferón	Pegýleruð interferón hafa ekki verið rannsökuð, engrar milliverkunar er að vænta.	CELSENTRI 300 mg tvisvar á sólarhring og pegýlerað interferón má gefa samtímis án skammtaaðlögunar.
<b>Anti-HCV</b>		
Ríbavírín	Ríbavírín hafa ekki verið rannsökuð, engrar milliverkunar er að vænta.	CELSENTRI 300 mg tvisvar á sólarhring og ríbavírín má gefa samtímis án skammtaaðlögunar.
<b>LYFJAMISNOTKUN</b>		
Metadón	Ekki rannsakað, engrar milliverkunar að vænta.	CELSENTRI 300 mg tvisvar á sólarhring og metadón má gefa samtímis án skammtaaðlögunar.
Búprenorfín	Ekki rannsakað, engrar milliverkunar að vænta.	CELSENTRI 300 mg tvisvar á sólarhring og búprenorfín má gefa samtímis án skammtaaðlögunar.
<b>FITULÆKKANDILYF</b>		
Statín	Ekki rannsakað, engrar milliverkunar að vænta.	CELSENTRI 300 mg tvisvar á sólarhring og statín má gefa samtímis án skammtaaðlögunar.
<b>LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUF LUNUM</b>		
Digoxín 0,25 mg Stakur skammtur (maraviroc 300 mg tvisvar á sólarhring)	Digoxín. AUC <sub>t</sub> : ↔ 1,00 Digoxín. C <sub>max</sub> : ↔ 1,04 Maravirocþéttni ekki mæld, engrar milliverkunar að vænta.	CELSENTRI 300 mg tvisvar á sólarhring og digoxín má gefa samtímis án skammtaaðlögunar.  Ekki er búið að rannsaka áhrif maravirocs á digoxín við skammtinn 600 mg tvisvar á dag.
<b>GETNAÐARVARNAR- LYF TIL INNTÖKU</b>		
Etinýlestradíól 30 µg einu sinni á sólarhring (maraviroc 100 mg tvisvar á sólarhring)	Etinýlestradíól. AUC <sub>t</sub> : ↔ 1,00 Etinýlestradíól. C <sub>max</sub> : ↔ 0,99 Maravirocþéttni ekki mæld, engrar milliverkunar að vænta.	CELSENTRI 300 mg tvisvar á sólarhring og etinýlestradíól má gefa samtímis án skammtaaðlögunar.
Levónorgestrel 150 µg einu	Levónorgestrel. AUC <sub>12</sub> : ↔ 0,98	CELSENTRI 300 mg tvisvar á

sinni á sólarhring (maraviroc 100 mg tvisvar á sólarhring)	Levónorgestrel. $C_{max}$ : ↔ 1,01 Maravirocþéttni ekki mæld, engrar milliverkunar að vænta.	sólarhring og levónorgestrel má gefa samtímis án skammtaaðlögunar.
<b>RÓANDILYF</b>		
<b>Benzó diazepín</b>		
Mídazólám 7,5 mg stakur skammtur (maraviroc 300 mg tvisvar á sólarhring)	Mídazólám. AUC: ↔ 1,18 Mídazólám. $C_{max}$ : ↔ 1,21 Maravirocþéttni ekki mæld, engrar milliverkunar að vænta.	CELSENTRI 300 mg tvisvar á sólarhring og mídazólám má gefa samtímis án skammtaaðlögunar.
<b>JURTALYF</b>		
<b>Jóhannesarjurt (Hypericum perforatum)</b>	Gert er ráð fyrir að samtímis gjöf jóhannesarjurtar og maravirocs dragi verulega úr þéttni maravirocs sem gæti valdið ófullnægjandi þéttni og leitt til minnkunar á veirufræðilegri svörun og hugsanlega ónæmis fyrir maraviroci.	Samhliða notkun maraviroc og jóhannesarjurtar eða vara sem innihalda jóhannesarjurt, er ekki ráðlögð.

<sup>a</sup> Sjá í töflu 1 ráðleggingar um maraviroc skammta fyrir börn þegar það er gefið samhliða annarri andretrovírusmeðferð og öðrum lyfjum.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

##### Meðganga

Takmörkuð gögn liggja fyrir um notkun maravirocs á meðgöngu. Áhrif maravirocs á meðgöngu hjá mönnum eru ekki þekkt. Rannsóknir á dýrum sýndu eiturvefkanir á æxlun við mikla útsetningu. Lyfjafræðileg virkni í upphafi (CCR5-viðtakasækni) var takmörkuð hjá þeim tegundum sem voru rannsakaðar (sjá kafla 5.3). Maraviroc á aðeins að nota á meðgöngu ef væntanlegur ávinningur af meðferð vegur þyngra en möguleg áhætta fyrir fóstur.

##### Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort maraviroc skilst út í brjóstamjólk hjá mönnum. Eiturefnafræðileg gögn hjá dýrum hafa sýnt umfangsmikinn útskilnað maravirocs í mjólk. Lyfjafræðileg virkni í upphafi (CCR5-viðtakasækni) var takmörkuð hjá þeim tegundum sem voru rannsakaðar (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn.

Mælt er með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti til að forðast að bera HIV-smit áfram.

##### Frjósemi

Ekki liggja fyrir nein gögn um áhrif maraviroc á frjósemi manna. Í rottum hafa engin áhrif komið fram á frjósemi karl- eða kvendýra (sjá kafla 5.3).

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Maraviroc gæti haft væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa skal sjúklinga um að greint hefur verið frá sundli meðan á meðferð með maraviroci stendur. Hafa þarf klínískt ástand sjúklingsins og aukaverkanir af völdum maravirocs í huga þegar verið er að íhuga hæfni sjúklingsins til aksturs, hjólríða eða stjórnunar véla.

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt á öryggisupplýsingum

##### *Fullorðnir*

Mat á meðferðartengdum aukaverkunum er byggt á sameiginlegum rannsóknaniðurstöðum úr tveimur II.b/III. stigs rannsóknum hjá fullorðnum meðferðarreyndum sjúklingum (MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2) og einni rannsókn hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður (MERIT) og eru sýktir með CCR5-sæknum HIV-1 (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í II.b/III. stigs rannsóknunum voru ógleði, niðurgangur, þreyta og höfuðverkur. Þessar aukaverkanir voru algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ).

#### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar eru skráðar eftir flokkun eftir líffærum og tíðni. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðnin er skilgreind sem mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Aukaverkanir og óeðlilegar rannsóknaniðurstöður sem fara hér á eftir eru ekki aðlagðar að útsetningu fyrir lyfinu.

**Tafla 3. Aukaverkanir sem sáust í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu**

<u>Flokkun eftir líffærum</u>	<u>Aukaverkun</u>	<u>Tíðni</u>
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Lungnabólga, candidasveppasýking í vélinda	sjaldgæfar
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	Krabbamein í gallrás, stóreitolfrumuæxli (dreift, ekki Hodgkinssjúkdómur), Hodgkinssjúkdómur, meinvörp í beini, meinvörp í lifur, meinvörp í lífhimnu, krabbamein í nefkoki, krabbamein í vélinda	mjög sjaldgæfar
Blóð og eitlar	Blóðleysi	algengar
	Blóðfrumnafæð, kyrningafæð	mjög sjaldgæfar
Efnaskipti og næring	Lystarleysi	algengar
Geðræn vandamál	Þunglyndi, svefnleysi	algengar
Taugakerfi	Flog og flogaköst	sjaldgæfar
Hjarta	Hjartaöng	mjög sjaldgæfar
Æðar	Réttstöðuþrýstingsfall (sjá kafla 4.4)	sjaldgæfar
Meltingarfæri	Kviðverkur, uppþemba, ógleði	algengar
Lifur og gall*	Aukning á alanínamínótransferasa, aukning á aspartatamínótransferasa	algengar
	Aukning á bílfrúbíni í blóði, aukning á gammaglútamílntransferasa	sjaldgæfar
	Eitrunarlifrabólga, lifrabilun, skorpulifur, aukning á alkalískum fosfatasa í blóði	mjög sjaldgæfar
	Lifrabilun með ofnæmiseinkennum	koma örsjaldan fyrir
Húð og undirhúð*	Útbrot	algengar
	Stevens-Johnson-heilkenni / eitrunardrep í húðþekju	mjög sjaldgæfar / tíðni ekki þekkt
Stoðkerfi og stoðvefur	Vöðvabólga, aukning á kreatínfosfókínasa í blóði	sjaldgæfar
	Vöðvavisnun	mjög sjaldgæfar
Nýru	Nýrnabilun, próteinnmiga	sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Máttleysi	algengar



## Lýsingar á völdum aukaverkunum

Greint hefur verið frá seinkuðum ofnæmisviðbrögðum, yfirleitt innan 2-6 vikna frá upphafi meðferðar, þ.m.t. útbrot, hiti, eósíníklafjöld og lifrarviðbrögð (sjá einnig kafla 4.4). Viðbrögð í húð og lifur geta komið fram sem stök tilvik eða samhliða.

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlega ónæmisbælingu við upphaf samsettrar retróveirulyfjameðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) geta komið fram bólguviðbrögð við einkennalausum tækifærissýkingum eða eftirstöðvum eftir tækifærissýkingu. Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsofnæmissjúkdóma (eins og Graves sjúkdóm og sjálfsofnæmis lifrabólgu). Hins vegar er breytilegt hvenær þeir koma fram og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá tilfellum af beindrepi, sérstaklega hjá sjúklingum með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða langtímaútsetningu fyrir samsettri retróveirulyfjameðferð (CART). Tíðni þessa er óþekkt (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá tilvikum um yfirlið af völdum réttstöðuþrýstingsfalls.

## Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

Tafla 4 sýnir tíðnina  $\geq 1\%$  á frávikum af gráðu 3-4 (ACTG-skilmerki) byggt á hámarksbreytingu á rannsóknaniðurstöðum án tillits til upphafsgilda.

**Tafla 4: Tíðni  $\geq 1\%$  á frávikum af gráðu 3-4 (ACTG-skilmerki) byggt á hámarksbreytingu á rannsóknaniðurstöðum án tillits til upphafsgilda rannsókna MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2 (sameiginleg greining, að 48 viku)**

Rannsókn	Mörk	Maraviroc 300 mg tvisvar á sólarhring + besta grunnmeðferð N =421* (%)	Lyfleysa + besta grunnmeðferð N =207* (%)
Lifur og gall			
Aspartatamínótransferasi	>5,0x ULN	4,8	2,9
Alanínamínótransferasi	>5,0x ULN	2,6	3,4
Heildarbílúrúbín	>5,0x ULN	5,5	5,3
Meltingarfæri			
Amýlasi	>2,0x ULN	5,7	5,8
Lípasi	>2,0x ULN	4,9	6,3
Blóð og eitlar			
Heildarfjöldi daufkyrninga	<750/mm <sup>3</sup>	4,3	1,9

ULN: Upper Limit of Normal: eðlileg efri mörk.

\* Hundradshlutfall byggt á heildarfjölda sjúklinga sem metnir voru fyrir hverja rannsókn.

MOTIVATE rannsóknirnar voru framlengdar fram yfir 96 vikur, með eftirfylgnitímabili (observational phase) framlengt að 5 árum, til að meta langtímaöryggi maraviroc. Langtímaöryggi/valdir endapunktur voru m.a. dauðsföll, skilgreind alnæmistilvik, lifrabilun, hjartadrep/blóðþurrð í hjarta, illkynja sjúkdómar, rákvöðvalýsa og aðrir alvarlegir smitsjúkdómar við meðferð með maraviroci. Tíðni þessara völdu endapunkta hjá einstaklingum í meðferð með maraviroci á þessu eftirfylgnitímabili var sambærileg við tíðni sem kom fram á öðrum tímapunntum rannsóknarinnar.

Hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður var tíðni óeðlilegra rannsóknarniðurstaðna af 3. og 4. gráðu, miðað við ACTG-skilmerki, svipuð hjá þeim sem fengu maraviroc og hjá þeim sem fengu efavírenz.

## Börn

Upplýsingar um aukaverkanir hjá börnum byggja á 48 vikna öryggisupplýsingum úr rannsókn A4001031 sem í tóku þátt 103 HIV-1 sýktir, meðferðarreyndir sjúklingar á aldrinum 2 til <18 ára sem fengu maraviroc tvisvar sinnum á dag með bestu grunnmeðferð. Í heildina voru öryggisupplýsingar fyrir börn svipaðar og sáust í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

### Einkenni

Stærsti skammtur gefinn í klínískum rannsóknum var 1200 mg. Réttstöðuþrýstingsfall var sú aukaverkun sem takmarkaði skammtastærð.

Lenging QT-bils kom fram hjá hundum og öpum við plasmabéttni sem var sex og tólf sinnum meiri, hjá hvorum fyrir sig, en áætlað er hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt, 300 mg tvisvar á sólarhring. Hins vegar kom engin klínískt marktæk lenging á QT-bili fram í III. stigs klínískum rannsóknum þar sem gefinn var ráðlagður skammtur af maraviroci eða í sérstakri lyfjahvarfarannsókn til að meta hugsanleg áhrif maravirocs á lengingu QT-bils, samanborið við lyfleysu + bestu grunnmeðferð.

### Meðferð

Ekkert sértækt móteitur er til við ofskömmun maravirocs. Meðferð við ofskömmun ætti að felast í almennri stuðningsmeðferð, þ.m.t. að halda sjúklingi í láréttri stöðu (supine position), nákvæmt mat á lífsmörkum sjúklings, blóðþrýstingi og hjartalínuriti.

Ef með þarf, ætti að fjarlægja ófrásogað virkt maraviroc með uppköstum eða magaskolun. Einnig má gefa lyfjakol til að aðstoða við brotnám ófrásogaðs virks efnis. Þar sem maraviroc binst próteini í meðallagi mikið, getur himnuskilun verið gagnleg við brotnám lyfsins. Frekari meðferð skal vera samkvæmt ráðleggingum frá eitrunarmiðstöð í hverju landi fyrir sig, þar sem hún er til staðar.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Veiruhamlandi lyf til altækrar notkunar, önnur veirusýkingalyf, ATC-flokkur: J05AX09

### Verkunarháttur

Maraviroc tilheyrir meðferðarflokki sem kallast CCR5-blokkar. Maraviroc binst sérstækt við CCR5-viðtakann (chemokine receptor) hjá mönnum, sem varnar CCR5-sæknum HIV-1 inngöngu í frumurnar.

### Veiruhamlandi verkun *in vitro*

Maravíroc hefur enga veiruhamlandi verkun *in vitro* gegn veirum sem geta notað CXCR4 sem meðviðtaka sinn (co-receptor) (veirum með tvíþætta sækni eða CXCR4-sækni, allar nefndar „CXCR4-notandi“ veirur hér fyrir neðan). EC90-gildi, aðlagð að sermi, hjá 43 klínískum HIV-1-frumstofnum var 0,57 (0,06 - 10,7) ng/ml án marktækra breytinga milli mismunandi undirhópa sem prófaðir voru. Veiruhamlandi verkun maravírocs gegn HIV-2 hefur ekki verið metin. Nánari upplýsingar eru í lyfjafræðikaflanum í EPAR (European Public Assessment Report) fyrir CELSENTRI á vef Lyfjastofnunar Evrópu (EMA).

Samsett meðferð með maravíroci og öðrum retróveirulyfjum í frumurækt, var ekki mótverkandi við fjölda núkleósíðabakritahemla, bakritahemla sem ekki eru núkleósíð, próteasahemla eða HIV-inngönguhemilinn, enfúvirtíð.

### Ónæmi (virologic escape)

Ónæmi fyrir maravíroci getur myndast eftir tveimur leiðum: veira sem fyrir er sem getur notað CXCR4 sem meðviðtaka sinn (CXCR4-notandi veirur) til inngöngu eða með vali á veiru sem heldur áfram að nota eingöngu lyfjabundið CCR5 (CCR5-sæknar veirur).

### *In vitro*:

HIV-1-afbrigði með skertu næmi fyrir maravíroci hafa verið valin *in vitro*, eftir raðvegi tveggja CCR5-sækinna veira (0 rannsóknarstofustofnar, 2 klínískir stofnar). Veirurnar sem voru ónæmar fyrir maravíroci voru áfram CCR5-sæknar og engin hambrigði voru frá CCR5-sæknum veirum til CXCR4-notandi veira.

### *Svipgerðarónæmi*

Ferlar sem sýna svörun við þéttni, fyrir maravíroc ónæmar veirur voru svipgerðarlega dæmigerðir ferlar sem náðu ekki 100% hömlun í rannsóknum, þar sem notaðar voru raðþynningar af maravíroci (<100% hlutfallsleg hámarkshömlum (MPI = maximal percentage inhibition)). Hefðbundið margfeldisgildi breytingar á IC50/IC90 var ekki gagnlegt viðmið til að mæla svipgerðarónæmi, þar sem gildin voru stundum óbreytt þrátt fyrir marktæka minnkun næmis.

### *Arfgerðarónæmi*

Stökkbreytingar söfnuðust saman í gp120-glýcópóteinhjúpnunum (veirupróteinið sem binst CCR5-meðviðtakanum). Staðsetning þessara stökkbreytinga var ekki sjálfkvæm á milli mismunandi stofna. Því er mikilvægi þessara stökkbreytinga fyrir næmi annarra veira fyrir maravíroci ekki þekkt.

### *Krossónæmi in vitro*:

HIV-1-klínískt einangraðir stofnar sem voru ónæmir fyrir NRTI, NNRTI, PI og enfúvirtíði, voru allir næmir fyrir maravíroci í frumurækt. Maravíroc-ónæmar veirur sem komu fram *in vitro* héldust næmar fyrir inngönguhemlinum enfúvirtíði og próteasahemlinum sakvínavíri.

### *In vivo*:

#### *Meðferðarreynindir fullorðnir sjúklingar*

Í lykilrannsóknunum (MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2) voru 7,6% sjúklinga með breytingu á sækniþurstöðum frá CCR5-sækni til CXCR4-sækni eða tvíþætta/blandaða sækni milli skimunar og upphafsgilda (á 4-6 vikna tímabili).

### *Meðferðarbrestur með CXCR4-notandi veirum:*

CXCR-4 notandi veira greindist við meðferðarrest hjá u.þ.b. 60% einstaklinga þar sem maraviroc meðferð brást, í samanburði við 6% einstaklinga sem upplifðu meðferðarrest í þeim armi rannsóknarinnar sem fékk lyfleysu + bestu grunnmeðferð. Til þess að rannsaka líklegan uppruna CXCR-4-veirunnar „í meðferð“ var gerð nákvæm einræktunargreining á veiru frá 20 dæmigerðum einstaklingum sem CXCR-4 notandi veiran greindist hjá við meðferðarrest (16 einstaklingum úr maraviroc örmum rannsóknarinnar og 4 einstaklingum frá þeim armi sem fékk lyfleysu + bestu grunnmeðferð). Þessi greining sýndi fram á að CXCR4- notandi veirur voru upprunnar úr fyrirbyggjandi CXCR4-notandi hýsli sem ekki voru greindar í upphafi, fremur en úr stökkbreyttum CCR5-sæknum veirum sem voru til staðar í upphafi. Eftir meira en 35 daga eftirfylgni eftir meðferðarrest með maraviroc meðferð með CXCR-4 notandi veirum hjá sjúklingum með CCR5-veirur í upphafi, sýndi greining á sækni að hjá 33 af 36 sjúklingum urðu veirustofnarnir aftur CCR5-sæknir.

Þegar meðferðarrestur gegn CXCR-4 notandi veiru á sér stað virðist ónæmismynstrið gegn öðrum retróveirulyfjum vera svipað og hjá CCR5-sækna hópnum í upphafi, en það er byggt á þeim upplýsingum sem eru fyrir hendi. Því skal gera ráð fyrir því, þegar meðferðaráætlun er valin, að veirur sem eru hluti af áður ógreinda CXCR-4-notandi hópnum (þ.e. veirur í minnihlutahópi) hafi sama ónæmismynstur og CCR5-sækni hópurinn.

#### Meðferðarrestur með CCR5-sæknum veirum:

##### *Svipgerðarónæmi:*

Hjá 22 af 58 sjúklingum með CCR5-sæknar veirur þegar meðferðarrestur með maraviroc átti sér stað voru veirur með skert næmi fyrir maraviroci. Hjá hinum 36 sjúklingum var ekkert sem benti til veiru með skert næmi, greint með veirufræðilegri greiningarrannsókn á dæmigerðum hópi. Síðari hópurinn var með forspárgildi sem hafði fylgni við litla meðferðarheldni (lág og breytileg lyfjabéttni og útreiknaður mismunur á forspárgildi og raunverulegu næmi fyrir bestu grunnmeðferð (Optimal background therapy = OBT) oft mikill). Hjá sjúklingum þar sem meðferð með CCR5-sækinni veiru eingöngu bregst gæti maraviroc enn verið virkt ef MPI-gildi er  $\geq 95\%$  (PhenoSense Entry assay). Virkni *in vivo* fyrir veirur með MPI-gildi  $< 95\%$  hefur ekki verið áætluð.

##### *Arfgæðarlegt ónæmi*

Hjá tiltölulega fáum hefur meðferð sem inniheldur maraviroc brugðist vegna svipgerðarónæmis (þ.e. getan að nota lyfjabundið CCR5 með MPI  $< 95\%$ ). Fram að þessu hefur ekkert mynstur stökkbreytinga greinst. Þau gp120 aminósýruskiptihvörf sem höfðu greinst fram að þessu eru háð aðstæðum og í eðli sínu ófyrirsjáanleg með tilliti til næmis maravirocs.

##### *Meðferðarreynd börn*

Í 48 vikna greiningunni (N=103) greindist veira sem var ekki CCR5-sækin hjá 5/23 (22%) þátttakenda við veirufræðilegan brest. Einn þátttakandi til viðbótar var með CCR5-sækna veiru með minnkað næmi fyrir maraviroc við veirufræðilegan brest, þótt það væri ekki við lok meðferðar. Þátttakendur með veirufræðilegan brest virtust yfirleitt hafa litla meðferðarheldni gagnvart bæði maraviroci og grunnandrétróveirumeðferðinni í skammtaáætlunum þeirra. Í heildina var verkunarháttur ónæmis fyrir maraviroci sem sást hjá þessu meðferðarreynda þýði með börnum, svipað og það sem sást hjá þýði með fullorðnum.

#### Klínískar niðurstöður

##### Rannsóknir á meðferðarreyndum fullorðnum sjúklingum sýktum af CCR5-sæknum veirum

Klínísk verkun maravirocs (í samsettri meðferð með öðrum retróveirulyfjum) á plasmagildi HIV-RNA og CD4+-frumufjölda hefur verið rannsökuð í tveimur lykilrannsóknum. Rannsóknirnar eru

slembiraðaðar, tvíblindar, fjölsetra rannsóknir (MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2, n=1076) á sjúklingum sem eru sýktir af CCR5-sæknum HIV-1, ákveðið með Monogram Trofile prófi.

Sjúklingarnir sem uppfylltu skilyrði fyrir inngöngu í rannsóknum höfðu fyrri útsetningu fyrir að minnsta kosti þremur retróveirulyfjaflokkum [ $\geq 1$  NRTI,  $\geq 1$  NNRTI,  $\geq 2$  PI og/eða enfúvartíð] eða skráð ónæmi fyrir að minnsta kosti einu lyfi hvers lyfjaflokks. Sjúklingum var slembiraðað í hlutföllunum 2:2:1 á maraviroc 300 mg (skammta jafngildi) einu sinni á sólarhring, tvisvar á sólarhring, eða lyfleysu samhliða bestu grunnmeðferð sem samanstóð af þremur til sex retróveirulyfjum (að undanskildu rítónavíri í litlum skömmtum). Besta grunnmeðferð var valin með tilliti til fyrri meðferðarsögu sjúklingsins og mælingum á svipgerðar- og arfgerðarveiruónæmi við grunnlínu.

**Tafla 5: Lýðfræðileg- og upphafseinkenni sjúklinga (samanlagðar rannsóknir MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2)**

Lýðfræðileg einkenni og einkenni í upphafi	Maraviroc 300 mg tvisvar á sólarhring + besta grunnmeðferð N = 426	Lyfleysa + besta grunnmeðferð N = 209
Aldur (ár) (bil, ár)	46,3 21-73	45,7 29-72
Karlkyn	89,7%	88,5%
Kynþáttur (hvítir/svartir/aðrir)	85,2% / 12% / 2,8%	85,2% / 12,4% / 2,4%
Meðaltal HIV-1-RNA ( $\log_{10}$ eintök/ml) í upphafi	4,85	4,86
Miðgildi CD4+-frumufjölda (frumur/mm <sup>3</sup> ) í upphafi (á bilinu, frumur/mm <sup>3</sup> )	166,8 (2,0-820,0)	171,3 (1,0-675,0)
Veirufnumfjöldi $\geq 100.000$ eintök/ml við skimun	179 (42,0%)	84 (40,2%)
CD4+-frumufjöldi $\leq 200$ frumur/mm <sup>3</sup> í upphafi	250 (58,7%)	118 (56,5%)
Fjöldi (prósenta) sjúklinga með GSS-stig <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>Byggt á GeneSeq-ónæmisgreiningu  
GSS-stig = „genotypic sensitivity scores“

Takmarkaður fjöldi sjúklinga af öðrum kynþáttum en hvíta kynstofninum var tekinn inn í klínísku lykilorannsóknirnar, því eru mjög takmarkaðar upplýsingar fyrir hendi um þessa sjúklingahópa.

Meðalaukning CD4+-frumufjölda frá upphafi hjá sjúklingum sem ekki svöruðu meðferð og höfðu breytingu á sækniindurstöðum yfir í tvíþætta/blandað sækni eða CXCR4, í maraviroc 300 mg tvisvar á sólarhring + besta grunnmeðferð (+56 frumur/mm<sup>3</sup>) hópnun var hærri en sú sem sást hjá sjúklingum sem svöruðu ekki meðferð með lyfleysu + bestu grunnmeðferð (+13,8 frumur/mm<sup>3</sup>) án tillits til sækni.

**Tafla 6. Verkun við 48. viku (samanlagðar rannsóknir MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2)**

Niðurstöður	Maraviroc 300 mg tvisvar á sólarhring + besta grunnmeðferð N=426	Lyfleysa + besta grunnmeðferð	Munur <sup>1</sup> (Öryggisbil <sup>2</sup> )

		<b>N=209</b>	
HIV-1-RNA Meðalbreyting frá upphafsgildi (log <sub>10</sub> eintök/ml)	-1,837	-0,785	1,055 (-1,327, -0,783)
Hundraðshluti sjúklinga með HIV-1 RNA <400 eintök/ml	56,1%	22,5%	Hlutfallslíkur: 4,76 (3,24, 7,00)
Hundraðshluti sjúklinga með HIV-1 RNA <50 eintök/ml	45,5%	16,7%	Hlutfallslíkur: 4,49 (2,96, 6,83)
CD4+-frumufjöldi Meðalbreyting frá upphafsgildi (frumur/μl)	122,78	59,17	63,13 (44,28, 81,99) <sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Hjá öllum endapunktum verkunar voru öryggisbilin 95%, nema fyrir HIV-1-RNA þar sem breyting frá upphafsgildi var 97,5%

Í afturvirkri greiningu á MOTIVATE rannsóknunum með næmari aðferð við skimun á sækni (Trofile ES), var svörunartíðni (<50 eintök/ml í viku 48) hjá sjúklingum með eingöngu CCR5-sækna veiru í upphafi 48,2% hjá þeim sem fengu meðferð með maraviroci + bestu grunnmeðferð (n=328) og 16,3% hjá þeim sem fengu lyfleysu + bestu grunnmeðferð (n=178).

Maraviroc 300 mg tvisvar á sólarhring + besta grunnmeðferð hafði meiri virkni en lyfleysa + besta grunnmeðferð hjá öllum rannsókuðum sjúklingaundirhópum (sjá töflu 7). Hjá sjúklingum með mjög lítinn fjölda CD4+-frumna í upphafi (þ.e. < 50 frumur/μl) var árangurinn minni. Þessi undirhópur var með mikinn fjölda slæmra forspárgilda, þ.e. magnbundið ónæmi og mikinn veirufjölda í upphafi. Engu að síður var sýnt fram á marktækan meðferðarárangur af maraviroci í samanburði við bestu lyfleysu + grunnmeðferð (sjá töflu 7).

**Tafla 7. Hlutfall sjúklinga sem höfðu <50 eintök/ml á 48. viku, eftir undirhópum (sameiginlegar rannsóknir MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2).**

Undirhópar	HIV-1-RNA <50 eintök/ml	
	Maraviroc 300 mg tvisvar á sólarhring + besta grunnmeðferð N=426	Lyfleysa besta grunnmeðferð N=209
HIV-1-RNA skimun (eintök/ml):		
<100.000	58,4%	26,0%
≥100.000	34,7%	9,5%
Upphafsgildi CD4+ (frumur/μl):		
< 50	16,5%	2,6%
50-100	36,4%	12,0%
101-200	56,7%	21,8%
201-350	57,8%	21,0%
≥ 350	72,9%	38,5%
Virk ARV í bestu grunnmeðferð <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>Byggt á GSS-stigum (genotypic sensitivity scores).

### Rannsóknir á meðferðarreynndum fullorðnum sjúklingum sýktum af veirum sem ekki hafa CCR5-sækni:

Rannsókn A4001029 var könnunarrannsókn, á sjúklingum sýktum af HIV-1 með tvíþætta/blandaða eða CXCR4-sækni, með svipaða hönnun og rannsóknir MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2. Hjá þessum einstaklingum tengdist nokun maravirocs ekki marktækri lækkun á HIV 1 RNA samanborið við lyfleysu og óæskileg áhrif á CD4+ fjölda komu ekki fram.

### Rannsóknir á fullorðnum sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður sýktir af veirum sem hafa CCR5-sækni

Slembiröðuð og tvíblind rannsókn (MERIT), rannsakaði maraviroc í samanburði við efavírenz, bæði lyfin gefin sem samsett meðferð með zídóvúdíni/lamivúdíni (n=721, 1;1). Eftir 48 vikna meðferð náði maraviroc engu minni virkni samanborið við efavírenz fyrir endapunkt HIV-1-RNA < 50 eintök/ml (65,3 fyrir maraviroc samanborið við 69,3% fyrir efavírenz, lægri öryggismörk -11,9%). Fleiri sjúklingar sem fengu meðferð með maraviroci hættu meðferð vegna ónógrar verkunar (43 samanborið við 15) og meðal sjúklinga með ónóga verkun var hlutfall þeirra sem náði NRTI-ónæmi (aðallega lamivúdín) hærra hjá þeim sem fengu meðferð með maraviroci. Færri sjúklingar hættu meðferð með maraviroci vegna aukaverkana (15 samanborið við 49).

### Rannsóknir hjá fullorðnum sjúklingum sem einnig eru sýktir af lifrabólguveiru B og/eða lifrabólguveiru C

Öryggi lifrar við notkun maravirocs ásamt öðrum retróveirulyfjum hjá HIV-1 sýktum sjúklingum sem hafa CCR5-sækni með HIV RNA <50 eintök/ml, sem einnig eru sýktir af lifrabólguveiru C og/eða lifrabólguveiru B var metið í fjölsetra, slembaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu. 70 einstaklingum (Child-Pugh flokkur A, n=64; Child-Pugh flokkur B, n=6) var slembiraðað í maravirochópinn og 67 einstaklingum (Child-Pugh flokkur A, n=59; Child-Pugh flokkur B, n=8) var slembiraðað í lyfleysuhópinn.

Aðalmarkmiðið var að meta tíðni ALT frávik á stigi 3 og 4 (>5x eðlileg efri mörk ef upphafsgildi fyrir ALT var ≤ eðlileg efri mörk; eða > 3,5x upphafsgildi ef upphafsgildi fyrir ALT var > eðlileg efri mörk) í viku 48. Einn einstaklingur í hvorum meðferðarhóp hafði náð aðalendapunktinum í viku 48 (í viku 8 í lyfleysuhópnum og í viku 36 í maravirochópnum).

### Rannsóknir á meðferðarreynndum sjúklingum sýktum af CCR5-sæknum veirum

Rannsókn A4001031 er opin, fjölsetra rannsókn hjá börnum (á aldrinum 2 ára til yngri en 18 ára) sem sýkt eru af CCR5-sæknum HIV-1, ákveðið með Trofile prófi með auknu næmi. Þátttakendur þurftu að vera með HIV-RNA hærra en 1.000 eintök á ml við skimun.

Allir þátttakendur (n=103) fengu maraviroc tvisvar á dag og grunnmeðferð. Skammtur maravirocs var byggður á líkamsyfirborði og skammtar voru aðlagðir eftir því hvort þátttakandinn var að fá öflugan CYP3A hemil og/eða virkja.

Hjá börnum með jákvæð próf á sækni greindust tvíþætta/blandaðar/CXCR4-sækna veirur í u.þ.b. 40% af skimunarsýnum (8/27, 30% hjá 2-6 ára, 31/81, 38% hjá 6-12 ára og 41/90, 46% hjá 12-18 ára) sem undirstrikar mikilvægi þess að prófa sækni einnig hjá börnum.

Í þýðinu voru 52% kvenkyns og 69% af svörtum kynstofni, með meðalaldur 10 ára (bil: 2 ára til 17 ára). Við upphaf var meðtal HIV-1 RNA í plasma 4,3 log<sub>10</sub> eintök/ml (bil 2,4 til 6,2 log<sub>10</sub> eintök á ml), meðal CD4+ frumufjöldi var 551 frumur/mm<sup>3</sup> (á bilinu 1 til 1.654 frumur/mm<sup>3</sup>) og meðal CD4+ % var 21% (bil 0% til 42%).

Eftir 48 vikur náðu 48% þátttakenda sem fengu meðferð með maraviroci og bestu mögulegu grunnmeðferð HIV-RNA í plasma minna en 48 eintök/ml og 65% þátttakenda náðu HIV-RNA í plasma minna en 400 eintök á ml, og var notuð greining sem gerir ráð fyrir að þegar vantar gögn, skipt

er eða hætt meðferð jafngildi það því að meðferð hafi brugðist (missing, switch or discontinuation equals failure analysis). Meðal aukning á CD4+ frumufjölda (prósentur) frá upphafi að viku 48 var 247 frumur/mm<sup>3</sup> (5%).

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásog

Frásog maravirocs er breytilegt með mörgum toppum. Miðgildi hámarksplasmaþéttni maravirocs nást á 2 klst. (á bilinu 0,5-4 klst.) eftir inntöku 300 mg töflu hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Á þessu skammtabili eru lyfjahvörf maravirocs til inntöku ekki í hlutfalli við skammta. Raunaðgengi 100 mg skammts er 23% og er áætlað um 33% við 300 mg. Maraviroc er hvarfefni fyrir útflæðiflutningskerfi P-glykópróteins.

Samtímis gjöf 300 mg töflu og fituríks morgunverðar minnkaði C<sub>max</sub> og AUC maravirocs um 33% og samhliða gjöf 75 mg mixtúru, lausn með fituríkum morgunverðir minnkaði AUC maravirocs um 73% hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum. Rannsóknir með töflunum sýndi minni áhrif fæðu við hækkingu skammts.

Engar hömlur voru á mataræði í rannsóknunum hjá fullorðnum (sem notuðu töflurnar) eða í rannsókninni hjá börnum (sem notaði bæði töflur og ixtúru, lausn). Niðurstöðurnar bentu ekki til áhrifa sem skiptu máli hvað varðar verkun og öryggi í tengslum við inntöku með máltíð eða fastandi. Því má taka maraviroc töflur og mixtúru, lausn í ráðlögðum skömmtum með eða án matar hjá fullorðnum, unglingum og börnum á aldrinum 2 ára og eldri sem eru a.m.k. 10 kg að þyngd (sjá kafla 4.2).

### Dreifing

Maraviroc binst (u.þ.b. 76%) plasmapróteini hjá mönnum og sýnir hóflega sækni í albúmín og alfa-1-sýruglykóprótein. Rúmmál dreifingar maravirocs er u.þ.b. 194 l.

### Umbrot

Rannsóknir hjá mönnum og *in vitro* rannsóknir þar sem notaðar voru netbólur mannslifrar og ensím sem eru til staðar hafa sýnt að maraviroc umbrotar fyrst og fremst fyrir tilstilli cýtókróm P450-kerfisins í umbrotsefni sem eru í eðli sínu óvirk gegn HIV-1. *In vitro* rannsóknir benda til að maraviroc umbroti aðallega fyrir tilstilli CYP3A4-ensímisins. *In vitro* rannsóknir benda einnig til að margbreytilegu ensímin CYP2C9, CYP2D6 og CYP2C19 stuðli ekki marktækt að umbroti maravirocs.

Eftir inntöku staks 300 mg skammts er maraviroc aðalefnið í blóðrásinni (u.þ.b. 42% geislavirkni). Hjá mönnum er aðalumbrotsefnið í blóðrás afleitt amín (u.þ.b. 22% geislavirkni) myndað með N-afalkýleringu. Þetta pólaða umbrotsefni hefur enga marktæka lyfjafræðilega verkun. Önnur umbrotsefni verða til við einoxun og valda aðeins minniháttar geislavirkni í plasma.

### Brotthvarf

Framkvæmd var rannsókn á umfangi jafnvægis/útskilnaðar þar sem notaður var stakur 300 mg skammtur af <sup>14</sup>C-merktu maraviroci. Á 168 klst. fannst u.þ.b. 20% geislamerkisins í þvagi og 76% í saur. Maraviroc var aðalefnið sem fannst í þvagi (meðaltal 8% af skammti) og í saur (meðaltal 25% af skammti). Afgangurinn skildist út sem umbrotsefni. Eftir gjöf í bláæð (30 mg), var helmingunartími maravirocs 13,2 klst., 22% skammtsins skildist út óbreyttur í þvagi og voru gildi heildarúthreinsunar og úthreinsunar um nýru 44,0 l/klst. og 10,17 l/klst, hvors fyrir sig.

### Sérstakir sjúklingshópar:

#### *Börn*



Gerðar voru umfangsmikilar mælingar á lyfjahvörfum maravirocs hjá 50 meðferðarreyndum börnum sýktum af CCR5-sæknum HIV-1 á aldrinum 2 til 18 ára (þyngd 10,0 til 57,6 kg) á tímabilinu sem skammtar voru ákvarðaðir í klínískri rannsókn A4001031. Lyfjaskammtarnir voru gefnir með máltíð á dögum sem umfangsmikil lyfjahvörf voru metin og fínstilltir til að ná meðalþéttni yfir skammtabilið ( $C_{\text{meðal}}$ ) hærrí en 100 ng/ml; annars var maraviroc gefið með eða án máltíða.

Upphafsskammtur af maraviroc var kvarðaður frá skömmtum fyrir fullorðna með því að nota líkamsyfirborð 1,73 m<sup>2</sup> að bili líkamsyfirborðs hjá börnum og unglungum (m<sup>2</sup>). Að auki voru skammtar byggðir á því hvort þátttakendur voru að fá öflugan CYP3A hemil (38/50), öflugan CYP3A virkja (2/50) eða önnur lyf samhliða sem ekki eru öflugir CYP3A hemlar eða öflugir CYP3A virkjar (10/50) sem hluta bestu grunnmeðferðar. Gerðar voru takmarkaðar mælingar á lyfjahvörfum hjá öllum þátttakendum þ.m.t. viðbótar þátttakendum 47, sem fengu öflugan CYP3A hemla, sem ekki tóku þátt á tímabilinu sem skammtar voru ákvarðaðir. Áhrif öflugs CYP3A hemils og/eða virkja á lyfjavarfagildi maravirocs hjá börnum voru svipuð og hafa sést hjá fullorðnum.

Bil byggða á líkamsyfirborði (m<sup>2</sup>) hafa verið aðlöguð að bilum sem byggja á þyngd (kg) til að einfalda skömmtun og draga úr skömmtunarmistökum (sjá kafla 4.2). Notkun skammta sem byggja á þyngd (kg) hjá meðferðarreyndum, HIV-1 sýktum börnum og unglungum leiðir til útsetningar fyrir maraviroci svipaðri þeirri sem sést hjá meðferðarreyndum fullorðnum sem fá ráðlagða skammta með samhliða lyfjagjöf. Lyfjahvörf maravirocs hafa ekki verið staðfest hjá börnum yngri en 2 ára (sjá kafla 4.2).

#### *Aldraðir*

Gerð hefur verið þýðisgreining á I/IIa. stigs og III. stigs rannsóknum (16-65 ára að aldri) og hafa engin áhrif tengd aldri sést (sjá kafla 4.2).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Rannsókn var gerð til að bera saman lyfjahvörf 300 mg stakskammts af maraviroci hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi ( $CL_{\text{Cr}} < 30$  ml/mín. n=6) og nýrnasjúkdóm á lokastigi (ESRD) við heilbrigðra einstaklinga (n=6). Rúmfræðilegt meðaltal  $AUC_{\text{inf}}$  (flatarmál undir blóðþéttiferli) (CV%) fyrir maraviroc var eftirfarandi: Heilbrigðir einstaklingar (eðlileg nýrnastarfsemi) 1348,4 ng·h/ml (61%); alvarlega skert nýrnastarfsemi 4367,7 ng·h/ml (52%); nýrnasjúkdómur á lokastigi (skömmtun eftir blóðskilun) 2677,4 ng·h/ml (40%); og nýrnasjúkdómur á lokastigi (skömmtun fyrir blóðskilun) 2805,5 ng·h/ml (45%).  $C_{\text{max}}$  (CV%) var 335,6 ng/ml (87%) hjá heilbrigðum einstaklingum (eðlileg nýrnastarfsemi); 801,2 ng/ml (56%) hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi; 576,7 ng/ml (51%) hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (skömmtun eftir blóðskilun) og 478,5 ng/ml (38%) hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (skömmtun fyrir blóðskilun). Blóðskilun hafði lágmarks áhrif á útsetningu einstaklinga með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Útsetning hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi og einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi voru innan þess bils sem kom fram í rannsóknum með 300 mg stakskammi af maraviroci hjá heilbrigðum einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Því er skammtaáðlögun ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem fá maraviroc án öflugs CYP3A4-hemils (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.5).

Að auki bar rannsóknin saman lyfjahvörf endurtekinna maravirocs skammta gefnum samtímis sakvínavíri/rítónavíri 1.000/100 mg tvisvar á sólarhring (öflugur CYP3A4-hemill) í 7 sólarhringa hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi ( $CL_{\text{Cr}} > 50$  og  $\leq 80$  ml/mín. n=6) og miðlungsskerta nýrnastarfsemi ( $CL_{\text{Cr}} \geq 30$  og  $\leq 50$  ml/mín. n=6) við heilbrigða einstaklinga (n=6). Einstaklingar fengu 150 mg af maraviroci á mismunandi skammtabilum (heilbrigðir einstaklingar – á 12 klst. fresti; vægt skert nýrnastarfsemi – á 24 klst. fresti; miðlungsskert nýrnastarfsemi – á 48 klst. fresti). Meðalþéttni maravirocs á 24 klst. var 445,1 ng/ml hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi, 338,3 ng/ml hjá einstaklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi og 223,7 ng/ml hjá einstaklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi. Meðalþéttni maravirocs frá 24-48 klst. hjá einstaklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi var lítil (32,8 ng/ml). Því getur skammtabil sem er lengra en 24 klst. hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi leitt til ónógrar útsetningar á 24-48 klst.

Skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem fá maraviroc samtímis öflugum CYP3A4-hemlum (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.5).

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Maraviroc umbrotar og útskilst aðallega í lifur. Í rannsókn voru lyfjahlöf staks 300 mg skammts af maraviroc borin saman hjá sjúklingum með vægt (Child-Pugh A, n=8) og miðlungsmikið (Child-Pugh B, n=8) skerta lifrarstarfsemi miðað við heilbrigða einstaklinga (n=8). Hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi voru miðhlutfallatölur fyrir  $C_{max}$  11% hærrí og AUC 25% hærrí og hjá sjúklingum með miðlungsskerta lifrarstarfsemi 32% ( $C_{max}$ ) og 46% (AUC) hærrí en hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með hægari efnaskipti og hraðari úthreinsun um nýru, geta áhrif miðlungsmikið skertrar lifrarstarfsemi verið vanmetin. Því skal gæta varúðar við túlkun niðurstaðnanna. Lyfjahlöf maravirocs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

#### Kynþáttur

Ekki hefur verið greint frá marktækummun á milli fólks af hvítum kynþætti, asiúbúum og svörtum. Lyfjahlöf hafa ekki verið metin hjá öðrum kynþáttum.

#### Kyn

Enginn marktækur munur á lyfjahlöfum hefur komið fram.

#### Lyfjaerfðafraeði

Lyfjahlöf maravirocs eru háð virkni CYP3A5 og tjáningu sem getur stjórnað af erfðabreytileika. Það hefur sýnt sig að hjá þeim sem eru með virkt CYP3A5 (CYP3A5\*1 samsætu) er minni útsetning fyrir maraviroc miðað við hjá þeim sem eru með gallaða CYP3A5 virkni (t.d. CYP3A5\*3, CYP3A5\*6 og CYP3A5\*7). CYP3A5 samsætuþiðni byggist á uppruna: flestir af hvíta kynstofninum (~90%) eru slakir umbrjótar CYP3A5 hvarfefna (þ.e. einstaklingar sem eru ekki með eintök af virkum CYP3A5 samsætum) en u.þ.b. 40% afrísk-amerískra og 70% afrískra einstaklinga upprunnir sunnan Sahara eru hraðir umbrjótar (þ.e. einstaklingar sem eru með tvö eintök virkra CYP3A5 samsæta).

Í I. stigs rannsókn sem gerð var hjá heilbrigðum einstaklingum höfðu svartir með CYP3A5 arfgerð sem svaraði til hraðs umbrots maravirocs (2 CYP3A5\*1 samsætur; n=12) 37% lægra AUC við gjöf maraviroc 300 mg tvisvar á dag miðað við svarta (n=11) og hvíta (n=12) þátttakendur með CYP3A5 arfgerð sem svaraði til slaks umbrots maravirocs (engin CYP3A5\*1 samsæta). Munur á útsetningu fyrir maraviroc hjá þeim sem eru með hratt og slakt umbrot með tilliti til CYP3A5 var minni þegar maraviroc var gefið ásamt öflugum CYP3A hemli: hjá þeim sem eru hraðir umbrjótar CYP3A5 (n=12) var AUC maravirocs 17% minna en hjá þeim sem eru slakir CYP3A5 umbrjótar (n=11) við gjöf maraviroc 150 mg einu sinni á dag þegar darunavir/cobicistat (800/150 mg) hafði einnig verið gefið.

Hjá öllum í I. stigs rannsókninni náðist meðalþéttni sem sýnt hefur verið fram á að tengist sem næst hámarks veirufraeðilegri virkni með maraviroc (75 ng/ml) í III. stigs rannsókninni hjá fullorðnum sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður (MERIT). Þrátt fyrir mun á algengi CYP3A5 arfgerðar á milli kynþátta eru áhrif CYP3A5 arfgerðar á útsetningu fyrir maraviroc því ekki talin klínískt marktæk og ekki þarf að aðlaga skammta maravirocs út frá CYP3A5 arfgerð, kynþætti eða þjóðaruppruna.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Lyfjafræðileg virkni í upphafi (CCR5-viðtakasækni) var til staðar hjá öpum (100% viðtakaumráð) og takmörkuð hjá músum, rottum, kaninum og hundum. Ekki hefur verið greint frá marktækum neikvæðum afleiðingum hjá músum og mönnum sem skortir CCR5-viðtaka eftir erfðaúrfellingu.

Rannsóknir *in vitro* og *in vivo* sýndu að maravíroc hefur getu til að auka QTc-bil við skammta sem eru stærri en meðferðarskammtar, án nokkurra merkja um hjartsláttartruflanir.

Eiturverkanarannsóknir við endurtekna skammta hjá rottum staðfestu að lifrin er það líffæri sem aðallega verður fyrir eiturverkunum (hækkaðir transamínasar, ofvöxtur í gallgangi, drep).

Maravíroc var rannsakað með tilliti til mögulegra krabbameinsvaldandi áhrifa með rannsókn, á erfðabreyttum músum, sem stóð í sex mánuði og með rannsókn á rottum sem stóð í 24 mánuði. Hjá músum var ekki greint frá tölfraðilega marktækri aukningu á tíðni æxla við almenna útsetningu frá 7 til 39-faldri útsetningu hjá mönnum (mæling á óbundnu AUC 0-24 klst.) eftir 300 mg tvisvar á sólarhring. Hjá rottum olli gjöf maravíroc, við almenna útsetningu sem var 21-föld væntanleg útsetning hjá mönnum, kirtilæxlum í skjaldkirtli, tengt aðlögunarhæfum lifrabreytingum. Þessar niðurstöður eru ekki taldar hafa mikla þýðingu hjá mönnum. Að auki voru æxli í gallgöngum (cholangiocarcinoma, 2/60 karldýrum við 900 mg/kg og cholangioma, 1/60 kvendýrum við 500 mg/kg) skráð hjá rottum við útsetningu sem var a.m.k. 15-föld ráðgerð óbundin útsetning hjá mönnum.

Maravíroc hafði hvorki stökkbreytandi né eiturverkandi áhrif á erfðarefni í samstæðum rannsóknum *in vitro* og *in vivo*, þ.m.t. bakteríuvíxlaða stökkbreytingu, litningafrávik í eitilfrumum hjá mönnum og í beinmergssmákjarna hjá rottum.

Maravíroc spillti ekki mökun og frjósemi karl- og kvenrottna og hafði engin áhrif á sæði hjá karlrottum sem voru í meðferð með allt að 1.000 mg/kg. Útsetning af þessum skammti samsvarar 39-földu áætluðu óbundnu AUC eftir 300 mg skammt tvisvar sinnum á sólarhring.

Gerðar voru rannsóknir á þroska fósturvísis/fósturs hjá rottum og kanínum við skammta allt að 39-földum og 34-földum áætlaðs óbundins AUC af 300 mg skammti tvisvar sinnum á sólarhring. Hjá kanínum, við skammta sem höfðu eiturverkanir á móðurdýr, fengu 7 fóstur ytri vanskapanir og 1 fóstur við miðskammtinn 75 mg/kg.

Gerðar voru rannsóknir á þroska fyrir og eftir got hjá rottum sem fengu skammta allt að 27-földum áætlaðs óbundins AUC eftir 300 mg skammt tvisvar sinnum á sólarhring. Lítilsháttar aukning sást á hreyfivirkni hjá karlrottum sem fengu stóra skammta bæði sem ungvíði á spena og sem fullvaxta rottur, hins vegar kom engin verkun í ljós hjá kvenrottum. Ekki kom fram verkun á önnur þroskaviðmið hjá þessum afkvæmum, þ.m.t. á frjósemi og æxlun, eftir að móðurdýri var gefið maravíroc.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Sítrónusýra (vatnsfrí)  
Afvatnað natríumsítrat  
Súkralósi  
Natríumbensóat (E211)  
Jarðarberjabragðefni  
Hreinsað vatn

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

4 ár.

Eftir fyrstu opnun: 60 dagar.

#### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymist við lægri hita en 30°C. Fargið 60 dögum eftir fyrstu opnun. Skráið dagsetninguna þegar farga skal mixtúrunni, lausninni á öskjuna í reitinn sem er ætlaður fyrir það. Skráið dagsetninguna um leið og glasið er opnað í fyrsta skiptið.

#### **6.5 Gerð fláts og innihald**

Háþéttipólýetýlenglas (HDPE-glas) með barnaöryggislöki, sem inniheldur 230 ml af maraviroc 20 mg/ml lausn. Pakkningin inniheldur millistykki úr hitaþolnu plasti sem þrýsta skal inn í glasið og 10 ml munngjafaráhald til skömmtunar með pólýprópýlen bol (með kvörðun í ml) og pólýetýlen stimpli.

Munngjafaráhaldið til skömmtunar fylgir með til nákvæmrar mælingar á ávísuðum skammti mixtúru, lausnar.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/418/013

### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. september 2007.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. júlí 2012

### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

*Töflur*

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Þýskaland

*Mixtúra*

Pfizer Service Company  
Hoge Wei 10  
B 1930 Zaventem  
Belgía

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafli 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

Áætlun um áhættustjórnun (RMP)

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2. í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**



**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

Askja fyrir glas sem inniheldur 25 mg maraviroc filmuhúðaðar töflur

**1. HEITI LYFS**

CELSENTRI 25 mg filmuhúðaðar töflur  
maraviroc

**2. VIRKT EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 25 mg af maraviroci.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur sojalesítín: Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

120 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐIR**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI****10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/418/011

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

celsentri 25 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## **UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

Merkimiði á glasi – 25 mg maraviroc filmuhúðaðar töflur

### **1. HEITI LYFS**

CELENTRI 25 mg filmuhúðaðar töflur  
maraviroc

### **2. VIRKT EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 25 mg af maraviroci.

### **3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur sojalesítín: Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### **4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

120 filmuhúðaðar töflur

### **5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐIR**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

### **6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### **7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

### **8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

### **9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

### **10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/418/011

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

## **UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

Askja fyrir glas. Inniheldur 75 mg maraviroc filmuhúðaðar töflur

### **1. HEITI LYFS**

CELSENTRI 75 mg filmuhúðaðar töflur  
maraviroc

### **2. VIRKT EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af maraviroci.

### **3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur sojalesítín: Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### **4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

120 filmuhúðaðar töflur

### **5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐIR**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

### **6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### **7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

### **8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

### **9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

### **10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/418/012

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

celsentri 75 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Merkimiði á glasi – 75 mg maraviroc filmuhúðaðar töflur

### 1. HEITI LYFS

CELSENTRI 75 mg filmuhúðaðar töflur  
maraviroc

### 2. VIRKT EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af maraviroci.

### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur sojalesítín: Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

120 filmuhúðaðar töflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐIR

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

### 10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/418/012

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**



## **UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

Askja fyrir glas. Inniheldur 150 mg maraviroc filmuhúðaðar töflur

### **1. HEITI LYFS**

CELSENTRI 150 mg filmuhúðaðar töflur  
maraviroc

### **2. VIRKT EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af maraviroci.

### **3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur sojalesítín: Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### **4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

180 filmuhúðaðar töflur

### **5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐIR**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

### **6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### **7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

### **8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

### **9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

### **10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/418/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

celsentri 150 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## **UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

Merkimiði á glasi – 150 mg maraviroc filmuhúðaðar töflur

### **1. HEITI LYFS**

CELSENTRI 150 mg filmuhúðaðar töflur  
maraviroc

### **2. VIRKT EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af maraviroci.

### **3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur sojalesítín: Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### **4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

180 filmuhúðaðar töflur

### **5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐIR**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

### **6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### **7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

### **8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

### **9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

### **10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/418/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

celsentri 150 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

## **UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

Askja fyrir glas. Inniheldur 300 mg maraviroc filmuhúðaðar töflur

### **1. HEITI LYFS**

CELSENTRI 300 mg filmuhúðaðar töflur  
maraviroc

### **2. VIRKT EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg af maraviroci.

### **3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur sojalesítín: Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### **4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

180 filmuhúðaðar töflur

### **5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐIR**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

### **6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### **7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

### **8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

### **9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

### **10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/418/006

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

celsentri 300 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Merkimiði á glasi – 300 mg maraviroc filmuhúðaðar töflur

### 1. HEITI LYFS

CELSENTRI 300 mg filmuhúðaðar töflur  
maraviroc

### 2. VIRKT EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg af maraviroci.

### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur sojalesítín: Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

180 filmuhúðaðar töflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐIR

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

### 10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/418/006

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

celsentri 300 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja fyrir þynnupakkningar. Inniheldur 150 mg maraviroc filmuhúðaðar töflur

### 1. HEITI LYFS

CELSENTRI 150 mg filmuhúðaðar töflur  
maraviroc

### 2. VIRKT EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af maraviroci.

### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur sojalesítín: Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur  
60 filmuhúðaðar töflur  
90 filmuhúðaðar töflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐIR

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

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

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

celsentri 150 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja fyrir þynnupakkningar. Inniheldur 300 mg maraviroc filmuhúðaðar töflur

### 1. HEITI LYFS

CELSENTRI 300 mg filmuhúðaðar töflur  
maraviroc

### 2. VIRKT EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg af maraviroci.

### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur sojalesítín: Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur  
60 filmuhúðaðar töflur  
90 filmuhúðaðar töflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐIR

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

celsentri 300 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Límmiði á ytri umbúðir fjölpakkningar með 180 (2 pakkningar með 90 filmuhúðuðum töflum) pakkað í gagnsæja þynnu – með bláa boxinu – 150 mg maraviroc filmuhúðaðar töflur

### 1. HEITI LYFS

CELSENTRI 150 mg filmuhúðaðar töflur  
maraviroc

### 2. VIRKT EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af maraviroci.

### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur sojalesítín: Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölpakkning: 180 (2 pakkningar með 90) filmuhúðaðar töflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐIR

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

### 10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/418/005

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

celsentri 150 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## **UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

Límmiði á ytri umbúðir fjölpakkningar með 180 (2 pakkningar með 90 filmuhúðuðum töflum) pakkað í gagnsæja þynnu – með bláa boxinu –300 mg maraviroc filmuhúðaðar töflur

### **1. HEITI LYFS**

CELSENTRI 300 mg filmuhúðaðar töflur  
maraviroc

### **2. VIRKT EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg af maraviroci.

### **3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur sojalesítín: Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### **4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Fjölpakkning: 180 (2 pakkningar með 90) filmuhúðaðar töflur

### **5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐIR**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

### **6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### **7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

### **8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

### **9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/418/010

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

celsentri 300 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Tvær öskjur fyrir þynnupakkningu. Inniheldur 150 mg maraviroc filmuhúðaðar töflur – án Blue Box

### 1. HEITI LYFS

CELSENTRI 150 mg filmuhúðaðar töflur  
maraviroc

### 2. VIRKT EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af maraviroci.

### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur sojalesítín: Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

90 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkningu, ekki hægt að selja staka pakkningu.

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐIR

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

### 10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/418/005

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

celsentri 150 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

## **UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

Tvær öskjur fyrir þynnupakkningu. Inniheldur 300 mg maraviroc filmuhúðaðar töflur – án Blue Box

### **1. HEITI LYFS**

CELSENTRI 300 mg filmuhúðaðar töflur  
maraviroc

### **2. VIRKT EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg af maraviroci.

### **3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur sojalesítín: Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### **4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

90 filmuhúðaðar töflur. Hluti af fjölpakkningu, ekki hægt að selja staka pakkningu.

### **5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIDIR**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

### **6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### **7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

### **8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

### **9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

### **10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/07/418/010

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

celsentri 300 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

Þynna með 10 töflum af 150 mg maraviroc filmuhúðuðum töflum

**1. HEITI LYFS**

CELSENTRI 150 mg filmuhúðaðar töflur  
maraviroc

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

ViiV Healthcare (vörumerki)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

Þynna með 10 töflum af 300 mg maraviroc filmuhúðuðum töflum

**1. HEITI LYFS**

CELSENTRI 300 mg filmuhúðaðar töflur  
maraviroc

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

ViiV Healthcare (vörumerki)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja fyrir glas sem inniheldur 20 mg/ml maraviroc mixtúru, lausn

### 1. HEITI LYFS

CELSENTRI 20 mg/ml mixtúra, lausn  
maraviroc

### 2. VIRKT EFNI

Hver ml af mixtúru, lausn inniheldur 20 mg af maraviroci.

### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur natríumbensóat (E211): sjá frekari upplýsingar í fylgiseðlinum.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Glasið inniheldur:

230 ml mixtúra, lausn

Pakkningin inniheldur munngjafaráhald til skömmtunar og millistykki

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐIR

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.  
Fargið 60 dögum eftir fyrstu opnun  
Fargið dags:

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/418/013

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

celsentri 20 mg/ml

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Merkimiði á glasi – 20 mg/ml maraviroc mixtúra, lausn

### 1. HEITI LYFS

CELSENTRI 20 mg/ml mixtúra, lausn  
maraviroc

### 2. VIRKT EFNI

Hver ml af mixtúru, lausn inniheldur 20 mg af maraviroci.

### 3. HJÁLPAFENI

Inniheldur natriumbensóat (E211): sjá frekari upplýsingar í fylgiseðlinum.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Glasið inniheldur:  
230 ml mixtúra, lausn

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐIR

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.  
Fargið 60 dögum eftir fyrstu opnun  
Fargið dags:

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/418/013

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**CESENTRI 25 mg filmuhúðaðar töflur**  
**CESENTRI 75 mg filmuhúðaðar töflur**  
**CESENTRI 150 mg filmuhúðaðar töflur**  
**CESENTRI 300 mg filmuhúðaðar töflur**  
maraviroc

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir líka um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um CESENTRI og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota CESENTRI
3. Hvernig nota á CESENTRI
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á CESENTRI
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um CESENTRI og við hverju það er notað

CESENTRI inniheldur lyf sem kallast maraviroc. Maraviroc tilheyrir flokki lyfja sem kallast CCR5-blokkar. CESENTRI verkar með því að blokka viðtaka er nefnist CCR5 sem HIV notar til að komast inn og sýkja frumurnar.

**CESENTRI er notað til meðferðar við alnæmisveirusýkingu af gerð-1 (HIV-1) hjá fullorðnum, unglingum og börnum 2 ára og eldri sem eru þyngri en 10 kg.**

CESENTRI verður að taka í samsettri meðferð með öðrum lyfjum til meðferðar við HIV sýkingum. Þessi lyf eru nefnd *HIV-lyf eða retróveirulyf*.

CESENTRI, í samsettri meðferð með öðrum lyfjum, fækkar veirum í líkamanum og heldur fjölda þeirra niðri. Þetta hjálpar líkamanum að auka fjölda CD4-frumna í blóðinu. CD4-frumur eru tegund hvítra blóðkorna sem er mikilvæg í baráttu líkamans gegn sýkingum.

#### 2. Áður en byrjað er að nota CESENTRI

##### Ekki má nota CESENTRI

- ef þú (eða barnið þitt, ef það er sjúklingurinn) ert með ofnæmi fyrir maraviroci eða fyrir jarðhnetum eða soja eða fyrir einhverju öðru innihaldsefni CESENTRI (*talín upp í kafla 6*).

➔ **Leitaðu ráða hjá læknum** ef þú telur að þetta eigi við um þig eða barnið þitt.

## Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en CELSENTRI er notað eða gefið.

Læknirinn verður að taka blóðsýni til að kanna hvort CELSENTRI sé viðeigandi meðferð fyrir þig (eða barnið þitt ef það er sjúklingurinn).

Sumir sem taka CELSENTRI hafa fengið alvarleg ofnæmisviðbrögð eða húðviðbrögð (*sjá einnig „Alvarlegar aukaverkanir“ í kafla 4*).

Áður en meðferð með lyfinu hefst skaltu vera viss um að læknirinn viti af því, ef þú (eða barnið þitt) hefur eða hafðir einhvern tíma eitthvað af eftirfarandi:

- lifrarsjúkdóma, þ.m.t. langvinna **lifrabólgu** B eða C. Aðeins takmarkaður fjöldi sjúklinga með lifrarsjúkdóma hefur notað CELSENTRI. Fylgjast getur þurft náið með lifrarstarfsemi þinni (*sjá einnig „Lifrarkvillar“ í kafla 4*).
- **lágan blóðþrýsting**, þ.m.t. sundl þegar staðið er upp eða sest er upp snögglega eða ef þú notar blóðþrýstingslækkandi lyf. Þetta stafar af snöggri lækun á blóðþrýstingi. Ef þetta gerist þá skaltu leggjast niður þar til þér (eða barninu) líður betur. Þegar staðið er upp skal gera það eins rólega og hægt er.
- **berkla** eða alvarlegar **sveppasýkingar**. CELSENTRI gæti hugsanlega aukið hættu á myndun sýkinga.
- **nýrnasjúkdóma**. Þetta er **sérstaklega mikilvægt** ef þú notar einnig sum önnur lyf (*sjá „Notkun annarra lyfja samhliða CELSENTRI“ seinna í kafla 2*).
- **hjartasjúkdóma** eða **blóðrásarsjúkdóma**. Aðeins takmarkaður fjöldi sjúklinga með alvarlega hjarta- og æðasjúkdóma hefur notað CELSENTRI.

➔ **Segðu læknum** frá því áður en meðferð er hafin ef þú telur að eitthvað af þessu eigi við um þig (eða barnið þitt).

### Þú þarft að fylgjast með þessum einkennum

Sumir sem taka lyf við HIV sýkingu fá aðra sjúkdóma sem geta verið alvarlegir.

Þetta getur verið

- einkenni sýkingar og bólgu
- liðverkir, stífleiki og beinkvillar

Þú þarft að þekkja mikilvæg einkenni sem þarf að fylgjast með á meðan þú tekur CELSENTRI.

➔ **Lestu upplýsingarnar „Aðrar hugsanlegar aukaverkanir vegna samsettrar meðferðar við HIV“ í kafla 4 í þessum fylgiseðli.**

### Aldraðir

CELSENTRI hefur aðeins verið notað hjá takmörkuðum fjölda fólks 65 ára og eldri. Þú skalt rádfæra þig við lækni hvort þú getur notað CELSENTRI, ef þú tilheyrir þessum aldurshópi.

### Börn

Notkun CELSENTRI hjá börnum yngri en 2 ára eða sem eru léttari en 10 kg hefur ekki verið rannsökuð. Því er ekki mælt með notkun CELSENTRI hjá börnum yngri en 2 ára eða sem eru léttari en 10 kg.

### Notkun annarra lyfja samhliða CELSENTRI

**Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem þú (eða barnið þitt) eruð að nota**, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um náttúruylf eða önnur lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú (eða barnið þitt) byrjar að nota ný lyf meðan á notkun CELSENTRI stendur.

Lyf sem innihalda **jóhannesarjurt** (St. John's Wort) (*Hypericum perforatum*) eru líkleg til að koma í veg fyrir að CELSENTRI verki eins og það á að gera. **Ekki taka þau samhliða CELSENTRI.**

Sum lyf geta haft áhrif á magn CELSENTRI í líkamanum þegar þau eru tekin inn á sama tíma og CELSENTRI. Þetta eru m.a.:

- önnur lyf til meðferðar við sýkingum af völdum **HIV** eða **lifrabólgu C** (t.d. atazanavír, cobicítat, darunavír, efavírenz, etravírín, fosamprenavír, indínavír, lópinavír, nelfínavír, rítónavír, sakvínavír, bóceprevír, telaprevír)
- **sýklalyf** (klaritrómýcín, telitrómýcín, rifampicín, rifabútín)
- **sveppalyf** (ketókónazól, ítrakónazól, flúconazól).
- **krampaleysandi lyf** (karbamazepín, fenobarbítal, fenytoín)

➔ **Láttu lækninn vita** ef þú (eða barnið þitt) tekur eitthvert þessara lyfja. Það hjálpar lækningunum að velja réttan skammt af CELSENTRI.

### Meðganga og brjóstgjöf

Ef þú ert þunguð, verður þunguð eða ráðgerir að verða þunguð:

➔ **Ræddu við lækninn** um áhættu og ávinning af notkun CELSENTRI.

**Ekki er mælt með** brjóstgjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Ekki er vitað hvort innihaldsefni CELSENTRI geti einnig borist í brjóstamjólki. Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstgjöf átt þú að **ræða það við lækninn eins fljótt og auðið er.**

### Akstur og notkun véla

CELSENTRI getur valdið sundli.

➔ **Ekki aka, hjóla eða stjórna tækjum eða vélum** nema þú sért viss um að þú finnur ekki fyrir sundli.

### CELSENTRI inniheldur sojalesítín og natríum

Ef ofnæmi er til staðar fyrir jarðhnetum eða sojabaunum skal ekki nota lyfið.

CELSENTRI inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### 3. Hvernig nota á CELSENTRI

Notið lyfið alltaf nákvæmlega eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið þá skal leita upplýsinga hjá lækningunum eða lyfjafræðingi.

Læknirinn mun ráðleggja þér um hvort betra sé að taka CELSENTRI mixtúru, lausn ef þú (eða barnið þitt) getur ekki gleypt töflur.

### Hve mikið á að taka

### Fullorðnir

**Ráðlagður skammtur af CELSENTRI er 150 mg, 300 mg eða 600 mg tvisvar á sólarhring sem ræðst af öðrum lyfjum sem þú notar samtímis. Taktu alltaf þann skammt sem læknirinn hefur ráðlagt.**

### **Einstaklingar með nýrnakvilla**

Ef þú ert með nýrnakvilla gæti læknirinn breytt skammtinum.

→ **Láttu lækninn vita** ef þetta á við um þig.

### **Unglingar og börn frá 2 ára aldri sem eru þyngri en 10 kg**

Læknirinn mun ákveða réttan skammt af CELSENTRI byggt á þyngd og öðrum lyfjum sem notuð eru á sama tíma.

**CELSENTRI má taka með og án matar.** CELSENTRI skal alltaf taka inn um munn.

CELSENTRI verður að taka í samsettri meðferð með öðrum lyfjum til meðferðar við HIV-sýkingu. Vinsamlegast lesið fylgiseðla hinna lyfjanna til upplýsinga um hvernig þau skulu tekin.

### **Ef stærri skammtur af CELSENTRI en mælt er fyrir um er tekinn**

Ef þú tekur eða gefur óvart of mikið af CELSENTRI:

→ **Hafðu strax samband við lækninn eða næsta sjúkrahús.**

Þig (eða barnið þitt) getur sundlað eða fundist þú verða vankaður/vönkuð við að standa upp eða við að setjast hratt upp. Þetta er vegna skyndilegs blóðþrýstingsfalls. Ef þessi einkenni koma fram á að leggjast niður þar til þér (barninu þínu) líður betur. Þegar staðið er upp skal gera það eins rólega og hægt er.

### **Ef gleymist að taka eða gefa CELSENTRI**

Ef þú (eða barnið þitt) gleymir að taka eða gefa CELSENTRI skammt, skaltu taka eða gefa skammtinn um leið og þú manst eftir því og halda síðan áfram með næsta skammt á venjulegum tíma.

Ef komið er að næsta skammti skaltu ekki taka eða gefa skammtinn sem gleymdist. Bíddu eftir næsta skammti á venjulegum tíma.

**Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.**

### **Ef hætt er að nota CELSENTRI**

Haldið áfram að nota CELSENTRI þar til læknirinn segir að það eigi að hætta.

Mikilvægt er að taka lyfið á réttum tíma á hverjum degi þar sem það tryggir að HIV sýkingin aukist ekki í líkamanum. Því er nauðsynlegt að halda áfram að taka CELSENTRI á réttan hátt, eins og lýst er hér á undan, nema að læknirinn hafi sagt þér (eða barninu þínu) að hætta meðferð.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og á við um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Láttu lækninn vita ef þú tekur eftir einhverju óvenjulegu í sambandi við heilsu þína eða heilsu barnsins.

### **Alvarlegar aukaverkanir – leitið tafarlaust aðstoðar læknis**

### **Alvarleg ofnæmis- eða húðviðbrögð**

Sumir sjúklingar sem taka CELSENTRI hafa fengið alvarleg og lífshættuleg húðviðbrögð og ofnæmisviðbrögð. Þau eru mjög sjaldgæf og geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum sem taka CELSENTRI.

Ef þú færð eitthvert eftirtalinna einkenna meðan þú tekur CELSENTRI:

- þrota í andliti, vörum eða tungu
- öndunarerfiðleika
- útbreidd húðútbrot
- hita
- blöðrur og flögnun á húð, einkum í kringum munninn, nefið, augun og kynfærin

→ **Hafðu strax samband við lækni** ef þessi einkenni koma fram. **Hættu að taka CELSENTRI.**

### **Lifrarkvillar**

Þessi viðbrögð eru mjög sjaldgæf og geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum sem taka CELSENTRI.

Einkenni geta verið:

- lystarleysi
- ógleði eða uppköst
- gulur litur á húð eða augnhvítu
- húðútbrot eða kláði
- mikil þreyta
- magaverkur eða eymsli
- dökkt þvag
- svefnhöfgi og ringlun
- hiti (hár hiti)

→ **Hafðu strax samband við lækni** ef þú færð þessi einkenni. **Hættu að taka CELSENTRI.**

### **Aðrar aukaverkanir**

#### **Algengar aukaverkanir**

Þær geta komið fyrir hjá **1 til 10 af 100 einstaklingum**

- niðurgangur, ógleði, kviðverkir, uppþemba, vindgangur
- lystarleysi
- höfuðverkur, svefnerfiðleikar, þunglyndi
- útbrot (*sjá einnig „Alvarleg ofnæmis- eða húðviðbrögð“ fyrir í kafla 4*)
- máttleysistilfinning eða orkuleysi, blóðleysi (sést við blóðrannsókn)
- hækun lifrarensíma (sést í niðurstöðum blóðrannsóknna), getur bent til lifrarkvilla (*sjá einnig „Lifrarkvillar“ fyrir í kafla 4*).

#### **Sjaldgæfar aukaverkanir**

Þær geta komið fyrir hjá **1 af 100 einstaklingum**

- lungnasýking
- sveppasýking í vélinda
- flog (*krampar*)
- sundl, yfirlið eða aðsvif þegar staðið er á fætur
- nýrnabilun, prótein í þvagi
- aukning á efni sem kallast CPK (sést í niðurstöðum blóðrannsóknna) sem er einkenni um að vöðvar séu bólgnir eða skaddaðir.

#### **Mjög sjaldgæfar aukaverkanir**

Þær geta komið fyrir hjá **1 af 1.000 einstaklingum**

- brjóstverkur (vegna minnkaðs blóðstreymis til hjartans)



- vöðvarýrnun
- sumar gerðir krabbameins eins og krabbamein í vélinda og í gallrás
- fækkun blóðfrumna (sést í niðurstöðum blóðrannsóknna)

### Aðrar hugsanlegar aukaverkanir vegna samsettrar meðferðar við HIV

Einstaklingar sem taka samsetta meðferð við HIV sýkingu geta fengið aðrar aukaverkanir.

### Einkenni sýkingar og bólgu

Einstaklingar með langt gengna HIV sýkingu (alnæmi) hafa veikt ónæmiskerfi og eru líklegri til að fá tækifærissýkingar. Þegar þeir hefja meðferð verður ónæmiskerfið sterkara þannig að líkaminn byrjar að berjast gegn sýkingum.

**Einkenni sýkingar og bólgu** geta komið fram, annaðhvort vegna:

- gamalla, dulinna sýkinga sem rjúka upp aftur þegar líkaminn berst við þær
- ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef (*sjálfsöfnæmissjúkdómar*)

**Einkenni sjálfsöfnæmissjúkdóms** geta komið fram mögum mánuðum eftir upphaf meðferðar við HIV sýkingu. Einkenni geta verið:

- máttleysi í vöðvum
- máttleysi sem kemur fyrst fram í höndum og fótum og færist upp eftir líkamanum í átt að bolnum
- hjartsláttarónot eða skjálfti
- ofvirkni (mikil óeirð og hreyfingar)

Fáir þú einhver einkenni sýkingar eða ef þú tekur eftir einhverjum einkennanna hér á undan:

➔ **Segðu læknum tafarlaust frá því.** Ekki taka önnur lyf við sýkingunni nema samkvæmt ráðleggingum læknisins.

### Liðverkur, stífleiki og beinkvillar

Hjá sumum sem fá samsetta meðferð við HIV kemur fram kvilli sem kallast *beindrep*. Við þennan kvilla deyr hluti beinvefjarins, vegna minnkaðs blóðflæðis til beinanna.

Tíðni þessa kvilla er óþekkt. Meiri líkur geta verið á að fá þá:

- ef þú hefur fengið samsetta meðferð í langan tíma
- ef þú tekur einnig bólgueyðandi lyf sem kallast barksterar
- ef þú neytir áfengis
- ef þú ert með veikt ónæmiskerfi
- ef þú ert of þung/ur.

**Einkenni sem þarf að fylgjast með eru m.a.:**

- stírðleiki í liðum
- verkir og sársauki (sérstaklega í mjöðm, hné eða öxl)
- erfðleikar með hreyfingu

Ef þú finnur fyrir þessum einkennum:

➔ **Láttu læknum vita.**

### Tilkynning aukaverkana

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á CELSENTRI

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota CELSENTRI eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni, þynnunni eða merkimiðanum á glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetningin er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Hvað inniheldur CELSENTRI

- Virka efnið er maraviroc. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur annaðhvort 25 mg, 75 mg, 150 mg eða 300 mg af maraviroci.
- Önnur innihaldsefni eru:

Töflukjarni: Örkristallaður sellulósi, vatnsfrítt kalsíumhýdrógenfosfat, natríumsterkjuglýkólat, magnesíumsterat.

Filmuhúðun: Pólý (vínýlalkóhól), títantvíoxíð (E171), makrógol 3350, talkúm, sojalesítín, indígókarmín-litarefni (E132).

### Útlit CELSENTRI og pakkningastærðir

CELSENTRI filmuhúðaðar töflur eru bláar merktar „MVC 25“, MVC 75“, MVC 150“ eða „MVC 300“.

CELSENTRI 25 mg og 75 mg filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í glösum með 120 töflum. CELSENTRI 150 mg og 300 mg filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í glösum með 180 töflum eða í þynnupakkningum með 30, 60, 90 filmuhúðuðum töflum og fjölpakkningu sem inniheldur 180 (2 pakkningar með 90) filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi:

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

### Framleiðandi:

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### CELSENTRI 20 mg/ml mixtúra, lasun maraviroc

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir líka um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um CELSENTRI og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota CELSENTRI
3. Hvernig nota á CELSENTRI
4. Hugsanlegar aukaverkanir
6. Hvernig geyma á CELSENTRI
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um CELSENTRI og við hverju það er notað

CELSENTRI inniheldur lyf sem kallast maraviroc. Maraviroc tilheyrir flokki lyfja sem kallast CCR5-blokkar. CELSENTRI verkar með því að blokka viðtaka er nefnist CCR5 sem HIV notar til að komast inn og sýkja frumurnar.

**CELSENTRI er notað til meðferðar við alnæmisveirusýkingu af gerð-1 (HIV-1) hjá fullorðnum, unglingum og börnum 2 ára og eldri sem eru þyngri en 10 kg.**

CELSENTRI verður að taka í samsettri meðferð með öðrum lyfjum til meðferðar við HIV sýkingum. Þessi lyf eru nefnd *HIV-lyf eða retróveirulyf*.

CELSENTRI, í samsettri meðferð með öðrum lyfjum, fækkar veirum í líkamanum og heldur fjölda þeirra niðri. Þetta hjálpar líkamanum að auka fjölda CD4-frumna í blóðinu. CD4-frumur eru tegund hvíttra blóðkorna sem er mikilvæg í baráttu líkamans gegn sýkingum.

#### 2. Áður en byrjað er að nota CELSENTRI

##### Ekki má nota CELSENTRI

- ef þú (eða barnið þitt, ef það er sjúklingurinn) ert með **ofnæmi** fyrir maraviroci eða fyrir einhverju öðru innihaldsefni CELSENTRI (*talín upp í kafla 6*).

➔ **Leitaðu ráða hjá læknum** ef þú telur að þetta eigi við um þig eða barnið þitt.

##### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en CELSENTRI er notað eða gefið.

Læknirinn verður að taka blóðsýni til að kanna hvort CELSENTRI sé viðeigandi meðferð fyrir þig (eða barnið þitt ef það er sjúklingurinn).

Sumir sem taka CELSENTRI hafa fengið alvarleg ofnæmisviðbrögð eða húðviðbrögð (*sjá einnig „Alvarlegar aukaverkanir“ í kafla 4*).

Áður en meðferð með lyfinu hefst skaltu vera viss um að læknirinn viti af því, ef þú (eða barnið þitt) hefur eða hafðir einhvern tíma eitthvað af eftirfarandi:

- lifrarsjúkdóma, þ.m.t. langvinna **lifrabólgu** B eða C. Aðeins takmarkaður fjöldi sjúklinga með lifrarsjúkdóma hefur notað CELSENTRI. Fylgjast getur þurft náið með lifrarstarfsemi þinni (*sjá einnig „Lifrarkvillar“ í kafla 4*).
- **lágan blóðþrýsting**, þ.m.t. sundl þegar staðið er upp eða sest er upp snögglega eða ef þú notar blóðþrýstingslækkandi lyf. Þetta stafar af snöggri lækun á blóðþrýstingi. Ef þetta gerist þá skaltu leggja niður þar til þér (eða barninu) líður betur. Þegar staðið er upp skal gera það eins rólega og hægt er.
- **berkla** eða alvarlegar **sveppasýkingar**. CELSENTRI gæti hugsanlega aukið hættu á myndun sýkinga.
- **nýrnasjúkdóma**. Þetta er **sérstaklega mikilvægt** ef þú notar einnig sum önnur lyf (*sjá „Notkun annarra lyfja samhliða CELSENTRI“ seinna í kafla 2*).
- **hjartasjúkdóma** eða **blóðrásarsjúkdóma**. Aðeins takmarkaður fjöldi sjúklinga með alvarlega hjarta- og æðasjúkdóma hefur notað CELSENTRI.

➔ **Segðu læknum** frá því áður en meðferð er hafin ef þú telur að eitthvað af þessu eigi við um þig (eða barnið þitt).

### **Þú þarft að fylgjast með þessum einkennum**

Sumir sem taka lyf við HIV sýkingu fá aðra sjúkdóma sem geta verið alvarlegir.

Þetta getur verið:

- einkenni sýkingar og bólgu
- liðverkir, stífleiki og beinkvillar

Þú þarft að þekkja mikilvæg einkenni sem þarf að fylgjast með á meðan þú tekur CELSENTRI.

➔ **Lestu upplýsingarnar „Aðrar hugsanlegar aukaverkanir vegna samsettrar meðferðar við HIV“ í kafla 4 í þessum fylgiseðli.**

### **Aldraðir**

CELSENTRI hefur aðeins verið notað hjá takmörkuðum fjölda fólks 65 ára og eldri. Þú skalt ráðfæra þig við lækni hvort þú getur notað CELSENTRI, ef þú tilheyrir þessum aldurshópi.

### **Börn**

Notkun CELSENTRI hjá börnum yngri en 2 ára eða sem eru léttari en 10 kg hefur ekki verið rannsökuð. Því er ekki mælt með notkun CELSENTRI hjá börnum yngri en 2 ára eða sem eru léttari en 10 kg.

### **Notkun annarra lyfja samhliða CELSENTRI**

**Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem þú (eða barnið þitt) eruð að nota**, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú (eða barnið þitt) byrjar að nota ný lyf meðan á notkun CELSENTRI stendur.

Lyf sem innihalda **jóhannesarjurt** (St. John's Wort) (*Hypericum perforatum*) eru líkleg til að koma í veg fyrir að CELSENTRI verki eins og það á að gera. **Ekki taka þau samhliða CELSENTRI.**

Sum lyf geta haft áhrif á magn CELSENTRI í líkamanum þegar þau eru tekin inn á sama tíma og CELSENTRI. Þetta eru m.a.:

- önnur lyf til meðferðar við sýkingum af völdum **HIV** eða **lifrabólgu C** (t.d. atazanavír, cobicítat, darunavír, efavírenz, etravírín, fosamprenavír, indínavír, lópinavír, nelfínavír, rítónavír, sakvínavír, bóceprevír, telaprevír)
- **sýklalyf** (klaritrómýcín, telitrómýcín, rifampicín, rifabútín)
- **sveppalyf** (ketókónazól, ítrakónazól, flúconazól).
- **krampaleysandi lyf** (karbamazepín, fenobarbítal, fenytoín)

➔ **Láttu lækinn vita** ef þú (eða barnið þitt) tekur eitthvert þessara lyfja. Það hjálpar læknum að velja réttan skammt af CELSENTRI.

### Meðganga og brjóstgjöf

Ef þú ert þunguð, verður þunguð eða ráðgerir að verða þunguð:

➔ **Ræddu við lækinn** um áhættu og ávinning af notkun CELSENTRI.

**Ekki er mælt með** brjóstgjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Ekki er vitað hvort innihaldsefni CELSENTRI geti einnig borist í brjóstamjólk. Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstgjöf átt þú að **ræða það við lækinn eins fljótt og auðið er**.

### Akstur og notkun véla

CELSENTRI getur valdið sundli.

➔ **Ekki aka, hjóla eða stjórna tækjum eða vélum** nema þú sért viss um að þú finnur ekki fyrir sundli.

### CELSENTRI inniheldur natríumbensóat og natríum.

CELSENTRI inniheldur 1 mg af natríumbensóati (E211) í hverjum ml.

CELSENTRI inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum ml, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## 3. Hvernig nota á CELSENTRI

Notið lyfið alltaf nákvæmlega eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið þá skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Lækinn mun ráðleggja þér um hvort betra sé að taka CELSENTRI mixtúru, lausn ef þú (eða barnið þitt) getur ekki gleypst töflur.

### Hve mikið á að taka

#### Fullorðnir

Ráðlagður skammtur af CELSENTRI er annaðhvort **150 mg (7,5 ml)**, **300 mg (15 ml)** eða **600 mg (30 ml) tvisvar á sólarhring** sem ræðst af öðrum lyfjum sem þú notar samtímis. Taktu alltaf þann skammt sem lækinn hefur ráðlagt.

#### Einstaklingar með nýrnakvilla

Ef þú ert með nýrnakvilla gæti lækinn breytt skammtinum.

➔ **Láttu lækinn vita** ef þetta á við um þig.

### **Unglingar og börn frá 2 ára aldri sem eru þyngri en 10 kg**

Læknirinn mun ákveða réttan skammt af CELSENTRI byggt á þyngd og öðrum lyfjum sem notuð er á sama tíma.

**Sjá skýringarmynd og leiðbeiningar í lok þessa kafla til að sjá hvernig á að mæla og taka (gefa) skammt af lyfinu.**

**CELSENTRI má taka með og án matar.** CELSENTRI skal alltaf taka inn um munn.

CELSENTRI verður að taka í samsettri meðferð með öðrum lyfjum til meðferðar við HIV-sýkingu. Vinsamlegast lesið fylgiseðla hinna lyfjanna til upplýsinga um hvernig þau skulu tekin.

**Ef stærri skammtur af CELSENTRI en mælt er fyrir um er tekinn**

Ef þú tekur eða gefur óvart of mikið af CELSENTRI:

**→ Hafðu strax samband við lækinn eða næsta sjúkrahús.**

**Ef gleymist að taka eða gefa CELSENTRI**

Ef þú (eða barnið þitt) gleymir að taka eða gefa CELSENTRI skammt, skaltu taka eða gefa skammtinn um leið og þú manst eftir því og halda síðan áfram með næsta skammt á venjulegum tíma.

Ef komið er að næsta skammti skaltu ekki taka eða gefa skammtinn sem gleymdist. Bíddu eftir næsta skammti á venjulegum tíma.

**Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.**

**Ef hætt er að nota CELSENTRI**

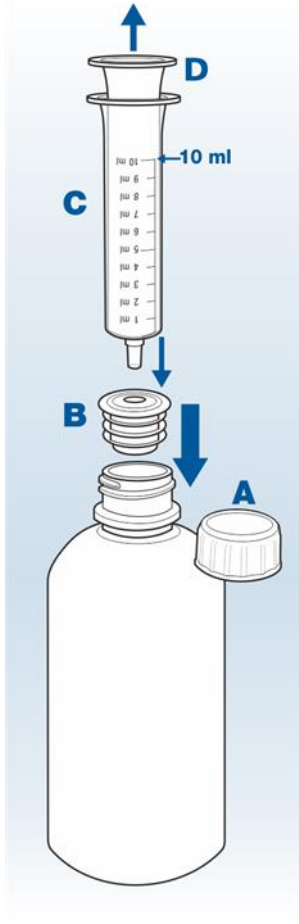
Haldið áfram að nota CELSENTRI þar til læknirinn segir að það eigi að hætta.

Mikilvægt er að taka lyfið á réttum tíma á hverjum degi þar sem það tryggir að HIV sýkingin aukist ekki í líkamanum. Því er nauðsynlegt að halda áfram að taka CELSENTRI á réttan hátt, eins og lýst er hér á undan, nema að læknirinn hafi sagt þér (eða barninu þínu) að hætta meðferð.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.



## Hvernig á að mæla skammtinn og taka lyfið



Notaðu munngjafaráhaldið til skömmtunar sem fylgir í pakkningunni til að mæla skammtinn þinn nákvæmlega.

1. **Fjarlægðu tappann af glasinu (A).** Geymdu hann örugglega.
2. Haltu fast um glasið. **Prýstu plastmillistykkinu (B) í háls glassins** þannig að það sé að fullu inni í.
3. **Settu munngjafaráhaldið (C)** ákveðið inn í millistykkið.
4. Snúðu glasinu á hvolf.
5. **Dragðu út stimpil munngjafaráhaldsins (D)** þar til munngjafaráhaldið inniheldur fyrsta hlutann af fullum skammti.
6. Snúðu glasinu rétt upp. **Fjarlægðu munngjafaráhaldið** úr millistykkinu.
7. **Settu munngjafaráhaldið í munninn (eða munn barnsins)** þannig að oddur munngjafaráhaldsins vísi inn í kinnina. **Prýstu stimplinum hægt inn**, gefðu tíma til að gleypa. **Ekki** þrýsta of fast og sprauta vökvanum aftur í hálsinn því það getur leitt til ásvelgingar.
8. **Endurtaktu skref 3 til 7** á sama hátt þar til búið er að taka allan skammtinn. Til dæmis ef skammturinn er 15 ml þarftu að fylla munngjafaráhaldið einu sinni og svo aftur til hálf af lyfinu.
9. **Taktu munngjafaráhaldið úr glasinu og þvoðu** það vandlega í hreinu vatni strax eftir notkun. Leyfðu því að þorna alveg áður en þú notar það aftur.
10. **Lokaðu glasinu þétt** með tappanum, skildu millistykkið eftir á sínum stað.

Ónotaðri mixtúru á að fleygja 60 dögum eftir að glasið hefur verið opnað.

### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og á við um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Láttu lækninn vita ef þú tekur eftir einhverju óvenjulegu í sambandi við heilsu þína eða heilsu barnsins.

### Alvarlegar aukaverkanir – leitið tafarlaust aðstoðar læknis

### **Alvarleg ofnæmis- eða húðviðbrögð**

Sumir sjúklingar sem taka CELSENTRI hafa fengið alvarleg og lífshættuleg húðviðbrögð og ofnæmisviðbrögð. Þau eru mjög sjaldgæf og geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum sem taka CELSENTRI.

Ef þú færð eitthvert eftirtalinna einkenna meðan þú tekur CELSENTRI:

- þrota í andliti, vörum eða tungu
- öndunarerfiðleika
- útbreidd húðútbrot
- hita
- blöðrur og flögnun á húð, einkum í kringum munninn, nefið, augun og kynfærin

→ **Hafðu strax samband við lækni** ef þessi einkenni koma fram. **Hættu að taka CELSENTRI.**

### **Lifrarkvillar**

Þessi viðbrögð eru mjög sjaldgæf og geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum sem taka CELSENTRI.

Einkenni geta verið:

- lystarleysi
- ógleði eða uppköst
- gulur litur á húð eða augnhvítu
- húðútbrot eða kláði
- mikil þreyta
- magaverkur eða eymsli
- dökkt þvag
- svefnhöfgi og ringlun
- hiti (hár hiti)

→ **Hafðu strax samband við lækni** ef þú færð þessi einkenni. **Hættu að taka CELSENTRI.**

### **Aðrar aukaverkanir**

#### **Algengar aukaverkanir**

Þær geta komið fyrir hjá **1 til 10 af 100 einstaklingum**

- niðurgangur, ógleði, kviðverkir, uppþemba, vindgangur
- lystarleysi
- höfuðverkur, svefnerfiðleikar, þunglyndi
- útbrot (*sjá einnig „Alvarleg ofnæmis- eða húðviðbrögð“ fyrir í kafla 4*)
- máttleysistilfinning eða orkuleysi, blóðleysi (sést við blóðrannsókn)
- hækkun lifrarensíma (sést í niðurstöðum blóðrannsóknna), getur bent til lifrarkvilla (*sjá einnig „Lifrarkvillar“ fyrir í kafla 4*).

#### **Sjaldgæfar aukaverkanir**

Þær geta komið fyrir hjá **1 af 100 einstaklingum**

- lungnasýking
- sveppasýking í vélinda
- flog (*krampar*)
- sundl, yfirlið eða aðsvif þegar staðið er á fætur
- nýrnabilun, prótein í þvagi
- aukning á efni sem kallast CPK (sést í niðurstöðum blóðrannsóknna) sem er einkenni um að vöðvar séu bólgnir eða skaddaðir.

#### **Mjög sjaldgæfar aukaverkanir**

Þær geta komið fyrir hjá **1 af 1.000 einstaklingum**

- brjóstverkur (vegna minnkaðs blóðstreymis til hjartans)

- vöðvarýrnun
- sumar gerðir krabbameins eins og krabbamein í vélinda og í gallrás
- fækkun blóðfrumna (sést í niðurstöðum blóðrannsóknna)

### **Aðrar hugsanlegar aukaverkanir vegna samsettrar meðferðar við HIV**

Einstaklingar sem taka samsetta meðferð við HIV sýkingu geta fengið aðrar aukaverkanir.

### **Einkenni sýkingar og bólgu**

Einstaklingar með langt gengna HIV sýkingu (alnæmi) hafa veikt ónæmiskerfi og eru líklegri til að fá tækifærissýkingar. Þegar þeir hefja meðferð verður ónæmiskerfið sterkara þannig að líkaminn byrjar að berjast gegn sýkingum.

**Einkenni sýkingar og bólgu** geta komið fram, annaðhvort vegna:

- gamalla, dulinna sýkinga sem rjúka upp aftur þegar líkaminn berst við þær
- ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef (*sjálfsöfnæmissjúkdómur*)

**Einkenni sjálfsöfnæmissjúkdóms** geta komið fram mögum mánuðum eftir upphaf meðferðar við HIV sýkingu. Einkenni geta verið:

- máttleysi í vöðvum
- máttleysi sem kemur fyrst fram í höndum og fótum og færist upp eftir líkamanum í átt að bolnum
- hjartsláttarónot eða skjálfti
- ofvirkni (mikil óeirð og hreyfingar)

Fáir þú einhver einkenni sýkingar eða ef þú tekur eftir einhverjum einkennanna hér á undan:

➔ **Segðu læknum tafarlaust frá því.** Ekki taka önnur lyf við sýkingunni nema samkvæmt ráðleggingum læknisins.

### **Liðverkur, stífleiki og beinkvillar**

Hjá sumum sem fá samsetta meðferð við HIV kemur fram kvilli sem kallast *beindrep*. Við þennan kvilla deyr hluti beinvefjarins, vegna minnkaðs blóðflæðis til beinanna.

Tíðni þessa kvilla er óþekkt. Meiri líkur geta verið á að fá þá:

- ef þú hefur fengið samsetta meðferð í langan tíma
- ef þú tekur einnig bólgueyðandi lyf sem kallast barksterar
- ef þú neytir áfengis
- ef þú ert með veikt ónæmiskerfi
- ef þú ert of þung/ur.

### **Einkenni sem þarf að fylgjast með eru m.a.:**

- stirðleiki í liðum
- verkir og sársauki (sérstaklega í mjöðm, hné eða öxl)
- erfiðleikar með hreyfingu

Ef þú finnur fyrir einhverjum þessara einkenna:

➔ Láttu lækinn vita.

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á CELSENTRI

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota CELSENTRI eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu og merkimiðanum öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetningin er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið mixtúruna, lausnina við lægri hita en 30°C.

Fargið 60 dögum eftir fyrstu opnun. Skráið dagsetninguna þegar farga skal mixtúrunni, lausninni á öskjuna í reitinn sem er ætlaður í það. Skráið dagsetninguna um leið og glasið er opnað í fyrsta skiptið.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Hvað inniheldur CELSENTRI

- Virka efnið er 20 mg af maraviroc í hverjum ml af lausninni.
- Önnur innihaldsefni eru: sítrónusýra (vatnsfrí), afvatnað natríumsítrat, súkralósi, natríumbensóat (E211), jarðarberjabragðefni (501440T), hreinsað vatn.

### Útlit CELSENTRI og pakkningastærðir

CELSENTRI mixtúra, lausn er fáanleg í öskju sem inniheldur háþéttnipólýetýlenglas, með barnaöryggisloki. Lausnin er litlaus með jarðarberjabragði. Glasið inniheldur 230 ml af maraviroc lausn (20 mg/ml). Pakkningin inniheldur munngjafaráhald til skömmtunar og millistykki sem festa skal á glasið fyrir notkun.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

Pfizer Service Company, Hoge Wei 10, B1930 Zaventem Belgíu

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### **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

**Deutschland**

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

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +372 8002640

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: +357 80070017

**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**

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

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +40 800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +421 800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: +371 80205045

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.