

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

CELSENTRI 25 mg tabletter, filmdrasjerte.
CELSENTRI 75 mg tabletter, filmdrasjerte.
CELSENTRI 150 mg tabletter, filmdrasjerte.
CELSENTRI 300 mg tabletter, filmdrasjerte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

CELSENTRI 25 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 25 mg maraviroc.
Hjelpestoffer med kjent effekt: hver 25 mg filmdrasjerte tablett inneholder 0,14 mg soyalecitin.

CELSENTRI 75 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg maraviroc.
Hjelpestoffer med kjent effekt: hver 75 mg filmdrasjerte tablett inneholder 0,42 mg soyalecitin

CELSENTRI 150 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg maraviroc.
Hjelpestoffer med kjent effekt: hver 150 mg filmdrasjerte tablett inneholder 0,84 mg soyalecitin.

CELSENTRI 300 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg maraviroc.
Hjelpestoffer med kjent effekt: hver 300 mg filmdrasjerte tablett inneholder 1,68 mg soyalecitin

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

CELSENTRI 25 mg tabletter, filmdrasjerte

Blå, bikonvekse, ovale filmdrasjerte tabletter, omtrentlige dimensjoner 4,6 mm x 8,0 mm og merket med "MVC 25".

CELSENTRI 75 mg tabletter, filmdrasjerte

Blå, bikonvekse, ovale filmdrasjerte tabletter, omtrentlige dimensjoner 6,7 mm x 12,2 mm og merket med "MVC 75".

CELSENTRI 150 mg tabletter, filmdrasjerte

Blå, bikonvekse, ovale filmdrasjerte tabletter, omtrentlige dimensjoner 8,56 mm x 15,5 mm og merket med "MVC 150".

CELSENTRI 300 mg tabletter, filmdrasjerte

Blå, bikonvekse, ovale filmdrasjerte tablett, omtrentlige dimensjoner 10,5 mm x 19,0 mm og merket med "MVC 300".

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

CELSENTRI er indisert til behandlingserfarne voksne, ungdom og barn fra og med 2 år og eldre og som veier minst 10 kg med påvist kun CCR5-tropisk HIV-1 i kombinasjon med andre antiretrovirale midler (se pkt. 4.2 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal initieres av lege med erfaring i behandling av pasienter med HIV-infeksjon.

Dosering

Før bruk av CELSENTRI må det bekreftes at kun CCR5-tropisk HIV-1 er påvisbar (dvs. at CXCR4 eller dobbelt/blandet tropisk virus ikke er påvist), ved hjelp av en adekvat validert og følsom deteksjonsmetode fra en fersk blodprøve. I kliniske studier med CELSENTRI brukte man ”Monogram Trofile” som undersøkelsesmetode (se pkt. 4.4 og 5.1). Virus-tropisme kan ikke forutsies med sikkerhet ut fra behandlingshistorie og testing av lagrede prøver.

Det finnes for tiden ingen data angående gjenbruk av CELSENTRI hos pasienter som ved siste test har påvist kun CCR5-tropisk HIV-1, men som tidligere har hatt svikt i behandling med CELSENTRI (eller andre CCR5-antagonister) med et CXCR4- eller dobbelt/blandet tropisk virus. Det finnes ikke data angående bytte fra et legemiddel i en annen antiretroviral klasse til CELSENTRI hos virologisk supprimerte pasienter. Alternative behandlingsmuligheter bør vurderes.

Voksne

Anbefalt dose CELSENTRI er 150 mg (med potent CYP3A-hemmer med eller uten en potent CYP3A-induser), 300 mg (uten potent CYP3A-hemmer eller -induser) eller 600 mg to ganger daglig (med potent CYP3A-induser uten en potent CYP3A-hemmer) avhengig av interaksjoner med samtidig administrert annen antiretroviral behandling og andre legemidler (se pkt. 4.5).

Barn fra 2 år og eldre og som veier minst 10 kg

Anbefalt dose CELSENTRI må baseres på kroppsvekt (kg) og må ikke overskride den anbefalte dosering for voksne. Dersom et barn har vanskeligheter med å svelge CELSENTRI tabletter, er det anbefalt å forskrive miksturen (20 mg per ml) (se produktinformasjonen for CELSENTRI mikstur).

Anbefalt dose med CELSENTRI varierer avhengig av interaksjoner med samtidig administrert annen antiretroviral behandling og andre legemidler. Se pkt. 4.5 for tilsvarende dosering til voksne.

Mange medisiner har uttalt effekt på maraviroc eksponering pga interaksjoner mellom medisiner. Referer til tabell 2 i pkt. 4.5 før dosen av CELSENTRI bestemmes på bakgrunn av vekt, for å bestemme hva den korresponderende dosen for voksne er. Tilsvarende dosering til barn kan finnes i tabell 1 under. Kontakt en farmasøyt for råd, dersom det fortsatt er usikkert.

Tabell 1 Anbefalt dosering for barn fra og med fylte 2 år og over, og som veier minst 10 kg

Voksen dose*	Samtidige medisiner	Dose med CELSENTRI hos barn basert på vekt			
		10 til under 20 kg	20 til under 30 kg	30 til under 40 kg	minst 40 kg
150 mg to ganger daglig	CELSENTRI med produkter som er potente CYP3A-hemmere (med eller uten CYB3A-induser).	50 mg to ganger daglig	75 mg to ganger daglig	100 mg to ganger daglig	150 mg to ganger daglig
300 mg to ganger daglig	CELSENTRI med produkter som ikke er potente CYP3A-hemmere eller potente CYB3A-indusere).	Det finnes ikke data som kan gi støtte til disse dosene.		300 mg to ganger daglig	300 mg to ganger daglig
600 mg to ganger daglig	CELSENTRI med produkter som er CYP3A-indusere (med en potent CYB3A-inhibitor).	Det finnes ikke data som kan gi støtte til disse dosene og CELSENTRI er ikke anbefalt til bruk hos barn som tar samtidige legemidler som hos voksne ville kreve dosering på 600 mg to ganger daglig.			

* Basert på interaksjoner med andre legemidler (se pkt. 4.5)

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er begrenset erfaring hos pasienter > 65 år (se pkt. 5.2), derfor bør CELSENTRI brukes med forsiktighet hos denne pasientgruppen.

Nedsatt nyrefunksjon

For voksne pasienter med en kreatinin clearance på < 80 ml/min, som også bruker potente CYP3A4-hemmere, bør doseintervallet for maraviroc justeres til 150 mg én gang daglig (se pkt. 4.4 og 4.5).

Eksempler på legemidler/regimer med slik potent CYP3A4-hemmende aktivitet er:

- ritonavir-boostret proteasehemmer (med unntak av tipranavir/ritonavir)
- kobicistat
- itraconazol, vorikonazol, klaritromycin og telitromycin
- telaprevir og boceprevir

CELSENTRI skal brukes med forsiktighet til voksne pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CLcr < 30 ml/min) som behandles med potente CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.4 og 5.2).

Det er ingen tilgjengelige data for å anbefale en spesifikk dose til barn med nedsatt nyrefunksjon. Derfor må CELSENTRI brukes med forsiktighet til denne pasientgruppen.

Nedsatt leverfunksjon

Begrensede data er tilgjengelig for voksne pasienter med nedsatt leverfunksjon og det fins ingen tilgjengelige data for å anbefale en spesifikk dose for pediatrike pasienter. Derfor bør CELSENTRI brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrike pasienter (barn yngre enn 2 år eller veier mindre enn 10 kg)

Sikkerhet og effekt av CELSENTRI hos barn yngre enn 2 år eller som veier mindre enn 10 kg, er ikke etablert (se pkt. 5.2). Ingen data er tilgjengelig.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk

CELSENTRI kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, peanøtter eller soya, eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Leversykdom

Sikkerhet og effekt av maraviroc har ikke blitt undersøkt spesifikt hos pasienter med betydelig underliggende leversykdom.

Tilfeller av levertoksisitet og leversvikt med allergiske trekk har vært rapportert i assosiasjon med maraviroc. I tillegg ble det observert en økning av leverbivirkninger med maraviroc i studier på behandlingserfarne pasienter med HIV-infeksjon, selv om det ikke var noen total økning av ACTG grad 3/4 leverfunksjonsabnormaliteter (se pkt. 4.8). Hepatobiliære lidelser rapportert hos behandlingsnaive pasienter var mindre vanlige og jevnt fordelt mellom behandlingsgruppene (se pkt. 4.8). Pasienter med preeksisterende leverdysfunksjon, inklusive kronisk aktiv hepatitt, kan ha en forhøyet frekvens av leverfunksjonsforstyrrelser ved antiretroviral kombinasjonsbehandling og skal monitoreres i henhold til standard praksis.

Seponering av maraviroc skal vurderes sterkt hos pasienter med tegn eller symptomer forenlig med akutt hepatitt, spesielt dersom legemiddelrelatert hypersensitivitet mistenkes, eller ved forhøyede levertransaminaser kombinert med utslett eller andre systemiske symptomer på potensiell hypersensitivitet (f.eks. pruritisks utslett, eosinofili eller forhøyet IgE).

Det foreligger begrensede data fra pasienter med hepatitt B- og/eller hepatitt C- virus koinfeksjon (se pkt. 5.1). Forsiktighet bør utvises ved behandling av disse pasientene. I tilfelle samtidig antiviral behandling for hepatitt B og/eller C, se relevant produktinformasjon for disse legemidlene.

Det foreligger begrenset erfaring hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, maraviroc skal derfor brukes med forsiktighet til disse pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2).

Alvorlige hud-og hypersensitivitetsreaksjoner

Hypersensitivitetsreaksjoner inkludert alvorlige og potensielt livstruende hendelser er rapportert hos pasienter som har brukt maraviroc, i de fleste tilfeller ved samtidig bruk med andre legemidler assosiert med disse reaksjonene. Disse reaksjonene inkluderer utslett, feber og i enkelte tilfeller organfunksjon og leversvikt. Seponer umiddelbart maraviroc og andre samtidig, administrerte legemidler ved tegn eller symptomer på utvikling av alvorlige hud- eller hypersensitivitetsreaksjoner. Klinisk status og relevante laboratorieverdier bør monitoreres, og hensiktsmessig, symptomatisk behandling bør initieres.

Kardiovaskulær sikkerhet

Det foreligger kun begrensede data for bruk av maraviroc til pasienter med alvorlig kardiovaskulær sykdom, spesielt forsiktighet må derfor utvises når disse pasientene behandles med maraviroc. I de pivotale studiene på behandlingserfarne pasienter var koronar hjertesykdom mer vanlig hos pasienter behandlet med maraviroc enn med placebo (11 i løpet av 609 pasientår mot 0 i løpet av 111 pasientår

ved oppfølging). Hos behandlingsnaive pasienter oppsto slike hendelser ved tilsvarende lav hyppighet med maraviroc og kontroll (efavirenz).

Postural hypotensjon

Når maraviroc ble gitt til friske frivillige i studier ved høyere dose enn anbefalt dose ble symptomatisk postural hypotensjon sett i høyere frekvens enn med placebo. Forsiktighet skal utvises ved administrering av maraviroc til pasienter som får samtidig behandling med legemidler kjent for å redusere blodtrykket. Maraviroc skal brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter som har risikofaktorer for eller som tidligere har hatt postural hypotensjon. Pasienter med samtidig kardiovaskulær sykdom kan ha økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger utløst av postural hypotensjon.

Nedsatt nyrefunksjon

En økt risiko for postural hypertensjon kan oppstå hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som er behandlet med potente CYP3A4-hemmere eller boostret proteasehemmer (PI) og maraviroc. Risikoen er forårsaket av potensiell økning i maraviroc maksimalkonsentrasjon når maraviroc gis samtidig med CYP3A4-hemmere eller boostret PI til disse pasientene.

Immunt rekonstitusjonssyndrom

Hos pasienter smittet med HIV som har alvorlig immunsvikt på det tidspunkt antiretroviral kombinasjonsbehandling institueres, kan det oppstå en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener. Dette kan føre til alvorlige kliniske tilstander eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har typisk blitt sett innen de første få ukene eller månedene etter at kombinasjonsbehandling er initiert. Relevante eksempler er cytomegalovirus-retinitt, generell og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner, og pneumoni forårsaket av *Pneumocystis jiroveci* (tidligere kjent som *Pneumocystis carinii*). Inflammatoriske symptomer bør evalueres og behandling initieres når dette er nødvendig. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert i forbindelse med immun reaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart.

Tropisme

Maraviroc skal bare brukes når kun CCR5-tropisk HIV-1 er påvisbar (dvs. at CXCR4 eller dobbel/blandet tropisk virus ikke er påvist) ved en adekvat, validert og følsom deteksjonsmetode (se pkt. 4.1, 4.2 og 5.1). Undersøkelsesmetoden "Monogram Trofile" ble brukt i kliniske studier med maraviroc. Virustropisme kan ikke bestemmes ut fra behandlingshistorie, eller analyse av lagrede prøver.

Endring i virustropisme oppstår over tid hos HIV-1 smittede pasienter. Det er derfor nødvendig å begynne behandling kort tid etter en tropisemanalyse.

Det har blitt vist at bakgrunnsresistens mot andre klasser antiretrovirale midler i mindretallet av viruspopulasjonen av tidligere ikke-påvist CXCR4-tropisk virus, er lik det som er sett i CCR5-tropisk virus.

Basert på resultatene fra en klinisk studie kan det ikke anbefales at maraviroc brukes i behandlingen av behandlingsnaive pasienter (se pkt. 5.1).

Dosejustering

Legen skal sikre riktig justering av maraviroc-dosen når maraviroc administreres samtidig med potente CYP3A4-hemmere og/eller -indusere, da konsentrasjon og terapeutisk effekt av maraviroc kan

bli påvirket (se pkt. 4.2 og 4.5). Se også de respektive preparatomtalene for de andre antiretrovirale legemidlene brukt i kombinasjonen.

Osteonekrose

Selv om etiologien er vurdert som multifaktoriell (inklusive bruk av kortikosteroider, alkoholforbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), har det blitt rapportert om osteonekrose, spesielt hos pasienter med avansert HIV-sykdom og/eller eksponering for antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART) over lang tid. Pasienter bør anbefales å søke medisinsk rådgivning hvis de opplever verking og smerter i ledd, stivhet i ledd eller bevegelsesproblemer.

Potensiell effekt på immunitet

CCR5-antagonister kan muligens redusere immunresponsen overfor visse infeksjoner. Dette bør tas hensyn til ved behandling av infeksjoner som aktiv tuberkulose og invasive soppinfeksjoner. Forekomsten av AIDS-definerte infeksjoner var lik mellom maraviroc- og placebo-armen i de pivotale studiene.

Hjelpestoffer

CELSENTRI inneholder soyalecitin. Dersom en pasient er overfølsom overfor peanøtter eller soya skal CELSENTRI ikke brukes.

CELSENTRI inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Maraviroc metaboliseres av cytokrom P450 CYP3A4 og CYP3A5. Samtidig administrering av maraviroc med legemidler som inducerer CYP3A4 kan redusere konsentrasjonen av maraviroc og redusere dets terapeutiske effekt. Samtidig administrering av maraviroc med legemidler som hemmer CYP3A4 kan øke plasmakonsentrasjonen av maraviroc. Dosejustering av maraviroc er anbefalt når maraviroc gis samtidig med potente CYP3A4-hemmere og/eller -indusere. Ytterligere detaljer for samtidig administrering av legemidler er gitt under (se Tabell 2).

Maraviroc er et substrat for transportørene P-glykoprotein og OAT1B1, men effekten av disse transportørene på eksponeringen for maraviroc er ikke kjent.

Basert på *in vitro* og kliniske data, er potensialet for at maraviroc skal påvirke farmakokinetikken av samtidig administrerte medisinske produkter lav. *In vitro* studier har vist at maraviroc ikke hemmer OATP1B1, MRP2 eller noen av de viktigste P450-enzymene ved klinisk relevante konsentrasjoner (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4). Maraviroc hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til midazolam, de orale antikonsepsjonsmidlene etinyløstradiol og levonorgestrel, eller forholdet 6 β -hydroksykortisol/kortisol i urinen. Dette tyder på at det ikke er noen hemming eller induksjon av CYP3A4 *in vivo*. Ved høyere eksponering for maraviroc kan potensiell hemming av CYP2D6 ikke utelukkes.

Renal utskillelse står for omtrent 23 % av total clearance for maraviroc når maraviroc administreres uten CYP3A4-hemmere. *In vitro* studier har vist at maraviroc ikke hemmer noen av de store renale opptakstransportørene ved klinisk relevante konsentrasjoner (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 og OCTN2). I tillegg, ved samtidig administrering av maraviroc med tenofovir (substrat for renal eliminering) og trimetoprim-sulfa (inneholder trimetoprim, en hemmer av kation-transport i nyrene) ble det ikke vist noen effekt på farmakokinetikken til maraviroc. I tillegg så man ingen effekt av maraviroc på farmakokinetikken til lamivudin (hovedsakelig renal clearance) eller zidovudin (ikke-P450-metabolisme og renal clearance) når maraviroc ble gitt samtidig med lamivudin/zidovudin. Maraviroc hemmer P-glykoprotein *in vitro* (IC₅₀ er 183 μ M). Maraviroc påvirker imidlertid ikke

signifikant farmakokinetikken til digoksin *in vivo*. Det kan ikke utelukkes at maraviroc kan øke eksponeringen av P-glykoproteinsubstratet dabigatraneteksilat.

Tabell 2: Interaksjoner og doseanbefalinger til voksne^a med andre legemidler

Legemiddel inndelt etter behandlingsområde (dose CELSENTRI brukt i studie)	Effekt på virkestoffnivå Geometrisk gjennomsnittlig ratio hvis ikke annet er oppgitt	Anbefaling ved samtidig administrering til voksne
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirale legemidler		
Farmakokinetiske forsterkere		
Kobicistat	Interaksjon ikke undersøkt. Kobicistat er en potent CYP3A-hemmer.	CELSENTRI dosen bør reduseres til 150 mg to ganger daglig ved samtidig administrasjon med et regime som inneholder kobicistat.
Nukleosid/nukleotid revers transkriptasehemmere (NRTIs)		
Lamivudin 150 mg to ganger daglig (maraviroc 300 mg to ganger daglig)	Lamivudin AUC ₁₂ : ↔ 1,13 Lamivudin C _{max} : ↔ 1,16 Maraviroc-konsentrasjoner ikke målt, ingen effekt forventet.	Ingen signifikant interaksjon sett/forventet. CELSENTRI 300 mg to ganger daglig og NRTIs kan administreres samtidig uten justering av dose.
Tenofovir 300 mg en gang daglig (maraviroc 300 mg to ganger daglig)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↔ 1,03 Maraviroc C _{max} : ↔ 1,03) Tenofovir-konsentrasjoner ikke målt, ingen effekt forventet.	
Zidovudin 300 mg to ganger daglig (maraviroc 300 mg to ganger daglig)	Zidovudin AUC ₁₂ : ↔ 0,98 Zidovudin C _{max} : ↔ 0,93 Maraviroc-konsentrasjoner ikke målt, ingen effekt forventet.	
Integrasehemmere		
Elvitegravir/ritonavir 150/100 mg en gang daglig (maraviroc 150 mg to ganger daglig)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 2,86 (2,33-3,51) Maraviroc C _{max} : ↑ 2,15 (1,71-2,69) Maraviroc C ₁₂ : ↑ 4,23 (3,47-5,16) Elvitegravir AUC ₂₄ : ↔ 1,07 (0,96-1,18) Elvitegravir C _{max} : ↔ 1,01 (0,89-1,15) Elvitegravir C ₂₄ : ↔ 1,09 (0,95-1,26)	Elvitegravir, som enkelt virkestoff, er bare indisert i kombinasjon med visse ritonavir boostrede proteasehemmere. Elvitegravir per se er ikke forventet å ha noen klinisk relevant påvirkning av eksponeringen for maraviroc og den observerte effekten tilskrives ritonavir. Derfor bør CELSENTRI dosen endres i tråd med anbefalingen for samtidig administrering med den respektive PI/ritonavir kombinasjonen (se 'proteasehemmere').

Raltegravir 400 mg to ganger daglig (maraviroc 300 mg to ganger daglig)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↓ 0,86 Maraviroc C _{max} : ↓ 0,79 Raltegravir AUC ₁₂ : ↓ 0,63 Raltegravir C _{max} : ↓ 0,67 Raltegravir C ₁₂ : ↓ 0,72	Ingen signifikant interaksjon sett. CELSENTRI 300 mg to ganger daglig og raltegravir kan administreres samtidig uten justering av dose.
Ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg en gang daglig (maraviroc 100 mg to ganger daglig)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↓ 0,55 Maraviroc C _{max} : ↓ 0,49 Efavirenz-konsentrasjoner ikke målt, ingen effekt forventet.	CELSENTRI-dose bør økes til 600 mg to ganger daglig når gitt samtidig med efavirenz i fravær av en potent CYP3A4-hemmer. For kombinasjonen efavirenz + PI, se separat anbefaling under.
Etravirin 200 mg to ganger daglig (maraviroc 300 mg to ganger daglig)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↓ 0,47 Maraviroc C _{max} : ↓ 0,40 Etravirin AUC ₁₂ : ↔ 1,06 Etravirin C _{max} : ↔ 1,05 Etravirin C ₁₂ : ↔ 1,08	Etravirin er kun godkjent for bruk med boostdose proteasehemmer. For kombinasjonen efavirenz + PI, se under.
Nevirapin 200 mg to ganger daglig (maraviroc 300 mg enkeltdose)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↔ sammenliknet med tidligere kontrollresultater Maraviroc C _{max} : ↑ sammenliknet med tidligere kontrollresultater Nevirapin-konsentrasjoner ikke målt, ingen effekt forventet.	Sammenlikninger med tidligere kontrollresultater antyder at CELSENTRI 300 mg to ganger daglig og nevirapin kan administreres samtidig uten justering av dose.
Proteasehemmere (PIs)		
Atazanavir 400 mg en gang daglig (maraviroc 300 mg to ganger daglig)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 3,57 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,09 Atazanavir-konsentrasjoner ikke målt, ingen effekt forventet.	CELSENTRI-dose bør reduseres til 150 mg to ganger daglig når gitt samtidig med en PI, unntatt i kombinasjon med tipranavir/ritonavir der CELSENTRI-dosen skal være 300 mg to ganger daglig.
Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg en gang daglig (maraviroc 300 mg to ganger daglig)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 4,88 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,67 Atazanavir/ritonavir-konsentrasjoner ikke målt, ingen effekt forventet.	
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg to ganger daglig (maraviroc 300 mg to ganger daglig)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 3,95 Maraviroc C _{max} : ↑ 1,97 Lopinavir/ritonavir-konsentrasjoner ikke målt, ingen effekt forventet.	
Sakinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg to ganger daglig (maraviroc 100 mg to ganger daglig)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 9,77 Maraviroc C _{max} : ↑ 4,78 Sakinavir/ritonavir-konsentrasjoner ikke målt, ingen effekt forventet.	
Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg to ganger daglig (maraviroc 150 mg to ganger daglig)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 4,05 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,29 Darunavir og ritonavir-konsentrasjoner var på linje med historiske data.	

Nelfinavir	Begrensede data er tilgjengelig for administrering samtidig med nelfinavir. Nelfinavir er en potent CYP3A4-hemmer og vil trolig øke maraviroc-konsentrasjonen.	
Indinavir	Begrensede data er tilgjengelig for administrering samtidig med indinavir. Indinavir er en potent CYP3A4-hemmer. PK-analyser fra fase-3-studier tyder på at en dosereduksjon av maraviroc gitt samtidig med indinavir vil gi tilstrekkelig maraviroc-eksponering.	
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg to ganger daglig (maraviroc 150 mg to ganger daglig)	Maraviroc AUC ₁₂ ↔ 1,02 Maraviroc C _{max} : ↔ 0,86 Tipranavir/ritonavir-konsentrasjoner var i overensstemmelse med historiske data.	
Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg to ganger daglig (maraviroc 300 mg to ganger daglig)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 2,49 Maraviroc C _{max} : ↑ 1,52 Maraviroc C ₁₂ : ↑ 4,74 Amprenavir AUC ₁₂ : ↓ 0,65 Amprenavir C _{max} : ↓ 0,66 Amprenavir C ₁₂ : ↓ 0,64 Ritonavir AUC ₁₂ : ↓ 0,66 Ritonavir C _{max} : ↓ 0,61 Ritonavir C ₁₂ : ↔ 0,86	Samtidig bruk anbefales ikke. Signifikant reduksjon av observert amprenavir C _{min} kan resultere i virologisk svikt hos pasienter.
NNRTI + PI		
Efavirenz 600 mg en gang daglig + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg to ganger daglig (maraviroc 300 mg to ganger daglig)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 2,53 Maraviroc C _{max} : ↑ 1,25 Efavirenz, lopinavir/ritonavir-konsentrasjoner ikke målt, ingen effekt forventet.	CELSENTRI-dose bør reduseres til 150 mg to ganger daglig når gitt samtidig med efavirenz og en PI (unntatt tipranavir/ritonavir der dosen bør være 600 mg to ganger daglig).
Efavirenz 600 mg en gang daglig + sakonavir/ritonavir 1000 mg/100 mg to ganger daglig (maraviroc 100 mg to ganger daglig)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 5,00 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,26 Efavirenz, sakonavir/ritonavir-konsentrasjoner ikke målt, ingen effekt forventet.	Samtidig bruk av CELSENTRI og fosamprenavir/ritonavir anbefales ikke.
Efavirenz og atazanvir/ritonavir eller darunavir/ritonavir	Ikke formelt undersøkt. Basert på graden av hemming av atazanvir/ritonavir eller darunavir/ritonavir i fravær av efavirenz, er en økt eksponering ventet.	

Etravirin og darunavir/ritonavir (maraviroc 150 mg to ganger daglig)	<p>Maraviroc AUC₁₂: ↑ 3,10 Maraviroc C_{max}: ↑ 1,77</p> <p>Etravirin AUC₁₂: ↔ 1,00 Etravirin C_{max}: ↔ 1,08 Etravirin C₁₂: ↓ 0,81</p> <p>Darunavir AUC₁₂: ↓ 0,86 Darunavir C_{max}: ↔ 0,96 Darunavir C₁₂: ↓ 0,77</p> <p>Ritonavir AUC₁₂: ↔ 0,93 Ritonavir C_{max}: ↔ 1,02 Ritonavir C₁₂: ↓ 0,74</p>	<p>CELSENTRI-dose bør reduseres til 150 mg to ganger daglig når gitt samtidig med etavirine og en PI.</p> <p>Samtidig bruk av CELSENTRI og fosamprenavir/ritonavir anbefales ikke.</p>
Etravirin og lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir eller atazanavir/ritonavir	Ikke undersøkt. Basert på grad av hemming av lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir eller atazanavir/ritonavir i fravær av etravirin, er økt eksponering forventet.	
ANTIBIOTIKA		
Sulfametoksazol/trimetoprim 800 mg/160 mg to ganger daglig (maraviroc 300 mg to ganger daglig)	<p>Maraviroc AUC₁₂: ↔ 1,11 (0,84, 1,53) Maraviroc C_{max}: ↔ 1,19 (0,69, 1,73) Sulfametoksazol/trimetoprim-konsentrasjoner ikke målt, ingen effekt forventet.</p>	CELSENTRI 300 mg to ganger daglig og sulfametoksazol/trimetoprim kan administreres samtidig uten justering av dose.
Rifampicin 600 mg en gang daglig (maraviroc 100 mg to ganger daglig)	<p>Maraviroc AUC: ↓ 0,37 Maraviroc C_{max}: ↓ 0,34 Rifampicin-konsentrasjoner ikke målt, ingen effekt forventet.</p>	CELSENTRI-dose bør økes til 600 mg to ganger daglig når gitt samtidig med rifampicin i fravær av en potent CYP3A4-hemmer. Slik dosejustering har ikke blitt undersøkt hos HIV-pasienter. Se også pkt. 4.4.
Rifampicin + efavirenz	Kombinasjon med to indukere har ikke blitt undersøkt. Det kan være en risiko for suboptimale nivåer med risiko for tap av virologisk respons og utvikling av resistens.	Samtidig bruk av CELSENTRI og rifampicin + efavirenz anbefales ikke.
Rifabutin + PI	Ikke undersøkt. Rifabutin anses som en svakere induker enn rifampicin. Ved kombinasjon av rifabutin med proteasehemmere som er potente hemmere av CYP3A4 er det ventet en netto hemmende effekt på maraviroc.	<p>CELSENTRI-dose bør reduseres til 150 mg to ganger daglig når gitt samtidig med rifabutin og en PI (unntatt tipranavir/ritonavir der dosen bør være 300 mg to ganger daglig). Se også pkt. 4.4.</p> <p>Samtidig bruk av CELSENTRI og fosamprenavir/ritonavir anbefales ikke.</p>
Klaritromycin, Telitromycin	Ikke undersøkt, men begge er potente CYP3A4-hemmere og er forventet å øke konsentrasjonen av maraviroc.	CELSENTRI -dose bør reduseres til 150 mg to ganger daglig når gitt samtidig med klaritromycin og telitromycin.

ANTIPILEPTIKA		
Karbamezepin, Fenobarbital, Fenytoin	Ikke undersøkt, men alle er potente CYP3A4-indusere og er forventet å redusere konsentrasjonen av maraviroc.	CESENTRI-dose bør økes til 600mg to ganger daglig når gitt samtidig med karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin når en potent CYP3A4-hemmer ikke er til stede.
ANTIMYKOBACTERIELLE MIDLER		
Ketokonazol 400 mg en gang daglig (maraviroc 100 mg to ganger daglig)	Maraviroc AUC _{tau} : ↑ 5,00 Maraviroc C _{max} : ↑ 3,38 Ketokonazol-konsentrasjoner ikke målt, ingen effekt forventet.	CESENTRI-dose bør reduseres til 150 mg to ganger daglig når gitt samtidig med ketokonazol.
Itrakonazol	Ikke undersøkt. Itrakonazol er en potent CYP3A4-hemmer og er forventet å øke eksponeringen for maraviroc.	CESENTRI-dose bør reduseres til 150 mg to ganger daglig når gitt samtidig med itraconazol.
Flukonazol	Flukonazol vurderes å være en moderat CYP3A4-hemmer. PK-studier tyder på at en dosejustering av maraviroc ikke er nødvendig.	CESENTRI 300 mg to ganger daglig bør gis med forsiktighet når brukt samtidig med flukonazol.
ANTIVIRALE MIDLER		
Anti-HBV		
Pegylert interferon	Pegylert interferon er ikke studert, ingen interaksjon forventet.	CESENTRI 300 mg to ganger daglig og pegylert interferon kan administreres samtidig uten dosejustering.
Anti-HCV		
Ribavirin	Ribavirin er ikke studert, ingen interaksjon forventet.	CESENTRI 300 mg to ganger daglig og ribavirin kan administreres samtidig uten dosejustering.
LEGEMIDDELMISBRUK		
Metadon	Ikke undersøkt, ingen interaksjon forventet.	CESENTRI 300 mg to ganger daglig og metadon kan administreres samtidig uten justering av dose.
Buprenorfin	Ikke undersøkt, ingen interaksjon forventet	CESENTRI 300 mg to ganger daglig og buprenorfin kan administreres samtidig uten justering av dose.
LIPIDSENKENDE MIDLER		
Statiner	Ikke undersøkt, ingen interaksjon forventet	CESENTRI 300 mg to ganger daglig og statiner kan administreres samtidig uten justering av dose.

ANTIARRYTMIKA		
Digoksin 0,25 mg enkeltdose (maraviroc 300 mg to ganger daglig)	Digoksin. AUC _t : ↔ 1,00 Digoksin. C _{max} : ↔ 1,04 Maraviroc-konsentrasjoner ikke målt, ingen interaksjon forventet	CELSENTRI 300 mg to ganger daglig og digoksin kan administreres samtidig uten justering av dose. Effekten av maraviroc 600 mg to ganger daglig på digoksin er ikke undersøkt.
P-PILLER		
Etinyløstradiol 30 mcg en gang daglig (maraviroc 100 mg to ganger daglig)	Etinyløstradiol, AUC _t : ↔ 1,00 Etinyløstradiol, C _{max} : ↔ 0,99 Maraviroc-konsentrasjoner ikke målt, ingen interaksjon forventet	CELSENTRI 300 mg to ganger daglig og etinyløstradiol kan administreres samtidig uten justering av dose.
Levonorgestrel 150 mcg en gang daglig (maraviroc 100 mg to ganger daglig)	Levonorgestrel, AUC ₁₂ : ↔ 0,98 Levonorgestrel, C _{max} : ↔ 1,01 Maraviroc-konsentrasjoner ikke målt, ingen interaksjon forventet	CELSENTRI 300 mg to ganger daglig og levonorgestrel kan administreres samtidig uten justering av dose.
SEDATIVA		
Benzodiazepiner		
Midazolam 7,5 mg enkeltdose (maraviroc 300 mg to ganger daglig)	Midazolam, AUC: ↔ 1,18 Midazolam, C _{max} : ↔ 1,21 Maraviroc-konsentrasjoner ikke målt, ingen interaksjon forventet	CELSENTRI 300 mg to ganger daglig og midazolam kan administreres samtidig uten justering av dose.
NATURLEGEMIDLER		
Johannesurt/Prikkperikum (<i>Hypericum perforatum</i>)	Samtidig administrasjon av maraviroc og johannesurt forventes å redusere maraviroc-konsentrasjonen i betydelig grad og kan resultere i suboptimale nivåer maraviroc, og gi redusert virologisk respons, og mulig resistens mot maraviroc.	Samtidig bruk av CELSENTRI og johannesurt eller produkter som inneholder johannesurt er ikke anbefalt.

^a Referer til tabell 1 for anbefaling av dosering av maraviroc til pediatriske pasienter når gitt sammen med antiretroviral behandling og andre legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrensede data fra bruk med maraviroc hos gravide kvinner. Effekten av maraviroc på graviditet hos mennesker er ukjent. Studier på dyr viste reproduksjonstoksisitet ved høy eksponering. Primær farmakologisk aktivitet (CCR5-reseptor affinitet) var begrenset hos artene som er undersøkt (se pkt. 5.3). Maraviroc skal brukes under graviditet bare hvis den forventede fordelen oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ikke kjent om maraviroc skilles ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelig toksikologiske data hos dyr, har vist uttalt utskillelse av maraviroc i morsmelk. Primær farmakologisk aktivitet (CCR5-reseptor affinitet) var begrenset hos artene som er undersøkt (se pkt. 5.3). Det er ikke utelukket at det kan føre til risiko for nyfødte/spedbarn.

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

Fertilitet

Det foreligger ikke data på effektene av maraviroc på fertilitet hos mennesker. Det var ingen bivirkninger på hann- eller hunnfertilitet hos rotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Maraviroc kan ha en liten påvirkning på evne til å kjøre bil eller betjene maskiner. Pasienter må informeres om at svimmelhet har blitt rapportert under behandling med maraviroc. Pasientens kliniske tilstand og bivirkningsprofilen for maraviroc bør tas i betraktning når man vurderer pasientens evne til å kjøre bil, sykle eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Voksne

Vurdering av behandlingsrelaterte bivirkninger er basert på data fra to fase-2b/3-studier med behandlingserfarne voksne pasienter (MOTIVATE-1 og MOTIVATE -2) og en studie med behandlingsnaive voksne pasienter (MERIT) infisert med CCR5-tropisk HIV-1 (se pkt. 4.4 og 5.1).

De bivirkningene som ble rapportert med høyest frekvens i fase-2b/3-studiene, var kvalme, diaré, tretthet og hodepine. Disse bivirkningene var vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

Bivirkningstabell

Bivirkningene er listet etter organklassesystem og frekvens. Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Bivirkningene og laboratorieavvik listet nedenfor er ikke justert for eksponering.

Tabell 3: Bivirkninger observert i kliniske studier eller etter markedsføring

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Pneumoni, øsofageal candidiasis	Mindre vanlig
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Gallegangskreft, diffust stor B-cellelymfom, Hodgkin's sykdom, skjelettmetastaser, levermetastaser, metastaser til peritoneum, nasofaryngealkreft, øsofagealt karsinom.	Sjeldne
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi	Vanlig
	Pancytopeni, granulocytopeni	Sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi	Vanlig
Psykiatriske lidelser	Depresjon, søvnløshet	Vanlig
Nevrologiske sykdommer	Anfall og anfallslidelser	Mindre vanlig
Karsykdommer	Angina pectoris	Sjeldne
Vaskulære sykdommer	Postural hypotensjon (se pkt. 4.4)	Mindre vanlig
Gastrointestinale sykdommer	Abdominale smerter, flatulens, kvalme	Vanlig
Sykdommer i lever og galleveier*	Økning i alanin-aminotransferase, økning i aspartat-aminotransferase	Vanlig
	Hyperbilirubinemi, økning i gamma-glutamyltransferase	Mindre vanlig
	Toksisk hepatitt, leversvikt, levercirrhose, økning i alkalisk fosfatase i blodet	Sjeldne
	Leversvikt med allergiske trekk	Svært sjeldne
Hud- og underhudssykdommer	Utslett	Vanlig
	Stevens-Johnsons syndrom / Toksisk epidermal nekrolyse	Sjeldne / Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myositt, økning i kreatin fosfokinase i blodet	Mindre vanlig
	Muskelatrofi	Sjeldne
Sykdommer i nyre og urinveier	Nyresvikt, proteinuri	Mindre vanlig
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni	Vanlig

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Forsinkete hypersensitivitets-reaksjoner har blitt rapportert, som typisk opptrer innen 2-6 uker etter start av medisiner og inkluderer utslett, feber, eosinofili og lever reaksjoner (se også pkt. 4.4). Hud og lever reaksjoner kan opptre som enkelte bivirkninger, eller i kombinasjon.

Hos HIV-infiserte pasienter som har alvorlig immunsvikt på det tidspunkt antiretroviral kombinasjonsbehandling institueres, kan det oppstå en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Tilfeller av osteonekrose har blitt rapportert, spesielt hos pasienter med kjente risikofaktorer, avansert HIV-sykdom eller langtidseksponering for antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Frekvensen er ikke kjent (se pkt. 4.4).

Tilfeller av synkope forårsaket av postural hypotensjon er rapportert.

Laboratorieavvik

Tabell 4 viser insidens på ≥ 1 % av grad 3 – 4 abnormaliteter (ACTG-kriterier) basert på maksimal endring i laboratorieprøve-verdier uten at det er tatt hensyn til verdi ved baseline.

Tabell 4: Insidens på ≥ 1 % av grad 3 – 4 abnormaliteter (ACTG-kriterier) basert på maksimal endring i laboratorieverdier uten hensyn til verdi ved baseline i studiene MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2 (samlede data, opptil 48 uker)

Laboratorieparametre	Grenseverdi	Maraviroc 300 mg 2 ganger daglig + OBT N =421* (%)	Placebo + OBT N =207* (%)
Sykdommer i lever og galleveier			
Aspartat-aminotransferase	>5,0 x ULN	4,8	2,9
Alanin-aminotransferase	>5,0 x ULN	2,6	3,4
Totalt bilirubin	>5,0 x ULN	5,5	5,3
Gastrointestinale sykdommer			
Amylase	>2,0 x ULN	5,7	5,8
Lipase	>2,0 x ULN	4,9	6,3
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
Absolutt nøytrofiltall	<750/mm ³	4,3	1,9

ULN: Upper Limit of Normal = øvre normalgrense

OBT: Optimised Background Therapy = optimal grunnbehandling

* prosent basert på totalt antall pasienter evaluert for hver laboratorieparameter

MOTIVATE studiene ble forlenget utover 96 uker med en observasjonsfase utvidet til 5 år for å vurdere langtidssikkerhet for maraviroc. Langtidssikkerhet/utvalgte endepunkt (LTS/SE) inkluderte død, AIDS-definerende hendelser, leversvikt, myokardinfrakt/kardiak iskemi, maligniteter, rabdomyolyse og andre alvorlige infeksjoner i løpet av behandlingen med maraviroc. Insidensen av disse utvalgte endepunktene for pasienter behandlet med maraviroc i denne observasjonsfasen var sammenlignbar med insidensen sett på tidligere tidspunkt i studiene.

Hos behandlingsnaive pasienter var insidens av grad 3 og grad 4 laboratorieavvik ved bruk av ACTG-kriterier likt fordelt mellom behandlingsgruppene på maraviroc og efavirenz.

Pediatriiske pasienter

Bivirkningsprofilen hos pediatriiske pasienter er basert på 48 ukers sikkerhetsdata fra studien A4001031 hvor 103 HIV-1 infiserte, behandlede pasienter i alder 2 til <18 år, fikk maraviroc to ganger daglig med optimalisert bakgrunnsbehandling (OBT). Alt i alt var sikkerhetsprofile hos pediatriiske pasienter den samme som var observert for voksne i kliniske studier.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Den høyeste administrerte dose i kliniske studier var 1200 mg. Den dosebegrensende bivirkningen var postural hypotensjon.

Forlengelse av QT-intervallet ble sett hos hunder og aper ved plasmakonsentrasjoner henholdsvis 6 og 12 ganger høyere enn det som er forventet hos mennesker ved maksimal anbefalt dose på 300 mg to ganger daglig. Det ble imidlertid ikke sett noen signifikant QT-forlengelse sammenliknet med placebo +OBT i fase-3-studiene der man brukte den anbefalte dosen maraviroc, eller i en spesifikk farmakokinetisk studie der man evaluerte maravirocs kapasitet til å forlenge QT-intervallet.

Behandling

Det finnes intet spesifikt antidot ved overdose med maraviroc. Behandling ved overdose bør bestå av generell støttende behandling inklusive stabilt sideleie, nøye observasjon av pasientens vitale tegn, blodtrykk og EKG.

Ved behov kan aktivt maraviroc som ikke er absorbert fjernes ved brekning eller ventrikkelskylling. Administrering av aktivt kull kan også brukes for å bidra til å fjerne ikke-absorbert legemiddel. Siden maraviroc bare i moderat grad bindes til plasmaproteiner kan også dialyse være fordelaktig for å eliminere medikamentet. Ytterligere håndtering bør gjøres i henhold til eventuelle anbefalinger fra Giftinformasjonen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, andre antivirale midler, ATC-kode: J05AX09.

Virkningsmekanisme

Maraviroc tilhører en terapeutisk legemiddelgruppe som kalles CCR5-antagonister. Maraviroc bindes selektivt til human kjemokin-reseptor CCR5, og hindrer CCR5-tropisk HIV-1 i å komme inn i cellen.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Maraviroc har ingen aktivitet mot virus som benytter seg av CXCR4 som koreseptor (dobbel-tropisk eller CXCR4-tropisk, betegnet med samlebetegnelsen 'CXCR4-benyttende' under). Serumjustert EC90-verdi hos 43 primære kliniske isolater av HIV-1 var 0,57 (0,06 – 10,7) ng/ml uten signifikante endringer mellom de ulike subtyper som ble testet. Den antivirale aktiviteten av maraviroc mot HIV-2 er ikke evaluert. Detaljert informasjon er tilgjengelig i farmakologi delen i den publiserte europeiske evalueringsrapporten (European Public Assessment Report) for CELSENTRI på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Brukt sammen med andre antiretrovirale midler i cellekultur var kombinasjonen med maraviroc ikke antagonistisk mot en rekke NRTIer, NNRTIer, PIer eller HIV fusjonshemmeren enfuvirtide.

Virologisk overlevelse

Virologisk overlevelse for maraviroc kan skje på 2 måter: ved vekst av preeksisterende virus som kan bruke CXCR4 som koreseptor (CXCR4-benyttende virus) for å trenge inn i cellen, eller seleksjon av virus som fortsetter å bruke legemiddelbundet CCR5 (CCR5-tropisk virus).

In vitro

HIV-1 varianter med redusert følsomhet for maraviroc har blitt selektert *in vitro*, etter passering av to CCR5-tropiske virus (0 laboratoriestammer, 2 kliniske isolater). Virus resistente mot maraviroc forble CCR5-tropiske og det var ikke noen konversjon fra CCR5-tropiske virus til CXCR4-benyttende virus.

Fenotypisk resistens

Konsentrasjon-responskurver for maraviroc-resistent virus ble karakterisert fenotypisk med kurver som ikke nådde opp til 100 % inhibisjon i analyser der man har brukt seriefortynning av maraviroc (<100 % maksimal prosent hemming (MPI)). Tradisjonelle tester på forholdet IC₅₀/IC₉₀ var ikke en nyttig parameter for å måle fenotypisk resistens, siden disse verdiene i noen tilfeller var uendret til tross for at sensitiviteten var betydelig redusert.

Genotypisk resistens

Det er sett at mutasjoner akkumuleres i gp120 delen av glykoproteinet (det proteinet i virus som binder til CCR5-koreseptor). Posisjon for disse mutasjonene var ulik for forskjellige isolater. Man vet derfor ikke hvor relevant disse mutasjonene er for følsomhet overfor maraviroc i andre virus.

Kryss-resistens in vitro

Kliniske isolater av HIV-1 som var resistente mot NRTI'er, NNRTI'er, PI'er og enfuvirtide var alle følsomme for maraviroc i cellekultur. Maraviroc-resistent virus som oppsto *in vitro* forble følsomme for fusjonshemmeren enfuvirtide og PI, sakinavir.

In vivo

Behandlingserfarne voksne pasienter:

I de pivotale studiene (MOTIVATE-1 og MOTIVATE-2) fikk 7,6 % av pasientene en endring i tropismeresultat fra CCR5-tropisk til CXCR4-tropisk eller dobbelt/blandet-tropisk fra screening til baseline (en periode på 4-6 uker).

Behandlingssvikt ved CXCR4-benyttende virus

Ved behandlingssvikt ble CXCR4-benyttende virus påvist hos omtrent 60 % av pasientene som opplevde behandlingssvikt med maraviroc, sammenliknet med 6 % av pasienter som opplevde behandlingssvikt i armen med placebo + OBT. For å undersøke sannsynlig opphav av CXCR4-benyttende virus under behandling ble det utført en detaljert klonal analyse på virus fra 20 representative tilfeller (16 tilfeller fra maraviroc-armen og 4 tilfeller fra armen som sto på placebo + OBT) der CXCR4-benyttende virus ble påvist ved behandlingssvikt. Denne analysen indikerer at CXCR4-benyttende virus er oppstått fra et tidligere CXCR4-benyttende reservoar som ikke har blitt oppdaget ved baseline, snarere enn fra mutasjon av CCR5-tropisk virus til stede ved baseline. En analyse av tropisme utført etter svikt av maraviroc-behandling med CXCR4-benyttende virus hos pasienter som hadde CCR5-virus ved baseline viste at viruspopulasjonen endres tilbake til CCR5-tropisk hos 33 av 36 pasienter etter mer enn 35 dagers oppfølging.

Basert på tilgjengelige data ved svikt med CXCR4-benyttende virus er resistensmønsteret overfor andre antiretrovirale midler tilsynelatende likt det for den CCR5-tropiske populasjonen ved baseline. Av dette følger at man ved bestemmelse av behandlingsregime kan anta at virus som utgjør deler av tidligere ikke påvist CXCR4-benyttende populasjon (dvs. viruspopulasjonen i mindretall) har samme resistensmønster som den CCR5-tropiske populasjonen.

Behandlingssvikt ved CCR5-tropisk virus

Fenotypisk resistens

Hos pasienter med CCR5-tropisk virus ved behandlingssvikt med maraviroc hadde 22 av 58 pasienter virus med redusert følsomhet for maraviroc. Hos de gjenværende 36 pasientene var det ikke noen tegn på at viruset hadde redusert følsomhet, slik det er definert ved undersøkende virologiske analyser på en representativ gruppe. Hos den siste gruppen ble det sett tegn som kan ha sammenheng med lav compliance (lave og variable nivåer av legemiddel og ofte en høy beregnet gjenværende følsomhetsscore for OBT). Hos pasienter med kun CCR5-tropisk virus påvist og som opplever behandlingssvikt, kan man anta at maraviroc fortsatt er aktivt dersom MPI-verdi er $\geq 95\%$ ("PhenoSense Entry assay"). Gjenværende aktivitet *in vivo* for virus med MPI-verdi $< 95\%$ er ikke bestemt.

Genotypisk resistens

Et relativt lavt antall individer som fikk behandling med maraviroc har fått svikt i fenotypisk resistens (dvs. evnen til å benytte legemiddelbundet CCR5 med MPI $< 95\%$). Til dags dato har ingen signaturmutasjon(er) blitt identifisert. Gp120 aminosyresubstitusjoner identifisert så langt er kontekstavhengig og er derfor uforutsigbare med hensyn til følsomhet for maraviroc.

Behandlingserfarne pediatriske pasienter

Ved analyse i uke 48 (N=103), ble non-CCR5 tropisk virus oppdaget hos 5/23 (22 %) pasienter med virologisk svikt. En pasient hadde i tillegg CCR5 tropisk virus med redusert sensitivitet for maraviroc ved virologisk svikt, men dette var ikke til stede ved behandlings slutt. Pasienter med virologisk svikt syntes generelt å ha lav compliance til både maraviroc og bakgrunnsbehandlingen med antiretrovirale medisiner. Alt i alt var mekanismen til resistens overfor maraviroc som ble observert i den behandlingserfarne pediatriske populasjonen lik den som ble observert hos voksne.

Kliniske resultater

Studier på behandlingserfarne voksne pasienter infisert med CCR5tropisk virus

Klinisk effekt av maraviroc (i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler) på plasma HIV-RNA nivåer og CD4+-tall har blitt undersøkt i to pivotale randomiserte, dobbeltblinde, multisenter kliniske studier (MOTIVATE-1 og MOTIVATE-2, n = 1076) på pasienter infisert med CCR5-tropisk HIV-1 virus, bestemt ved "Monogram Trofile" undersøkelsesmetode.

Pasienter kvalifisert for disse studiene var tidligere eksponert for minst 3 antiretrovirale klasser av legemidler [≥ 1 NRTI'er, ≥ 1 NNRTI'er, ≥ 2 PI'er og/eller enfuvirtide] eller dokumentert resistens til minst et legemiddel i hver klasse. Pasienter ble randomisert i forholdet 2:2:1 til maraviroc 300 mg (eller ekvivalent dose) en gang daglig, to ganger daglig eller placebo i kombinasjon med en optimalisert bakgrunnsbehandling som besto av 3 til 6 antiretrovirale legemidler (unntatt lavdose ritonavir). Optimalisert bakgrunnsbehandling (OBT) ble valgt ut på bakgrunn av pasientens tidligere behandling og måling av genotypisk og fenotypisk virusresistens ved baseline.

Tabell 5: Demografiske karakteristika for pasienter ved baseline (samlet for studiene MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2)

Demografiske karakteristika ved baseline	Maraviroc 300 mg 2 ganger daglig + OBT N = 426	Placebo + OBT N = 209
Alder (år) (variasjon, år)	46,3 21-73	45,7 29-72
Kjønn: Mann	89,7 %	88,5 %
Rase (hvit/svart/annet)	85, 2 %/12 %/2,8 %	85,2 %/12,4 %/2,4 %
HIV-1 RNA-verdi (log ₁₀ kopier/ml) ved baseline	4,85	4,86
Gjennomsnittlig CD4+-tall (celler/mm ³) ved baseline (variasjon, celler/mm ³)	166,8 (2,0-820,0)	171,3 (1,0-675,0)
Virusload ≥100,000 kopier/ml ved screening	179 (42,0 %)	84 (40,2 %)
CD4+-tall ≤200 celler/mm ³ ved baseline	250 (58,7 %)	118 (56,5 %)
Antall (i prosent) av pasienter med GSS score ¹ :		
0	102 (23,9 %)	51 (24,4 %)
1	138 (32,4 %)	53 (25,4 %)
2	80 (18,8 %)	41 (19,6 %)
≥3	104 (24,4 %)	59 (28,2 %)

¹Basert på "GeneSeq resistance assay".

Et fåtall pasienter av annen etnisitet enn kaukasiere ble inkludert i de pivotale kliniske studiene, data fra disse pasientpopulasjonene er derfor svært begrenset.

Gjennomsnittlig økning i CD4+-tall fra baseline hos pasienter som opplevde behandlingssvikt med en endring i tropismeresultat til dobbel/blandet tropisme eller CXCR4 var større i gruppen som fikk maraviroc 300 mg to ganger daglig + OBT (+56 celler/mm³) enn det som ble sett hos pasienter som opplevde behandlingssvikt på placebo + OBT (+13,8 celler/mm³) uavhengig av tropisme.

Tabell 6: Effekresultater ved uke 48 (samlet for studiene MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2)

Resultat	Maraviroc 300 mg To ganger daglig + OBT N=426	Placebo + OBT N=209	Differanse ¹ (konfidens-intervall ²)
HIV-1 RNA Gjennomsnittelig endring fra baseline (log ₁₀ kopier/ml)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327, -0,783)
Prosentdel pasienter med HIV- 1 RNA <400 kopier/ml	56,1 %	22,5 %	Odds ratio: 4,76 (3,24, 7,00)
Prosentdel pasienter med HIV- 1 RNA <50 kopier/ml	45,5 %	16,7 %	Odds ratio: 4,49 (2,96, 6,83)
CD4+-tall Gjennomsnittelig endring fra baseline (celler/μl)	122,78	59,17	63,13 (44,28, 81,99) ²

¹ p-verdi <0,0001

² For alle effektpunkter var konfidensintervallet 95 %, unntatt for HIV-1 RNA endring fra baseline, som var 97,5 %

I en retrospektiv analyse av MOTIVATE studiene med et mer følsomt assay for screening av tropisme (Trofile ES), var responsraten (<50 kopier/ml ved uke 48) hos pasienter med bare CCR5-tropisk virus påvist ved baseline 48,2 % hos de som ble behandlet med maraviroc + OBT (n=328) og 16,3 % hos de som ble behandlet med placebo + OBT (n=178).

Maraviroc 300 mg to ganger daglig + OBT var bedre enn placebo + OBT for alle pasient-subgrupper som ble analysert (se Tabell 7). Pasienter med svært lave CD4+-tall ved baseline (dvs. < 50 celler/ μ l) hadde et mindre gunstig utfall. Denne subgruppen hadde en høy grad av prognostisk dårlige markører, dvs. uttalt resistens og høy virusload ved baseline. Likevel ble det fortsatt vist en signifikant fordel av behandling med maraviroc sammenliknet med placebo + OBT (se tabell 7).

Tabell 7. Andel pasienter som oppnådde <50 kopier/ml ved uke 48 per subgruppe (samlet for studiene MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2)

Subgrupper	HIV-1 RNA <50 kopier/ml	
	Maraviroc 300 mg to ganger daglig + OBT N=426	Placebo + OBT N=209
Screening HIV-1 RNA (kopier/ml):		
<100 000	58,4 %	26,0 %
\geq 100 000	34,7 %	9,5 %
Baseline CD4+ (celler/ μ l):		
<50	16,5 %	2,6 %
50-100	36,4 %	12,0 %
101-200	56,7 %	21,8 %
201-350	57,8 %	21,0 %
\geq 350	72,9 %	38,5 %
Antall aktive ARV i OBT ¹ :		
0	32,7 %	2,0 %
1	44,5 %	7,4 %
2	58,2 %	31,7 %
\geq 3	62 %	38,6 %

¹ Basert på GSS.

Studier på behandlingserfarne voksne pasienter infisert med ikke-CCR5tropisk virus

Studie A4001029 var en undersøkende studie på pasienter infisert med dobbelt/blandet- eller CXCR4-tropisk HIV-1 med tilsvarende design som studiene MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2. Bruk av maraviroc var ikke assosiert med en signifikant nedgang i HIV 1 RNA sammenliknet med placebo hos disse personene og ingen bivirkninger på CD4+ celtall ble sett.

Studier på behandlingsnaive voksne pasienter infisert med CCR5tropisk virus

I en randomisert, dobbeltblindet studie (MERIT) ble maraviroc undersøkt versus efavirenz, begge i kombinasjon med zidovudin/lamivudin (n=721, 1:1). Etter 48 ukers behandling oppnådde ikke maraviroc non-inferiority til efavirenz, for endepunktet HIV-1 RNA < 50 kopier/ml (henholdsvis 65,3 vs 69,3 %, lavere konfidensgrense -11,9 %). Flere pasienter på maraviroc avsluttet behandling på grunn av manglende effekt (43 vs. 15), og blant pasientene med manglende effekt var andelen som utviklet resistens mot NRTI (hovedsakelig mot lamivudin) høyere i maraviroc-armen. Færre pasienter avsluttet behandling med maraviroc på grunn av bivirkninger (15 vs. 49).

Studier på voksne pasienter som er koinfisert med hepatitt B- og/eller hepatitt C virus

Sikkerhet med hensyn på leveren ved bruk av maraviroc i kombinasjon med andre antivirale legemidler hos CCR5tropiske HIV-1infiserte pasienter med HIV RNA < 50 kopier/ml, koinfisert med hepatitt C- og/eller hepatitt B- virus ble evaluert i en multisenter, randomisert, dobbelt blind, placebo kontrollert studie. 70 pasienter (Child-Pugh klasse A, n=64; Child-Pugh klasse B, n=6) ble

randomisert til mavavirocgruppen og 67 pasienter (Child-Pugh klasse A, n=59; Child-Pugh klasse B, n=8) ble randomisert til placebogruppen.

Det primære endepunktet var å vurdere forekomsten av Grad 3 og 4 unormale ALAT-verdier ($> 5x$ øvre normalverdi (ULN) for baseline ALAT \leq ULN, eller $> 3,5x$ for baseline ALAT $>$ ULN) ved uke 48. En pasient i hver behandlingsgruppe møtte det primære endepunktet innen uke 48 (ved uke 8 for placebo og uke 36 for maraviroc).

Studier hos behandlingserfarne pediatriske pasienter infisert med CCR5tropisk virus

Studien A4001031 er en åpen, multisenter studie med pediatriske pasienter (i alder fra 2 år og opp til 18 år) infisert med CCR5-tropisk HIV-1, bestemt ut fra Trofile analyse med forbedret følsomhet. Pasienter skulle ha HIV-1 RNA større enn 1000 kopier per ml ved screening.

Alle pasienter (n=103) fikk maraviroc to ganger daglig og samtidig bakgrunnsbehandling (OBT). Maraviroc dosering var basert på kroppsoverflate og dosene ble justert basert på om pasienten fikk potente CYP3A-hemmere og/eller -indusere.

Hos pediatriske pasienter med en suksessfull tropisme test, ble blandet/CXCR4-tropisk virus avdekket hos ca. 40 % av de screenede personene (8/27, 30 % i 2-6 års alder, 31/81, 38 % i 6-12 års alder og 41/90, 46 % i 12-18 års alder), dette understreker viktigheten av tropisme testing også hos den pediatriske populasjonen.

Populasjonen var 52 % kvinnelig og 69 % fargete, med gjennomsnittsalder 10 år (fra 2 år til 17 år). Ved basalnivå var gjennomsnittlig plasma HIV-1 RNA 4.3 log₁₀ kopier/ml (i området 2.4 til 6.2 log₁₀ kopier per ml), gjennomsnittlig CD4+ celle telling var 551 celler/mm³ (i området 1 til 1654 celler/mm³) og gjennomsnittlig CD4+ % var 21 % (i området 0 % til 42 %).

Ved uke 48, nådde 48 % av pasientene som var behandlet med maraviroc og OBT plasma HIV-1 RNA mindre enn 48 kopier/ml og 65 % av pasientene nådde plasma HIV-1 RNA mindre enn 400 kopier/ml. Det ble brukt en analyse der manglende data, bytte eller seponering ble sidestilt med svikt. Gjennomsnittlig CD4+ celle telling (prosent) økning fra basalnivå til uke 48 var 247 celler/ mm³ (5 %).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorpsjonen av maraviroc er variabel med flere topper. Median for maksimal plasmakonsentrasjon av maraviroc nås etter 2 timer (i området 0,5 - 4 timer) etter en enkelt oral dose på en 300 mg tablett gitt til friske frivillige. Farmakokinetikken for maraviroc er ikke proporsjonal over doseområdet. Absolutt biotilgjengelighet av en 100 mg dose er 23 % og er antatt å være 33 % ved 300 mg. Maraviroc er substrat for den sekretoriske transportøren P-glykoprotein.

Administrasjon av en 300 mg tablett samtidig med et fettriikt frokostmåltid reduserte C_{max} og AUC for maraviroc med 33 % og samtidig administrasjon av 75 mg oral oppløsning med et fettriikt frokostmåltid reduserte maraviroc AUC med 73 % hos voksne, friske frivillige. Studier med tablett viste en redusert mat-effekt ved høyere doser.

Det var ingen matrestriksjoner i studiene med voksne (ved bruk av tablett formuleringene) eller i barne-studien (der det ble brukt både tablett og mikstur). Resultatene indikerte ingen relevante betenkeligheter vedr. effekt eller sikkerhet relatert til enten mat eller faste i forbindelse med medisiner. Maraviroc tablett og mikstur kan derfor tas med eller uten mat ved anbefalt dosering hos voksne, ungdom og barn i alder fra 2 år og eldre og som veier minst 10 kg (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Maraviroc bindes (med omtrent 76 %) til humane plasmaproteiner, og har moderat affinitet for albumin og alfa-1-syre glykoprotein. Distribusjonsvolumet for maraviroc er omtrent 194 l.

Biotransformasjon

Studier med mennesker og *in vitro*-studier med humane levermikrosomer og uttrykte enzymer har vist at maraviroc fortrinnsvis metaboliseres av cytokrom P450-systemet til metabolitter som hovedsaklig er inaktive mot HIV-1. *In vitro*-studier indikerer at CYP 3A4 er det viktigste enzymet for metabolisme av maraviroc. *In vitro*-studier indikerer også at de polymorfe enzymene CYP 2C9, CYP 2D6 og CYP 2C19 ikke bidrar i noen stor grad til metabolismen av maraviroc.

Maraviroc er den viktigste sirkulerende komponenten (omtrent 42 % radioaktivitet) etter en enkelt oral dose på 300 mg. Den viktigste sirkulerende metabolitten hos mennesker er et sekundært amin (omtrent 22 % radioaktivitet) dannet ved N-dealkylering. Denne polare metabolitten har ingen signifikant farmakologisk aktivitet. Andre metabolitter er produkter av mono-oksidering og er kun ubetydelige komponenter av radioaktivitet i plasma.

Eliminasjon

En studie på masse-balanse/utskillelse ble utført med en enkelt 300 mg dose med ¹⁴C-merket maraviroc. Omtrent 20 % av radiomerket substans ble gjenfunnet i urinen og 76 % prosent ble gjenfunnet i fæces over 168 timer. Maraviroc var den største komponenten funnet i urinen (gjennomsnittlig 8 % av dosen) og fæces (gjennomsnittlig 25 % av dosen). Det resterende ble utskilt som metabolitter. Etter intravenøs administrering (30 mg) var halveringstiden for maraviroc 13,2 timer, 22 % av dosen ble skilt ut uendret i urinen og verdiene for total clearance og renal clearance var henholdsvis 44,0 l/t og 10,17 l/t.

Spesielle pasient populasjoner:

Pediatrik populasjon

Intensiv farmakokinetikk av maraviroc ble evaluert hos 50 behandlingserfarne, CCR5-tropiske, HIV-1 infiserte pediatrike pasienter i alder 2 -18 år (vekt 10,0 til 57,5 kg) i dose-finding fasen av den kliniske studien A4001031. Dosene ble gitt med mat på intensiv farmakokinetikk evalueringdager og optimaliserte til å oppnå en gjennomsnitt konsentrasjon i løpet av dose-intervallet (C_{avg}) på større enn 100 ng/ml; ellers ble maraviroc gitt med eller uten mat. Den første dosen med maraviroc ble skalert fra voksne doser ved å bruke en kroppsoverflate (BSA) på 1,73 m² til barn og ungdom BSA (m²) - baserte bånd. I tillegg var doseringen basert på om pasienter fikk potente CYP3A- hemmere (38/50), potente CYP3A- indukere (2/50) eller andre legemidler tatt samtidig som ikke var potente CYP3A- hemmere eller potente CYP3A- indukere (10/50) som en del av deres OBT. Noen få farmakokinetikk-data ble evaluert hos alle pasienter, inkludert de 47 pasientene som fikk potente CYP3A- hemmere og som ikke deltok i dose-finne fasen. Virkning av potente CYP3A- hemmere og/eller - indukere på farmakokinetiske parameter av maraviroc hos pediatrike pasienter, var lik den som ble observert hos voksne.

BSA (m²)-baserte bånd er modifisert til vekt (kg)-baserte bånd for å gjøre doseringen enklere og for å redusere doseringsfeil (se pkt.4.2). Bruk av vekt (kg)-baserte bånd doser hos behandlingserfarne HIV-1-infiserte barn og ungdom, resulterte i eksponering av maraviroc lik eksponering som er observert i behandlingserfarne voksne som fikk anbefalt dosering av legemidler tatt samtidig. Farmakokinetikken for maraviroc hos barn under 2 år er ikke klarlagt (se pkt. 4.2).

Eldre

Det har blitt utført en populasjonsanalyse på fase 1/2a- og fase 3-studiene (16 – 65 år) og det er ikke sett noen effekt av alder (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

I en studie sammenliknet man farmakokinetikken for en enkeltdose 300 mg maraviroc gitt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($CL_{cr} < 30$ ml/min, $n=6$) eller terminal nyresvikt (ESRD) med friske frivillige ($n=6$). Det geometriske gjennomsnittet AUC_{inf} (CV %) for maraviroc var som følger: friske frivillige (normal nyrefunksjon) 1348,4 ng·t/ml (61 %), alvorlig nyresvikt 4367,7 ng·t/ml (52 %), ESRD (dosering etter dialyse) 2677,4 ng·t/ml (40 %) og ESRD (dosering før dialyse) 2805,5 ng·t/ml (45 %). C_{max} (CV %) var 335,6 ng/ml (87 %) hos friske frivillige (normal nyrefunksjon), 801,2 ng/ml (56 %) ved alvorlig nyresvikt, 576,7 ng/ml (51 %) ved ESRD (dosering etter dialyse) og 478,5 ng/ml (38 %) ved ESRD (dosering før dialyse). Dialyse hadde minimal effekt på eksponeringen hos pasienter med ESRD. Eksponering observert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller ESRD var innenfor variasjonen sett ved en enkeltdose maraviroc 300 mg til friske frivillige med normal nyrefunksjon. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering til pasienter med nedsatt nyrefunksjon som får maraviroc uten en potent CYP3A4-hemmer (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

I tillegg sammenliknet man i studien farmakokinetikken for gjentatte doser maraviroc i kombinasjon med sakinavir/ritonavir 1000/100 mg to ganger daglig (en potent CYP3A4-hemmer) i 7 dager til personer med mildt nedsatt nyrefunksjon ($CL_{cr} > 50$ og ≤ 80 ml/min, $n=6$) og moderat nedsatt nyrefunksjon ($CL_{cr} \geq 30$ og ≤ 50 ml/min, $n=6$) med friske frivillige ($n=6$). Personene fikk 150 mg maraviroc ved ulike doseringsintervall (friske frivillige hver 12. time, mildt nedsatt nyrefunksjon hver 24. time, moderat nedsatt nyrefunksjon hver 48. time). Gjennomsnittlig konsentrasjon (C_{avg}) for maraviroc over 24 timer var 445,1 ng/ml, 338,3 ng/ml og 223,7 ng/ml for personer med henholdsvis normal, mildt nedsatt og moderat nedsatt nyrefunksjon. Gjennomsnittlig konsentrasjon (C_{avg}) for maraviroc fra 24-48 timer for personer med moderat nedsatt nyrefunksjon var lav (C_{avg} : 32,8 ng/ml). Doseringsintervall på mer enn 24 timer til personer med nedsatt nyrefunksjon kan derfor resultere i utilstrekkelig konsentrasjon mellom 24 - 48 timer etter dosering.

Dosejustering er nødvendig til pasienter med nedsatt nyrefunksjon som får maraviroc samtidig som de får CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

Nedsatt leverfunksjon

Maraviroc metaboliseres og elimineres hovedsaklig i lever. I en studie sammenliknet man en enkeltdose 300 mg maraviroc hos pasienter med mild (Child-Pugh klasse A, $n=8$), og moderat (Child-Pugh klasse B, $n=8$) nedsatt leverfunksjon med friske personer ($n=8$). Ved sammenlikning med de som hadde normal leverfunksjon var geometrisk gjennomsnitt for C_{max} og AUC_{last} henholdsvis 11 % og 25 % høyere for personer med mildt nedsatt leverfunksjon, og henholdsvis 32 % og 46 % høyere for personer med moderat nedsatt leverfunksjon. Effektene av moderat nedsatt leverfunksjon kan være underestimert pga. begrensede data hos disse individene på nedsatt metabolsk kapasitet og høyere renal clearance. Resultatene bør derfor tolkes med forsiktighet. Farmakokinetikken for maraviroc har ikke blitt undersøkt hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Rase

Det er ikke sett relevante forskjeller mellom kauasiere, asiatiske eller svarte personer. Farmakokinetikken hos andre raser er ikke undersøkt.

Kjønn

Det er ikke sett noen relevante forskjeller i farmakokinetikk.

Farmakogenomikk

Farmakokinetikken av maraviroc er avhengig av CYP3A5aktivitet og nivå av uttrykkelse som kan styres av genetisk variasjon. Personer med en funksjonell CYP3A5 (CYP3A5*1 allel) har vist å ha en redusert eksponering for maraviroc sammenliknet med personer med defekt i CYP3A5aktivitet (f.eks. CYP3A5*3, CYP3A5*6 og CYP3A5*7). CYP3A5 allelisk frekvens avhenger av etnisitet: flertallet av

kaukasere (~90 %) er langsomme omsettere av CYP3A5substrater (dvs. personer med ingen kopier av funksjonell CYP3A5 alleler) mens omtrent 40 % av afrikansk-amerikanere og 70 % av subsahariske afrikanere er raske omsettere (dvs. personer med to kopier av funksjonelle CYP3A5 alleler).

I en fase 1studie utført på friske personer, hadde svarte med en CYP3A5 genotype som samsvarer med rask metabolisme av maraviroc (2 CYP3A5*1 alleler; n=12) 37 % og 26 % lavere AUC når de fikk en dose med maraviroc på 300 mg to ganger daglig sammenlignet med henholdsvis svarte (n=11) og kaukasiske (n=12) personer med CYP3A5 genotype som samsvarer med lav metabolisme av maraviroc (ingen CYP3A5*1 allel). Forskjellen i eksponering for maraviroc mellom CYP3A5 raske og langsomme omsettere ble redusert når maraviroc ble administrert sammen med en sterk CYP3A5-hemmer: raske CYP3A5omsettere (n=12) hadde en 17 % lavere AUC for maraviroc sammenlignet med langsomme CYP3A5omsettere (n=11) når maraviroc ble dosert med 150 mg én gang daglig i tilstedeværelse av darunavir/cobicistat (800/150 mg).

Alle personer i fase 1studien oppnådde C_{avg} konsentrasjoner som har vist å være assosiert med nær maksimal virologisk effekt av maraviroc (75 ng/ml) i fase 3studien hos behandlingsnaive voksne pasienter (MERIT). På tross av forskjeller i CYP3A5 genotypeprevalens etter rase, anses ikke effekten av CYP3A5 genotype på eksponering for maraviroc å være klinisk signifikant og derfor er ingen dosejustering for maraviroc etter CYP3A5 genotype, rase eller etnisitet nødvendig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Primær farmakologisk aktivitet (CCR5-reseptoraffinitet) var tilstedeværende hos aper (100 % av reseptorene besatt) og begrenset hos mus, rotte, kanin og hund. Hos mus og mennesker som mangler CCR5-reseptor ved at de er utslettet genetisk er det ikke rapportert om viktige negative konsekvenser.

In vitro- og *in vivo*- studier viste at maraviroc har kapasitet til å øke QTc-intervallet ved supra-terapeutiske doser, uten at det er sett tegn på arrytmi.

I toksisitetstester ved gjentatt dosering på rotter er leveren identifisert som det primære organet for toksisitet (økning i transaminaser, gallegangshyperplasi og nekrose).

Maraviroc ble undersøkt for karsinogent potensiale i en 6 måneders transgen musestudie og en 24 måneders studie på rotter. Det ble ikke rapportert noen statistisk signifikant økning i insidens av tumor hos mus ved eksponering fra 7 til 39 ganger høyere enn human eksponering (fritt AUC ved 0-24 t målinger) ved dose på 300 mg to ganger daglig. Administrasjon av maraviroc til rotter ved systemisk eksponering 21 ganger høyere enn det som er forventet ved human eksponering førte til utvikling av thyroidea-adenomer assosiert med adaptive endringer i lever. Relevans for mennesker er vurdert som lav. I tillegg ble det rapportert om cholangiocarcinom (2/60 hanner ved 900 mg/kg) og cholangiom (1/60 hunner ved 500 mg/kg) i en studie på rotter ved systemisk eksponering minst 15 ganger høyere enn ved human eksponering.

Maraviroc var ikke mutagent eller gentoksisk i en samling av *in vitro*- og *in vivo*-tester, inkludert bakteriell tilbakemutasjon, kromosomaberrasjon i humane lymfocytter og mikronukleus i benmarg hos mus.

Maraviroc påvirket ikke parring eller fertilitet hos hunn- eller hann-rotter, og påvirket ikke spermene hos rotter behandlet med opp til 1000 mg/kg. Eksponering på dette dosenivået tilsvarer 39 ganger den estimerte AUC ved kliniske doser på 300 mg to ganger daglig.

Embryoføtale utviklingsstudier ble utført på rotter og kaniner i doser opptil 39 og 34 ganger høyere enn estimert fri klinisk AUC for en dose på 300 mg to ganger daglig. Hos kanin, hadde 7 fostre eksterne anomalier ved toksisk dose på mordyr og 1 foster ved middels stor dose på 75 mg/kg.

Pre-og post-natale utviklingsstudier ble utført på rotter ved doser opptil 27 ganger høyere enn estimert fri klinisk AUC ved en dose på 300 mg to ganger daglig. Det ble sett en svak økning i motorisk aktivitet hos hannrotter som fikk høydose, både ved avvenning og som voksne. Det ble ikke sett noen

effekt på hunnrotter. Administrasjon av maraviroc til mødre påvirket ikke andre parametre for utvikling, inklusive fertilitet og reprodutiv yteevne, hos avkommet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose
Vannfritt kalsiumhydrogenfosfat
Natriumstivelsesglykolat
Mangesiumstearat

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol
Titandioksid (E 171)
Makrogol 3350
Talkum
Soyalecitin
Indigokarmin (E 132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

CELSENTRI 25 mg filmdrasjerte tablett

Tablettbokser av high density polyetylen (HDPE) med polypropylen lokk med barnesikring og en aluminiumsfolie/polyetylen varmeindusert forsegling. Inneholder 120 filmdrasjerte tablett .

CELSENTRI 75 mg filmdrasjerte tablett

Tablettbokser av high density polyetylen (HDPE) med polypropylen lokk med barnesikring og en aluminiumsfolie/polyetylen varmeindusert forsegling. Inneholder 120 filmdrasjerte tablett .

CELSENTRI 150 mg filmdrasjerte tablett

Tablettbokser av high density polyetylen (HDPE) med polypropylen lokk med barnesikring og en aluminiumsfolie/polyetylen varmeindusert forsegling. Inneholder 180 filmdrasjerte tablett .

Blisterark av polyvinylklorid (PVC) med barnesikret aluminium/polyetylentereftalat (PET) lukkefolie i en kartong som inneholder 30, 60, 90 filmdrasjerte tablett og samlepakninger inneholdende 180 (2 pakninger à 90) filmdrasjerte tablett.

CELSENTRI 300 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettbokser av high density polyetylen (HDPE) med polypropylen lokk med barnesikring og en aluminiumsfolie/polyetylen varmeindusert forsegling. Inneholder 180 filmdrasjerte tabletter .

Blisterark av polyvinylklorid (PVC) med barnesikret aluminium/polyetylentereftalat (PET) lukkefolie lag i en kartong som inneholder 30, 60, 90 filmdrasjerte tabletter og samlepakninger inneholdende 180 (2 pakninger à 90) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

CELSENTRI 25 mg filmdrasjerte tabletter
EU/1/07/418/011

CELSENTRI 75 mg filmdrasjerte tabletter
EU/1/07/418/012

CELSENTRI 150 mg filmdrasjerte tabletter
EU/1/07/418/001 (180 tabletter)
EU/1/07/418/002 (30 tabletter)
EU/1/07/418/003 (60 tabletter)
EU/1/07/418/004 (90 tabletter)
EU/1/07/418/005 (2 x 90 tabletter - multipakning)

CELSENTRI 300 mg filmdrasjerte tabletter
EU/1/07/418/006 (180 tabletter)
EU/1/07/418/007 (30 tabletter)
EU/1/07/418/008 (60 tabletter)
EU/1/07/418/009 (90 tabletter)
EU/1/07/418/010 (2 x 90 tabletter - multipakning)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. september 2007

Dato for siste fornyelse: 20. juli 2012

10. OPPDATERINGSDATO:

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

CELSENTRI 20mg/ml mikstur, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml mikstur inneholder 20 mg maraviroc.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver ml mikstur inneholder 1 mg natriumbenzoat (E211).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning

Klar, fargeløs, oral oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

CELSENTRI er indisert til behandlingserfarne voksne, ungdom og barn fra og med 2 år, og eldre og som veier minst 10 kg med påvist kun CCR5-tropisk HIV-1 i kombinasjon med andre antiretrovirale midler (se pkt. 4.2 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal initieres av lege med erfaring i behandling av pasienter med HIV-infeksjon.

Dosering

Før bruk av CELSENTRI må det bekreftes at kun CCR5-tropisk HIV-1 er påvisbar (dvs. at CXCR4 eller dobbelt/blandet tropisk virus ikke er påvist), ved hjelp av en adekvat validert og følsom deteksjonsmetode fra en fersk blodprøve. I kliniske studier med CELSENTRI brukte man "Monogram Trofile" som undersøkelsesmetode (se pkt. 4.4 og 5.1). Virus-tropisme kan ikke forutsies med sikkerhet ut fra behandlingshistorie og testing av lagrede prøver.

Det finnes for tiden ingen data angående gjenbruk av CELSENTRI hos pasienter som ved siste test har påvist kun CCR5-tropisk HIV-1, men som tidligere har hatt svikt i behandling med CELSENTRI (eller andre CCR5-antagonister) med et CXCR4- eller dobbelt/blandet tropisk virus. Det finnes ikke data angående bytte fra et legemiddel i en annen antiretroviral klasse til CELSENTRI hos virologisk suppresserte pasienter. Alternative behandlingsmuligheter bør vurderes.

Voksne

Anbefalt dose CELSENTRI er 150 mg (med potent CYP3A- hemmer med eller uten en potent CYP3A- induser), 300 mg (uten potent CYP3A-hemmere eller -indusere) eller 600 mg to ganger daglig (med potent CYP3A- induser uten en potent CYP3A -hemmer) avhengig av interaksjoner med samtidig administrert annen antiretroviral behandling og andre legemidler (se pkt. 4.5).

Barn fra 2 år og eldre og som veier minst 10 kg

Anbefalt dose CELSENTRI må baseres på kroppsvekt (kg) og må ikke overskride den anbefalte dosering for voksne. Dersom et barn har vanskeligheter med å svelge CELSENTRI tabletter, er det anbefalt å forskrive miksturen (20 mg per ml) (se produktinformasjonen for CELSENTRI mikstur).

Anbefalt dose med CELSENTRI varierer avhengig av interaksjoner med samtidig administrert annen antiretroviral behandling og andre legemidler. Se pkt. 4.5 for tilsvarende dosering til voksne.

Mange medisiner har uttalt effekt på maraviroc eksponering pga interaksjoner mellom medisiner. Referer til Tabell 2 i pkt. 4.5 før dosen av CELSENTRI bestemmes på bakgrunn av vekt, for å bestemme hva den korresponderende dosen for voksne er. Tilsvarende dosering til barn kan finnes i Tabell 1 under. Kontakt en farmasøyt for råd, dersom det fortsatt er usikkert.

Tabell 1 Anbefalt dosering for barn fra og med fylte 2 år og over, og som veier minst 10 kg

Voksen dose*	Samtidige medisiner	Dose med CELSENTRI hos barn basert på vekt			
		10 til under 20 kg	20 til under 30 kg	30 til under 40 kg	minst 40 kg
150 mg to ganger daglig	CELSENTRI med produkter som er potente CYP3A-hemmere (med eller uten CYB3A-induser).	50 mg to ganger daglig	75 mg to ganger daglig	100 mg to ganger daglig	150 mg to ganger daglig
300 mg to ganger daglig	CELSENTRI med produkter som ikke er potente CYP3A-hemmere eller potente CYB3A-indusere).	Det finnes ikke data som kan gi støtte til disse dosene.		300 mg to ganger daglig	300 mg to ganger daglig
600 mg to ganger daglig	CELSENTRI med produkter som er CYP3A-indusere (med en potent CYB3A-inhibitor).	Det finnes ikke data som kan gi støtte til disse dosene og CELSENTRI er ikke anbefalt til bruk hos barn som tar samtidige legemidler som hos voksne ville kreve dosering på 600 mg to ganger daglig.			

* Basert på interaksjoner med andre legemidler (se pkt. 4,5)

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er begrenset erfaring hos pasienter > 65 år (se pkt. 5.2), derfor bør CELSENTRI brukes med forsiktighet hos denne pasientgruppen.

Nedsatt nyrefunksjon

For voksne pasienter med en kreatinin clearance på < 80 ml/min, som også bruker potente CYP3A4-hemmere, bør doseintervallet for maraviroc justeres til 150 mg én gang daglig (se pkt. 4.4 og 4.5).

Eksempler på legemidler/regimer med slik potent CYP3A4-hemmende aktivitet er:

- ritonavir-boostret proteasehemmere (med unntak av tipranavir/ritonavir)
- kobicistat
- itrakonazol, vorikonazol, klaritromycin og telitromycin
- telaprevir og boceprevir

CELSENTRI skal brukes med forsiktighet til voksne pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CLcr < 30 ml/min) som behandles med potente CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.4 og 5.2).

Det er ingen tilgjengelige data for å anbefale en spesifikk dose til barn med nedsatt nyrefunksjon. Derfor må CELSENTRI brukes med forsiktighet til denne pasientgruppen.

Nedsatt leverfunksjon

Begrensede data er tilgjengelig for voksne pasienter med nedsatt leverfunksjon og det finnes ingen tilgjengelige data for å anbefale en spesifikk dose for pediatriske pasienter. Derfor bør CELSENTRI brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatriske pasienter (barn yngre enn 2 år eller veier mindre enn 10 kg)

Sikkerhet og effekt av CELSENTRI hos barn yngre enn 2 år eller som veier mindre enn 10 kg, er ikke etablert (se pkt. 5.2). Ingen data er tilgjengelig.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk

CELSENTRI kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, peanøtter eller soya, eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Lever sykdom

Sikkerhet og effekt av maraviroc har ikke blitt undersøkt spesifikt hos pasienter med betydelig underliggende leversykdom.

Tilfeller av levertoksisitet og leversvikt med allergiske trekk har vært rapportert i assosiasjon med maraviroc. I tillegg ble det observert en økning av leverbivirkninger med maraviroc i studier på behandlingserfarne pasienter med HIV-infeksjon, selv om det ikke var noen total økning av ACTG grad 3/4 leverfunksjonsabnormaliteter (se pkt. 4.8). Hepatobiliære lidelser rapportert hos behandlingsnaive pasienter var mindre vanlige og jevnt fordelt mellom behandlingsgruppene (se pkt. 4.8). Pasienter med preeksisterende leverdysfunksjon, inklusive kronisk aktiv hepatitt, kan ha en forhøyet frekvens av leverfunksjonsforstyrrelser ved antiretroviral kombinasjonsbehandling og skal monitoreres i henhold til standard praksis.

Seponering av maraviroc skal vurderes sterkt hos pasienter med tegn eller symptomer forenlig med akutt hepatitt, spesielt dersom legemiddelrelatert hypersensitivitet mistenkes, eller ved forhøyede levertransaminaser kombinert med utslett eller andre systemiske symptomer på potensiell hypersensitivitet (f.eks. pruritisk utslett, eosinofili eller forhøyet IgE).

Det foreligger begrensede data fra pasienter med hepatitt B- og/eller hepatitt C- virus koinfeksjon (se pkt. 5.1). Forsiktighet bør utvises ved behandling av disse pasientene. I tilfelle samtidig antiviral behandling for hepatitt B og/eller C, se relevant produktinformasjon for disse legemidlene.

Det foreligger begrenset erfaring hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, maraviroc skal derfor brukes med forsiktighet til disse pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2).

Alvorlige hud-og hypersensitivitetsreaksjoner

Hypersensitivitetsreaksjoner inkludert alvorlige og potensielt livstruende hendelser er rapportert hos pasienter som har brukt maraviroc, i de fleste tilfeller ved samtidig bruk med andre legemidler assosiert med disse reaksjonene. Disse reaksjonene inkluderer utslett, feber og i enkelte tilfeller organdysfunksjon og leversvikt. Seponer umiddelbart maraviroc og andre samtidig, administrerte legemidler ved tegn eller symptomer på utvikling av alvorlige hud- eller hypersensitivitetsreaksjoner. Klinisk status og relevante laboratorieverdier bør monitoreres, og hensiktsmessig, symptomatisk behandling bør initieres.

Kardiovaskulær sikkerhet

Det foreligger kun begrensede data for bruk av maraviroc til pasienter med alvorlig kardiovaskulær sykdom, spesiell forsiktighet må derfor utvises når disse pasientene behandles med maraviroc. I de pivotale studiene på behandlingserfarne pasienter var koronar hjertesykdom mer vanlig hos pasienter behandlet med maraviroc enn med placebo (11 i løpet av 609 pasientår mot 0 i løpet av 111 pasientår ved oppfølging). Hos behandlingsnaive pasienter oppsto slike hendelser ved tilsvarende lav hyppighet med maraviroc og kontroll (efavirenz).

Postural hypotensjon

Når maraviroc ble gitt til friske frivillige i studier ved høyere dose enn anbefalt dose ble symptomatisk postural hypotensjon sett i høyere frekvens enn med placebo. Forsiktighet skal utvises ved administrering av maraviroc til pasienter som får samtidig behandling med legemidler kjent for å redusere blodtrykket. Maraviroc skal brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter som har risikofaktorer for eller som tidligere har hatt postural hypotensjon. Pasienter med samtidig kardiovaskulær sykdom kan ha økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger utløst av postural hypotensjon.

Nedsatt nyrefunksjon

En økt risiko for postural hypertensjon kan oppstå hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som er behandlet med potente CYP3A4-hemmere eller boostret proteasehemmere (PI) og maraviroc. Risikoen er forårsaket av potensiell økning i maraviroc maksimalkonsentrasjon når maraviroc gis samtidig med CYP3A4-hemmere eller boostret PI til disse pasientene.

Immunt rekonstitusjonssyndrom

Hos pasienter smittet med HIV som har alvorlig immunsvikt på det tidspunkt antiretroviral kombinasjonsbehandling institueres, kan det oppstå en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener. Dette kan føre til alvorlige kliniske tilstander eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har typisk blitt sett innen de første få ukene eller månedene etter at kombinasjonsbehandling er initiert. Relevante eksempler er cytomegalovirus-retinitt, generell og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner, og pneumoni forårsaket av *Pneumocystis jiroveci* (tidligere kjent som *Pneumocystis carinii*). Inflammatoriske symptomer bør evalueres og behandling initieres når dette er nødvendig. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert i forbindelse med immun reaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart.

Tropisme

Maraviroc skal bare brukes når kun CCR5-tropisk HIV-1 er påvisbar (dvs. at CXCR4 eller dobbel/blandet tropisk virus ikke er påvist) ved en adekvat, validert og følsom deteksjonsmetode (se pkt. 4.1, 4.2 og 5.1). Undersøkellesmetoden "Monogram Trofile" ble brukt i kliniske studier med maraviroc. Virustropisme kan ikke bestemmes ut fra behandlingshistorie, eller analyse av lagrede prøver.

Endring i virustropisme oppstår over tid hos HIV-1 smittede pasienter. Det er derfor nødvendig å begynne behandling kort tid etter en tropisemeanalyse.

Det har blitt vist at bakgrunnsresistens mot andre klasser antiretrovirale midler i mindretallet av viruspopulasjonen av tidligere ikke-påvist CXCR4-tropisk virus, er lik det som er sett i CCR5-tropisk virus.

Basert på resultatene fra en klinisk studie kan det ikke anbefales at maraviroc brukes i behandlingen av behandlingsnaive pasienter (se pkt. 5.1).

Dosejustering

Legen skal sikre riktig justering av maraviroc-dosen når maraviroc administreres samtidig med potente CYP3A4-hemmere og/eller -indusere, da konsentrasjon og terapeutisk effekt av maraviroc kan bli påvirket (se pkt. 4.2 og 4.5). Se også de respektive preparatomtalene for de andre antiretrovirale legemidlene brukt i kombinasjonen.

Osteonekrose

Selv om etiologien er vurdert som multifaktoriell (inklusive bruk av kortikosteroider, alkoholforbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), har det blitt rapportert om osteonekrose, spesielt hos pasienter med avansert HIV-sykdom og/eller eksponering for antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART) over lang tid. Pasienter bør anbefales å søke medisinsk rådgivning hvis de opplever verking og smerter i ledd, stivhet i ledd eller bevegelsesproblemer.

Potensiell effekt på immunitet

CCR5-antagonister kan muligens redusere immunresponsen overfor visse infeksjoner. Dette bør tas hensyn til ved behandling av infeksjoner som aktiv tuberkulose og invasive soppinfeksjoner. Forekomsten av AIDS-definerte infeksjoner var lik mellom maraviroc- og placebo-armen i de pivotale studiene.

Hjelpestoffer

CELSENTRI inneholder 1 mg natriumbenzoat (E211) per ml.

CELSENTRI inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ml, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Maraviroc metaboliseres av cytokrom P450 CYP3A4 og CYP3A5. Samtidig administrering av maraviroc med legemidler som induserer CYP3A4 kan redusere konsentrasjonen av maraviroc og redusere dets terapeutiske effekt. Samtidig administrering av maraviroc med legemidler som hemmer CYP3A4 kan øke plasmakonsentrasjonen av maraviroc. Dosejustering av maraviroc er anbefalt når maraviroc gis samtidig med potente CYP3A4-hemmere og/eller -indusere. Ytterligere detaljer for samtidig administrering av legemidler er gitt under (se tabell 2).

Maraviroc er et substrat for transportørene P-glykoprotein og OAT1B1, men effekten av disse transportørene på eksponeringen for maraviroc er ikke kjent.

Basert på *in vitro* og kliniske data, er potensialet for at maraviroc skal påvirke farmakokinetikken av samtidig administrert legemidler lav. *In vitro* studier har vist at maraviroc ikke hemmer OATP1B1, MRP2 eller noen av de viktigste P450enzymene ved klinisk relevante konsentrasjoner (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4). Maraviroc hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til midazolam, de orale antikonsepsjonsmidlene etinyløstradiol og levonorgestrel eller forholdet 6 β -hydroksykortisol/kortisol i urinen. Dette tyder på at det ikke er

noen hemming eller induksjon av CYP3A4 *in vivo*. Ved høyere eksponering for maraviroc kan potensiell hemming av CYP2D6 ikke utelukkes.

Renal utskillelse står for omtrent 23 % av total clearance for maraviroc når maraviroc administreres uten CYP3A4-hemmere. *In vitro* studier har vist at maraviroc ikke hemmer noen av de store renale opptakstransportørene ved klinisk relevante konsentrasjoner (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 og OCTN2). I tillegg, ved samtidig administrering av maraviroc med tenofovir (substrat for renal eliminering) og trimetoprim-sulfa (inneholder trimetoprim, en hemmer av kation-transport i nyrene) ble det ikke vist noen effekt på farmakokinetikken til maraviroc. I tillegg så man ingen effekt av maraviroc på farmakokinetikken til lamivudin (hovedsakelig renal clearance) eller zidovudin (ikke-P450-metabolisme og renal clearance) når maraviroc ble gitt samtidig med lamivudin/zidovudin. Maraviroc hemmer P-glykoprotein *in vitro* (IC₅₀ er 183 µM). Maraviroc påvirker imidlertid ikke signifikant farmakokinetikken til digoksin *in vivo*. Det kan ikke utelukkes at maraviroc kan øke eksponeringen av P-glykoproteinsubstratet dabigatraneteksilat.

Tabell 2: Interaksjoner og doseanbefalinger til voksne^a med andre legemidler

Legemiddel inndelt etter behandlingsområde (dose CELSENTRI brukt i studie)	Effekt på virkestoffnivå Geometrisk gjennomsnittlig ratio hvis ikke annet er oppgitt	Anbefaling ved samtidig administrering til voksne
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirale legemidler		
Farmakokinetiske forsterkere		
Kobicistat	Interaksjon ikke undersøkt. Kobicistat er en potent CYP3A-hemmer.	CELSENTRI dosen bør reduseres til 150 mg to ganger daglig ved samtidig administrasjon med et regime som inneholder kobicistat.
Nukleosid/nukleotid revers transkriptasehemmere (NRTIs)		
Lamivudin 150 mg to ganger daglig (maraviroc 300 mg to ganger daglig)	Lamivudin AUC ₁₂ : ↔ 1,13 Lamivudin C _{max} : ↔ 1,16 Maraviroc-konsentrasjoner ikke målt, ingen effekt forventet.	Ingen signifikant interaksjon sett/forventet. CELSENTRI 300 mg to ganger daglig og NRTIs kan administreres samtidig uten justering av dose.
Tenofovir 300 mg en gang daglig (maraviroc 300 mg to ganger daglig)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↔ 1,03 Maraviroc C _{max} : ↔ 1,03 Tenofovir-konsentrasjoner ikke målt, ingen effekt forventet.	
Zidovudin 300 mg to ganger daglig (maraviroc 300 mg to ganger daglig)	Zidovudin AUC ₁₂ : ↔ 0,98 Zidovudin C _{max} : ↔ 0,93 Maraviroc-konsentrasjoner ikke målt, ingen effekt forventet.	
Integrasehemmere		
Elvitegravir/ritonavir 150/100 mg en gang daglig (maraviroc 150 mg to ganger daglig)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 2,86 (2,33-3,51) Maraviroc C _{max} : ↑ 2,15 (1,71-2,69) Maraviroc C ₁₂ : ↑ 4,23 (3,47-5,16) Elvitegravir AUC ₂₄ : ↔ 1,07 (0,96-1,18) Elvitegravir C _{max} : ↔ 1,01 (0,89-1,15) Elvitegravir C ₂₄ : ↔ 1,09 (0,95-1,26)	Elvitegravir, som enkelt virkestoff, er bare indisert i kombinasjon med visse ritonavir boostrede proteasehemmere. Elvitegravir per se er ikke forventet å ha noen klinisk relevant påvirkning av eksponeringen for maraviroc og den observerte effekten tilskrives ritonavir.

		Derfor bør CELSENTRI dosen endres i tråd med anbefalingen for samtidig administrering med den respektive PI/ritonavir kombinasjonen (se 'proteasehemmere').
Raltegravir 400 mg to ganger daglig (maraviroc 300 mg to ganger daglig)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↓ 0,86 Maraviroc C _{max} : ↓ 0,79 Raltegravir AUC ₁₂ : ↓ 0,63 Raltegravir C _{max} : ↓ 0,67 Raltegravir C ₁₂ : ↓ 0,72	Ingen signifikant interaksjon sett. CELSENTRI 300 mg to ganger daglig og raltegravir kan administreres samtidig uten justering av dose.
Ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg en gang daglig (maraviroc 100 mg to ganger daglig)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↓ 0,55 Maraviroc C _{max} : ↓ 0,49 Efavirenz-konsentrasjoner ikke målt, ingen effekt forventet.	CELSENTRI-dose bør økes til 600 mg to ganger daglig når gitt samtidig med efavirenz i fravær av en potent CYP3A4-hemmer. For kombinasjonen efavirenz + PI, se separat anbefaling under.
Etravirin 200 mg to ganger daglig (maraviroc 300 mg to ganger daglig)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↓ 0,47 Maraviroc C _{max} : ↓ 0,40 Etravirin AUC ₁₂ : ↔ 1,06 Etravirin C _{max} : ↔ 1,05 Etravirin C ₁₂ : ↔ 1,08	Etravirin er kun godkjent for bruk med boostdose proteasehemmer. For kombinasjonen efavirenz + PI, se under.
Nevirapin 200 mg to ganger daglig (maraviroc 300 mg enkeltdose)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↔ sammenliknet med tidligere kontrollresultater Maraviroc C _{max} : ↑ sammenliknet med tidligere kontrollresultater Nevirapin-konsentrasjoner ikke målt, ingen effekt forventet.	Sammenlikninger med tidligere kontrollresultater antyder at CELSENTRI 300 mg to ganger daglig og nevirapin kan administreres samtidig uten justering av dose.
Proteasehemmere (PIs)		
Atazanavir 400 mg en gang daglig (maraviroc 300 mg to ganger daglig)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 3,57 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,09 Atazanavir-konsentrasjoner ikke målt, ingen effekt forventet.	CELSENTRI-dose bør reduseres til 150 mg to ganger daglig når gitt samtidig med en PI, unntatt i kombinasjon med tipranavir/ritonavir der CELSENTRI-dosen skal være 300 mg to ganger daglig.
Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg en gang daglig (maraviroc 300 mg to ganger daglig)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 4,88 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,67 Atazanavir/ritonavir-konsentrasjoner ikke målt, ingen effekt forventet.	
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg to ganger daglig (maraviroc 300 mg to ganger daglig)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 3,95 Maraviroc C _{max} : ↑ 1,97 Lopinavir/ritonavir-konsentrasjoner ikke målt, ingen effekt forventet.	
Sakinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg to ganger daglig (maraviroc 100 mg to ganger daglig)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 9,77 Maraviroc C _{max} : ↑ 4,78 Sakinavir/ritonavir-konsentrasjoner ikke målt, ingen effekt forventet.	

Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg to ganger daglig (maraviroc 150 mg to ganger daglig)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 4,05 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,29 Darunavir og ritonavir-konsentrasjoner var på linje med historiske data.	
Nelfinavir	Begrensede data er tilgjengelig for administrering samtidig med nelfinavir. Nelfinavir er en potent CYP3A4-hemmer og vil trolig øke maraviroc-konsentrasjonen.	
Indinavir	Begrensede data er tilgjengelig for administrering samtidig med indinavir. Indinavir er en potent CYP3A4-hemmer. PK-analyser fra fase-3-studier tyder på at en dosereduksjon av maraviroc gitt samtidig med indinavir vil gi tilstrekkelig maraviroc-eksponering.	
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg to ganger daglig (maraviroc 150 mg to ganger daglig)	Maraviroc AUC ₁₂ ↔ 1,02 Maraviroc C _{max} : ↔ 0,86 Tipranavir/ritonavir-konsentrasjoner var i overensstemmelse med historiske data.	
Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg to ganger daglig (maraviroc 300 mg to ganger daglig)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 2,49 Maraviroc C _{max} : ↑ 1,52 Maraviroc C ₁₂ : ↑ 4,74 Amprenavir AUC ₁₂ : ↓ 0,65 Amprenavir C _{max} : ↓ 0,66 Amprenavir C ₁₂ : ↓ 0,64 Ritonavir AUC ₁₂ : ↓ 0,66 Ritonavir C _{max} : ↓ 0,61 Ritonavir C ₁₂ : ↔ 0,86	Samtidig bruk anbefales ikke. Signifikant reduksjon av observert amprenavir C _{min} kan resultere i virologisk svikt hos pasienter.
NNRTI + PI		
Efavirenz 600 mg en gang daglig + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg to ganger daglig (maraviroc 300 mg to ganger daglig)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 2,53 Maraviroc C _{max} : ↑ 1,25 Efavirenz, lopinavir/ritonavir-konsentrasjoner ikke målt, ingen effekt forventet.	CELSENTRI-dose bør reduseres til 150 mg to ganger daglig når gitt samtidig med efavirenz og en PI (unntatt tipranavir/ritonavir der dosen bør være 600 mg to ganger daglig).
Efavirenz 600 mg en gang daglig + saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg to ganger daglig (maraviroc 100 mg to ganger daglig)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 5,00 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,26 Efavirenz, saquinavir/ritonavir-konsentrasjoner ikke målt, ingen effekt forventet.	Samtidig bruk av CELSENTRI og fosamprenavir/ritonavir anbefales ikke.
Efavirenz og atazanavir/ritonavir eller darunavir/ritonavir	Ikke formelt undersøkt. Basert på graden av hemming av atazanavir/ritonavir eller darunavir/ritonavir i fravær av efavirenz, er en økt eksponering ventet.	

Etravirin og darunavir/ritonavir (maraviroc 150 mg to ganger daglig)	<p>Maraviroc AUC₁₂: ↑ 3,10 Maraviroc C_{max}: ↑ 1,77</p> <p>Etravirin AUC₁₂: ↔ 1,00 Etravirin C_{max}: ↔ 1,08 Etravirin C₁₂: ↓ 0,81</p> <p>Darunavir AUC₁₂: ↓ 0,86 Darunavir C_{max}: ↔ 0,96 Darunavir C₁₂: ↓ 0,77</p> <p>Ritonavir AUC₁₂: ↔ 0,93 Ritonavir C_{max}: ↔ 1,02 Ritonavir C₁₂: ↓ 0,74</p>	<p>CELSENTRI-dose bør reduseres til 150 mg to ganger daglig når gitt samtidig med etavirine og en PI.</p> <p>Samtidig bruk av CELSENTRI og fosamprenavir/ritonavir anbefales ikke.</p>
Etravirin og lopinavir/ritonavir, sakonavir/ritonavir eller atazanavir/ritonavir	Ikke undersøkt. Basert på grad av hemming av lopinavir/ritonavir, sakonavir/ritonavir eller atazanavir/ritonavir i fravær av etravirin, er økt eksponering forventet.	
ANTIBIOTIKA		
Sulfametoksazol/trimetoprim 800 mg/160 mg to ganger daglig (maraviroc 300 mg to ganger daglig)	<p>Maraviroc AUC₁₂: ↔ 1,11 (0,84, 1,53) Maraviroc C_{max}: ↔ 1,19 (0,69, 1,73) Sulfametoksazol/trimetoprim-konsentrasjoner ikke målt, ingen effekt forventet.</p>	CELSENTRI 300 mg to ganger daglig og sulfametoksazol/trimetoprim kan administreres samtidig uten justering av dose.
Rifampicin 600 mg en gang daglig (maraviroc 100 mg to ganger daglig)	<p>Maraviroc AUC: ↓ 0,37 Maraviroc C_{max}: ↓ 0,34 Rifampicin-konsentrasjoner ikke målt, ingen effekt forventet.</p>	CELSENTRI-dose bør økes til 600 mg to ganger daglig når gitt samtidig med rifampicin i fravær av en potent CYP3A4-hemmer. Slik dosejustering har ikke blitt undersøkt hos HIV-pasienter. Se også pkt. 4.4.
Rifampicin + efavirenz	Kombinasjon med to indukere har ikke blitt undersøkt. Det kan være en risiko for suboptimale nivåer med risiko for tap av virologisk respons og utvikling av resistens.	Samtidig bruk av CELSENTRI og rifampicin + efavirenz anbefales ikke.
Rifabutin + PI	Ikke undersøkt. Rifabutin anses som en svakere induker enn rifampicin. Ved kombinasjon av rifabutin med proteasehemmere som er potente hemmere av CYP3A4 er det ventet en netto hemmende effekt på maraviroc.	<p>CELSENTRI-dose bør reduseres til 150 mg to ganger daglig når gitt samtidig med rifabutin og en PI (unntatt tipranavir/ritonavir der dosen bør være 300 mg to ganger daglig). Se også pkt. 4.4.</p> <p>Samtidig bruk av CELSENTRI og fosamprenavir/ritonavir anbefales ikke.</p>
Klaritromycin, Telitromycin	Ikke undersøkt, men begge er potente CYP3A4-hemmere og er forventet å øke konsentrasjonen av maraviroc.	CELSENTRI -dose bør reduseres til 150 mg to ganger daglig når gitt samtidig med klaritromycin og telitromycin.

ANTIPILEPTIKA		
Karbamezepin, Fenobarbital, Fenytoin	Ikke undersøkt, men alle er potente CYP3A4-indusere og er forventet å redusere konsentrasjonen av maraviroc.	CESENTRI-dose bør økes til 600mg to ganger daglig når gitt samtidig med karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin når en potent CYP3A4-hemmer ikke er til stede.
ANTIMYKOBACTERIELLE MIDLER		
Ketokonazol 400 mg en gang daglig (maraviroc 100 mg to ganger daglig)	Maraviroc AUC _{tau} : ↑ 5,00 Maraviroc C _{max} : ↑ 3,38 Ketokonazol-konsentrasjoner ikke målt, ingen effekt forventet.	CESENTRI-dose bør reduseres til 150 mg to ganger daglig når gitt samtidig med ketokonazol.
Itrakonazol	Ikke undersøkt. Itrakonazol er en potent CYP3A4-hemmer og er forventet å øke eksponeringen for maraviroc.	CESENTRI-dose bør reduseres til 150 mg to ganger daglig når gitt samtidig med itraconazol.
Flukonazol	Flukonazol vurderes å være en moderat CYP3A4-hemmer. PK-studier tyder på at en dosejustering av maraviroc ikke er nødvendig.	CESENTRI 300 mg to ganger daglig bør gis med forsiktighet når brukt samtidig med flukonazol.
ANTIVIRALE MIDLER		
Anti-HBV		
Pegylert interferon	Pegylert interferon er ikke studert, ingen interaksjon er forventet.	CESENTRI 300 mg to ganger daglig og pegylert interferon kan administreres samtidig uten dosejustering.
Anti-HCV		
Ribavirin	Ribavirin er ikke studert, ingen interaksjon er forventet.	CESENTRI 300 mg to ganger daglig og ribavirin kan administreres samtidig uten dosejustering.
LEGEMIDDELMISBRUK		
Metadon	Ikke undersøkt, ingen interaksjon forventet.	CESENTRI 300 mg to ganger daglig og metadon kan administreres samtidig uten justering av dose.
Buprenorfin	Ikke undersøkt, ingen interaksjon forventet	CESENTRI 300 mg to ganger daglig og buprenorfin kan administreres samtidig uten justering av dose.
LIPIDSENKENDE MIDLER		
Statiner	Ikke undersøkt, ingen interaksjon forventet	CESENTRI 300 mg to ganger daglig og statiner kan administreres samtidig uten justering av dose.

ANTIARRYTMIKA		
Digoksin 0,25 mg enkeltdose (maraviroc 300 mg to ganger daglig)	Digoksin. AUC _t : ↔ 1,00 Digoksin. C _{max} : ↔ 1,04 Maraviroc-konsentrasjoner ikke målt, ingen interaksjon forventet	CELSENTRI 300 mg to ganger daglig og digoksin kan administreres samtidig uten justering av dose. Effekten av maraviroc 600 mg to ganger daglig på digoksin er ikke undersøkt.
P-PILLER		
Etinyløstradiol 30 mcg en gang daglig (maraviroc 100 mg to ganger daglig)	Etinyløstradiol, AUC _t : ↔ 1,00 Etinyløstradiol, C _{max} : ↔ 0,99 Maraviroc-konsentrasjoner ikke målt, ingen interaksjon forventet	CELSENTRI 300 mg to ganger daglig og etinyløstradiol kan administreres samtidig uten justering av dose.
Levonorgestrel 150 mcg en gang daglig (maraviroc 100 mg to ganger daglig)	Levonorgestrel, AUC ₁₂ : ↔ 0,98 Levonorgestrel, C _{max} : ↔ 1,01 Maraviroc-konsentrasjoner ikke målt, ingen interaksjon forventet	CELSENTRI 300 mg to ganger daglig og levonorgestrel kan administreres samtidig uten justering av dose.
SEDATIVA		
Benzodiazepiner		
Midazolam 7,5 mg enkeltdose (maraviroc 300 mg to ganger daglig)	Midazolam, AUC: ↔ 1,18 Midazolam, C _{max} : ↔ 1,21 Maraviroc-konsentrasjoner ikke målt, ingen interaksjon forventet	CELSENTRI 300 mg to ganger daglig og midazolam kan administreres samtidig uten justering av dose.
NATURLEGEMIDLER		
Johannesurt/Prikkperikum (<i>Hypericum perforatum</i>)	Samtidig administrasjon av maraviroc og johannesurt forventes å redusere maraviroc-konsentrasjonen i betydelig grad og kan resultere i suboptimale nivåer maraviroc, og gi redusert virologisk respons, og mulig resistens mot maraviroc.	Samtidig bruk av CELSENTRI og johannesurt eller produkter som inneholder johannesurt er ikke anbefalt.

^a Referer til tabell 1 for anbefaling av dosering av maraviroc til pediatriske pasienter når gitt sammen med antiretroviral behandling og andre legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrensede data fra bruk med maraviroc hos gravide kvinner. Effekten av maraviroc på graviditet hos mennesker er ukjent. Studier på dyr viste reproduksjonstoksisitet ved høy eksponering. Primær farmakologisk aktivitet (CCR5-reseptor affinitet) var begrenset hos artene som er undersøkt (se pkt. 5.3). Maraviroc skal brukes under graviditet bare hvis den forventede fordelen oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ikke kjent om maraviroc skilles ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelig toksikologiske data hos dyr, har vist uttalt utskillelse av maraviroc i morsmelk. Primær farmakologisk aktivitet (CCR5-reseptor affinitet) var begrenset hos artene som er undersøkt (se pkt. 5.3). Det er ikke utelukket at det kan føre til risiko for nyfødte/spebarn.

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

Fertilitet

Det foreligger ikke data på effektene av maraviroc på fertilitet hos mennesker. Det var ingen bivirkninger på hann- eller hunnfertilitet hos rotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Maraviroc kan ha en liten påvirkning på evne til å kjøre bil eller betjene maskiner. Pasienter må informeres om at svimmelhet har blitt rapportert under behandling med maraviroc.

Pasientens kliniske tilstand og bivirkningsprofilen for maraviroc bør tas i betraktning når man vurderer pasientens evne til å kjøre bil, sykle eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Voksne

Vurdering av behandlingsrelaterte bivirkninger er basert på data fra to fase-2b/3-studier med behandlingserfarne voksne pasienter (MOTIVATE-1 og MOTIVATE -2) og en studie med behandlingsnaive voksne pasienter (MERIT) infisert med CCR5-tropisk HIV-1 (se pkt. 4.4 og 5.1).

De bivirkningene som ble rapportert med høyest frekvens i fase-2b/3-studiene, var kvalme, diaré, tretthet og hodepine. Disse bivirkningene var vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

Bivirkningstabell

Bivirkningene er listet etter organklassesystem og frekvens. Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Bivirkningene og laboratorieavvik listet nedenfor er ikke justert for eksponering.

Tabell 3: Bivirkninger observert i kliniske studier eller etter markedsføring

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Pneumoni, øsofageal candidiasis	Mindre vanlig
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Gallegangskreft, diffust stor B-cellelymfom, Hodgkin's sykdom, skjelettmetastaser, levermetastaser, metastaser til peritoneum, nasofaryngealkreft, øsofagealt karsinom.	Sjeldne
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi	Vanlig
	Pancytopeni, granulocytopeni	Sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi	Vanlig
Psykiatriske lidelser	Depresjon, søvnløshet	Vanlig
Nevrologiske sykdommer	Anfall og anfallslidelser	Mindre vanlig
Karsykdommer	Angina pectoris	Sjeldne
Vaskulære sykdommer	Postural hypotensjon (se pkt. 4.4)	Mindre vanlig
Gastrointestinale sykdommer	Abdominale smerter, flatulens, kvalme	Vanlig
Sykdommer i lever og galleveier*	Økning i alanin-aminotransferase, økning i aspartat-aminotransferase	Vanlig
	Hyperbilirubinemi, økning i gamma-glutamyltransferase	Mindre vanlig
	Toksisk hepatitt, leversvikt, levercirrhose, økning i alkalisk fosfatase i blodet	Sjeldne
	Leversvikt med allergiske trekk	Svært sjeldne
Hud- og underhudssykdommer	Utslett	Vanlig
	Stevens-Johnsons syndrom / Toksisk epidermal nekrolyse	Sjeldne / Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myositt, økning i kreatin fosfokinase i blodet	Mindre vanlig
	Muskelatrofi	Sjeldne
Sykdommer i nyre og urinveier	Nyresvikt, proteinuri	Mindre vanlig
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni	Vanlig

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Forsinkete hypersensitivitets-reaksjoner har blitt rapportert, som typisk opptrer innen 2-6 uker etter start av medisinering og inkluderer utslett, feber, eosinofili og lever reaksjoner (se også pkt. 4.4). Hud og lever reaksjoner kan opptre som enkelte bivirkninger, eller i kombinasjon.

Hos HIV-infiserte pasienter som har alvorlig immunsvikt på det tidspunkt antiretroviral kombinasjonsbehandling institueres, kan det oppstå en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Tilfeller av osteonekrose har blitt rapportert, spesielt hos pasienter med kjente risikofaktorer, avansert HIV-sykdom eller langtidseksponering for antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Frekvensen er ikke kjent (se pkt. 4.4).

Tilfeller av synkope forårsaket av postural hypotensjon er rapportert.

Laboratorieavvik

Tabell 4 viser insidens på $\geq 1\%$ av grad 3 – 4 abnormaliteter (ACTG-kriterier) basert på maksimal endring i laboratorieprøve-verdier uten at det er tatt hensyn til verdi ved baseline.

Tabell 4: Insidens på $\geq 1\%$ av grad 3 – 4 abnormaliteter (ACTG-kriterier) basert på maksimal endring i laboratorieverdier uten hensyn til verdi ved baseline i studiene MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2 (samlede data, opptil 48 uker)

Laboratorieparametre	Grenseverdi	Maraviroc 300 mg 2 ganger daglig + OBT N =421* (%)	Placebo + OBT N =207* (%)
Sykdommer i lever og galleveier			
Aspartat-aminotransferase	>5,0 x ULN	4,8	2,9
Alanin-aminotransferase	>5,0 x ULN	2,6	3,4
Totalt bilirubin	>5,0 x ULN	5,5	5,3
Gastrointestinale sykdommer			
Amylase	>2,0 x ULN	5,7	5,8
Lipase	>2,0 x ULN	4,9	6,3
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
Absolutt nøytrofiltall	<750/mm ³	4,3	1,9

ULN: Upper Limit of Normal = øvre normalgrense

OBT: Optimised Background Therapy = optimal grunnbehandling

* prosent basert på totalt antall pasienter evaluert for hver laboratorieparameter

MOVTIVATE studiene ble forlenget utover 96 uker med en observasjonsfase utvidet til 5 år for å vurdere langtidssikkerhet for maraviroc. Langtidssikkerhet/utvalgte endepunkt (LTS/SE) inkluderte død, AIDS-definerende hendelser, leversvikt, myokardinfrakt/kardiak iskemi, maligniteter, rabdomyolyse og andre alvorlige infeksjoner i løpet av behandlingen med maraviroc. Insidensen av disse utvalgte endepunktene for pasienter behandlet med maraviroc i denne observasjonsfasen var sammenlignbar med insidensen sett på tidligere tidspunkt i studiene.

Hos behandlingsnaive pasienter var insidens av grad 3 og grad 4 laboratorieavvik ved bruk av ACTG-kriterier likt fordelt mellom behandlingsgruppene på maraviroc og efavirenz.

Pediatrike pasienter

Bivirkningsprofilen hos pediatrike pasienter er basert på 48 ukers sikkerhetsdata fra studien A4001031 hvor 103 HIV-1 infiserte, behandlede pasienter i alder 2 til <18 år, fikk maraviroc to ganger daglig med optimalisert bakgrunnsbehandling (OBT). Alt i alt var sikkerhetsprofilen hos pediatrike pasienter den samme som var observert for voksne i kliniske studier.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Den høyeste administrerte dose i kliniske studier var 1200 mg. Den dosebegrensende bivirkningen var postural hypotensjon.

Forlengelse av QT-intervallet ble sett hos hunder og aper ved plasmakonsentrasjoner henholdsvis 6 og 12 ganger høyere enn det som er forventet hos mennesker ved maksimal anbefalt dose på 300 mg to ganger daglig. Det ble imidlertid ikke sett noen signifikant QT-forlengelse sammenliknet med placebo +OBT i fase-3-studiene der man brukte den anbefalte dosen maraviroc, eller i en spesifikk farmakokinetisk studie der man evaluerte maravirocs kapasitet til å forlenge QT-intervallet.

Behandling

Det finnes intet spesifikt antidot ved overdose med maraviroc. Behandling ved overdose bør bestå av generell støttende behandling inklusive stabilt sideleie, nøye observasjon av pasientens vitale tegn, blodtrykk og EKG.

Ved behov kan aktivt maraviroc som ikke er absorbert fjernes ved brekning eller ventrikkelskylling. Administrering av aktivt kull kan også brukes for å bidra til å fjerne ikke-absorbert legemiddel. Siden maraviroc bare i moderat grad bindes til plasmaproteiner kan også dialyse være fordelaktig for å eliminere medikamentet. Ytterligere håndtering bør gjøres i henhold til eventuelle anbefalinger fra Giftinformasjonen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, andre antivirale midler, ATC-kode: J05AX09.

Virkningsmekanisme

Maraviroc tilhører en terapeutisk legemiddelgruppe som kalles CCR5-antagonister. Maraviroc bindes selektivt til human kjemokin-reseptor CCR5, og hindrer CCR5-tropisk HIV-1 i å komme inn i cellen.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Maraviroc har ingen aktivitet mot virus som benytter seg av CXCR4 som koreseptor (dobbel-tropisk eller CXCR4-tropisk, betegnet med samlebetegnelsen 'CXCR4-benyttende' under). Serumjustert EC90-verdi hos 43 primære kliniske isolater av HIV-1 var 0,57 (0,06 – 10,7) ng/ml uten signifikante endringer mellom de ulike subtyper som ble testet. Den antivirale aktiviteten av maraviroc mot HIV-2 er ikke evaluert. Detaljert informasjon er tilgjengelig i farmakologi delen i den publiserte europeiske evalueringsrapporten (European Public Assessment Report) for CELSENTRI på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Brukt sammen med andre antiretrovirale midler i cellekultur var kombinasjonen med maraviroc ikke antagonistisk mot en rekke NRTIer, NNRTIer, PIer eller HIV fusjonshemmeren enfuvirtide.

Virologisk overlevelse

Virologisk overlevelse for maraviroc kan skje på 2 måter: ved vekst av preeksisterende virus som kan bruke CXCR4 som koreseptor (CXCR4-benyttende virus) for å trenge inn i cellen, eller seleksjon av virus som fortsetter å bruke legemiddelbundet CCR5 (CCR5-tropisk virus).

In vitro

HIV-1 varianter med redusert følsomhet for maraviroc har blitt selektert *in vitro*, etter passering av to CCR5-tropiske virus (0 laboratoriestammer, 2 kliniske isolater). Virus resistente mot maraviroc forble CCR5-tropiske og det var ikke noen konversjon fra CCR5-tropiske virus til CXCR4-benyttende virus.

Fenotypisk resistens

Konsentrasjon-responskurver for maraviroc-resistent virus ble karakterisert fenotypisk med kurver som ikke nådde opp til 100 % inhibisjon i analyser der man har brukt seriefortynning av maraviroc (<100 % maksimal prosent hemming (MPI)). Tradisjonelle tester på forholdet IC_{50}/IC_{90} var ikke en nyttig parameter for å måle fenotypisk resistens, siden disse verdiene i noen tilfeller var uendret til tross for at sensitiviteten var betydelig redusert.

Genotypisk resistens

Det er sett at mutasjoner akkumuleres i gp120 delen av glykoproteinet (det proteinet i virus som binder til CCR5-koreseptor). Posisjon for disse mutasjonene var ulik for forskjellige isolater. Man vet derfor ikke hvor relevant disse mutasjonene er for følsomhet overfor maraviroc i andre virus.

Kryss-resistens in vitro

Kliniske isolater av HIV-1 som var resistent mot NRTI, NNRTI, PI og enfuvirtide var alle følsomme for maraviroc i cellekultur. Maraviroc-resistent virus som oppsto *in vitro* forble følsomme for fusjonshemmeren enfuvirtide og PI, sakinavir.

In vivo

Behandlingserfarne voksne pasienter:

I de pivotale studiene (MOTIVATE-1 og MOTIVATE-2) fikk 7,6 % av pasientene en endring i tropismeresultat fra CCR5-tropisk til CXCR4-tropisk eller dobbelt/blandet-tropisk fra screening til baseline (en periode på 4-6 uker).

Behandlingssvikt ved CXCR4-benyttende virus

Ved behandlingssvikt ble CXCR4-benyttende virus påvist hos omtrent 60 % av pasientene som opplevde behandlingssvikt med maraviroc, sammenliknet med 6 % av pasienter som opplevde behandlingssvikt i armen med placebo + OBT. For å undersøke sannsynlig opphav av CXCR4-benyttende virus under behandling ble det utført en detaljert klonal analyse på virus fra 20 representative tilfeller (16 tilfeller fra maraviroc-armen og 4 tilfeller fra armen som sto på placebo + OBT) der CXCR4-benyttende virus ble påvist ved behandlingssvikt. Denne analysen indikerer at CXCR4-benyttende virus er oppstått fra et tidligere CXCR4-benyttende reservoar som ikke har blitt oppdaget ved baseline, snarere enn fra mutasjon av CCR5-tropisk virus til stede ved baseline. En analyse av tropisme utført etter svikt av maraviroc-behandling med CXCR4-benyttende virus hos pasienter som hadde CCR5-virus ved baseline viste at viruspopulasjonen endres tilbake til CCR5-tropisk hos 33 av 36 pasienter etter mer enn 35 dagers oppfølging.

Basert på tilgjengelige data ved svikt med CXCR4-benyttende virus er resistensmønsteret overfor andre antiretrovirale midler tilsynelatende likt det for den CCR5-tropiske populasjonen ved baseline. Av dette følger at man ved bestemmelse av behandlingsregime kan anta at virus som utgjør deler av tidligere ikke påvist CXCR4-benyttende populasjon (dvs. viruspopulasjonen i mindretall) har samme resistensmønster som den CCR5-tropiske populasjonen.

Behandlingssvikt ved CCR5-tropisk virus

Fenotypisk resistens

Hos pasienter med CCR5-tropisk virus ved behandlingssvikt med maraviroc hadde 22 av 58 pasienter virus med redusert følsomhet for maraviroc. Hos de gjestående 36 pasientene var det ikke noen tegn på at viruset hadde redusert følsomhet, slik det er definert ved undersøkende virologiske analyser på en representativ gruppe. Hos den siste gruppen ble det sett tegn som kan ha sammenheng med lav compliance (lave og variable nivåer av legemiddel og ofte en høy beregnet gjenværende følsomhetsscore for OBT). Hos pasienter med kun CCR5 tropisk virus påvist og som opplever behandlingssvikt, kan man anta at maraviroc fortsatt er aktivt dersom MPI verdi er $\geq 95\%$ ("Phenosense Entry assay"). Gjenværende aktivitet *in vivo* for virus med MPI-verdi $< 95\%$ er ikke bestemt.

Genotypisk resistens

Et relativt lavt antall individer som fikk behandling med maraviroc har fått svikt i fenotypisk resistens (dvs. evnen til å benytte legemiddelbundet CCR5 med MPI $< 95\%$). Til dags dato, har ingen signaturmutasjon(er) blitt identifisert. Gp120 aminosyresubstitusjoner identifisert så langt er kontekstavhengig og er derfor uforutsigbare med hensyn til følsomhet for maraviroc.

Behandlingserfarne pediatriske pasienter

Ved analyse i uke 48 (N=103), ble non-CCR5 tropisk virus oppdaget hos 5/23 (22 %) pasienter med virologisk svikt. En pasient hadde i tillegg CCR5 tropisk virus med redusert sensitivitet for maraviroc ved virologisk svikt, men dette var ikke til stede ved behandlings slutt. Pasienter med virologisk svikt syntes generelt å ha lav compliance til både maraviroc og bakgrunnsbehandlingen med antiretrovirale medisiner. Alt i alt var mekanismen til resistens overfor maraviroc som ble observert i den behandlingserfarne pediatriske populasjonen lik den som ble observert hos voksne.

Kliniske resultater

Studier på behandlingserfarne voksne pasienter infisert med CCR5tropisk virus

Klinisk effekt av maraviroc (i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler) på plasma HIV-RNA nivåer og CD4+-tall har blitt undersøkt i to pivotale randomiserte, dobbeltblinde, multisenter kliniske studier (MOTIVATE-1 og MOTIVATE-2, n = 1076) på pasienter infisert med CCR5-tropisk HIV-1 virus, bestemt ved "Monogram Trofile" undersøkelsesmetode.

Pasienter kvalifisert for disse studiene var tidligere eksponert for minst 3 antiretrovirale klasser av legemidler [≥ 1 NRTI'er, ≥ 1 NNRTI'er, ≥ 2 PI'er og/eller enfuvirtide] eller dokumentert resistens til minst et legemiddel i hver klasse. Pasienter ble randomisert i forholdet 2:2:1 til maraviroc 300 mg (eller ekvivalent dose) en gang daglig, to ganger daglig eller placebo i kombinasjon med en optimalisert bakgrunnsbehandling som besto av 3 til 6 antiretrovirale legemidler (unntatt lavdose ritonavir). Optimalisert bakgrunnsbehandling (OBT) ble valgt ut på bakgrunn av pasientens tidligere behandling og måling av genotypisk og fenotypisk virusresistens ved baseline.

Tabell 5: Demografiske karakteristika for pasienter ved baseline (samlet for studiene MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2)

Demografiske karakteristika ved baseline	Maraviroc 300 mg 2 ganger daglig + OBT N = 426	Placebo + OBT N = 209
Alder (år) (variasjon, år)	46,3 21-73	45,7 29-72
Kjønn: Mann	89,7 %	88,5 %
Rase (hvit/farget/annet)	85, 2 %/12 %/2,8 %	85,2 %/12,4 %/2,4 %
HIV-1 RNA-verdi (log ₁₀ kopier/ml) ved baseline	4,85	4,86
Gjennomsnittlig CD4+-tall (celler/mm ³) ved baseline (variasjon, celler/mm ³)	166,8 (2,0-820,0)	171,3 (1,0-675,0)
Virusload ≥100,000 kopier/ml ved screening	179 (42,0 %)	84 (40,2 %)
CD4+-tall ≤200 celler/mm ³ ved baseline	250 (58,7 %)	118 (56,5 %)
Antall (i prosent) av pasienter med GSS score ¹ :		
0	102 (23,9 %)	51 (24,4 %)
1	138 (32,4 %)	53 (25,4 %)
2	80 (18,8 %)	41 (19,6 %)
≥3	104 (24,4 %)	59 (28,2 %)

¹Basert på "GeneSeq resistance assay".

Et fåtall pasienter av annen etnisitet enn kaukasiere ble inkludert i de pivotale kliniske studiene, data fra disse pasientpopulasjonene er derfor svært begrenset.

Gjennomsnittlig økning i CD4+-tall fra baseline hos pasienter som opplevde behandlingssvikt med en endring i tropismeresultat til dobbel/blandet tropisme eller CXCR4 var større i gruppen som fikk maraviroc 300 mg to ganger daglig + OBT (+56 celler/mm³) enn det som ble sett hos pasienter som opplevde behandlingssvikt på placebo + OBT (+13,8 celler/mm³) uavhengig av tropisme.

Tabell 6: Effekresultater ved uke 48 (samlet for studiene MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2)

Resultat	Maraviroc 300 mg To ganger daglig + OBT N=426	Placebo + OBT N=209	Differanse ¹ (konfidens-intervall ²)
HIV-1 RNA Gjennomsnittlig endring fra baseline (log ₁₀ kopier/ml)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327, -0,783)
Prosentdel pasienter med HIV- 1 RNA <400 kopier/ml	56,1 %	22,5 %	Odds ratio: 4,76 (3,24, 7,00)
Prosentdel pasienter med HIV- 1 RNA <50 kopier/ml	45,5 %	16,7 %	Odds ratio: 4,49 (2,96, 6,83)
CD4+-tall Gjennomsnittlig endring fra baseline (celler/μl)	122,78	59,17	63,13 (44,28, 81,99) ²

¹ p-verdi <0,0001

² For alle effektpunkter var konfidensintervallet 95 %, unntatt for HIV-1 RNA endring fra baseline som var 97,5 %

I en retrospektiv analyse av MOTIVATE studiene med et mer følsomt assay for screening av tropisme (Trofile ES), var responsraten (<50 kopier/ml ved uke 48) hos pasienter med bare CCR5-tropisk virus påvist ved baseline 48,2 % hos de som ble behandlet med maraviroc + OBT (n=328) og 16,3 % hos de som ble behandlet med placebo + OBT (n=178).

Maraviroc 300 mg to ganger daglig + OBT var bedre enn placebo + OBT for alle pasient-subgrupper som ble analysert (se Tabell 7). Pasienter med svært lave CD4+-tall ved baseline (dvs. < 50 celler/ μ l) hadde et mindre gunstig utfall. Denne subgruppen hadde en høy grad av prognostisk dårlige markører, dvs. uttalt resistens og høy virusload ved baseline. Likevel ble det fortsatt vist en signifikant fordel av behandling med maraviroc sammenliknet med placebo + OBT (se tabell 7).

Tabell 7. Andel pasienter som oppnådde <50 kopier/ml ved uke 48 per subgruppe (samlet for studiene MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2)

Subgrupper	HIV-1 RNA <50 kopier/ml	
	Maraviroc 300 mg to ganger daglig + OBT N=426	Placebo + OBT N=209
Screening HIV-1 RNA (kopier/ml):		
<100 000	58,4 %	26,0 %
\geq 100 000	34,7 %	9,5 %
Baseline CD4+ (celler/ μ l):		
<50	16,5 %	2,6 %
50-100	36,4 %	12,0 %
101-200	56,7 %	21,8 %
201-350	57,8 %	21,0 %
\geq 350	72,9 %	38,5 %
Antall aktive ARV i OBT ¹ :		
0	32,7 %	2,0 %
1	44,5 %	7,4 %
2	58,2 %	31,7 %
\geq 3	62 %	38,6 %

¹ Basert på GSS.

Studier behandlingserfarne voksne pasienter infisert med ikke-CCR5tropisk virus

Studie A4001029 var en undersøkende studie på pasienter infisert med dobbelt/blandet- eller CXCR4-tropisk HIV-1 med tilsvarende design som studiene MOTIVATE 1 og MOTIVATE 2. Bruk av maraviroc var ikke assosiert med en signifikant nedgang i HIV 1 RNA sammenliknet med placebo hos disse personene og ingen bivirkninger på CD4+ celledtall ble notert.

Studier på behandlingsnaive voksne pasienter infisert med CCR5tropisk virus

I en randomisert, dobbeltblindet studie (MERIT) ble maraviroc undersøkt versus efavirenz, begge i kombinasjon med zidovudin/lamivudin (n=721, 1:1). Etter 48 ukers behandling oppnådde ikke maraviroc non-inferiority til efavirenz, for endepunktet HIV-1 RNA < 50 kopier/ml (henholdsvis 65,3 vs 69,3 %, lavere konfidensgrense -11,9 %). Flere pasienter på maraviroc avsluttet behandling på grunn av manglende effekt (43 vs. 15), og blant pasientene med manglende effekt var andelen som utviklet resistens mot NRTI (hovedsakelig mot lamivudin) høyere i maraviroc-armen. Færre pasienter avsluttet behandling med maraviroc på grunn av bivirkninger (15 vs. 49).

Studier på voksne pasienter som er koinfisert med hepatitt B- og/eller hepatitt C- virus

Sikkerhet med hensyn på leveren ved bruk av maraviroc i kombinasjon med andre antivirale legemidler hos CCR5tropiske HIV-1-infiserte pasienter med HIV RNA < 50 kopier/ml, koinfisert med hepatitt C- og/eller hepatitt B- virus ble evaluert i en multisenter, randomisert, dobbelt blind, placebo kontrollert studie. 70 pasienter (Child-Pugh klasse A, n=64; Child-Pugh klasse B, n=6) ble randomisert til maravirocgruppen og 67 pasienter (Child-Pugh klasse A, n=59; Child-Pugh klasse B, n=8) ble randomisert til placebogruppen.

Det primære endepunktet var å vurdere forekomsten av Grad 3 og 4 unormale ALAT-verdier ($> 5x$ øvre normalverdi (ULN) for baseline ALAT \leq ULN, eller $> 3,5x$ for baseline ALAT $>$ ULN) ved uke 48. En pasient i hver behandlingsgruppe møtte det primære endepunktet innen uke 48 (ved uke 8 for placebo og uke 36 for maraviroc).

Studier behandlingserfarne pediatriske pasienter infisert med CCR5-tropisk virus

Studien A4001031 er en åpen, multisenter studie med pediatriske pasienter (i alder fra 2 år og opp til 18 år) infisert med CCR5-tropisk HIV-1, bestemt ut fra Trofile analyse med forbedret følsomhet. Pasienter skulle ha HIV-1 RNA støre enn 1000 kopier per ml ved screening.

Alle pasienter (n=103) fikk maraviroc to ganger daglig og samtidig bakgrunnsbehandling (OBT). Maraviroc dosering var basert på kroppsoverflate og dosene ble justert basert på om pasienten fikk potente CYP3A- hemmere og/eller -indusere.

Hos pediatriske pasienter med en suksessfull tropisme test, ble blandet/CXCR4-tropisk virus avdekket hos ca. 40 % av de screenede personene (8/27, 30 % i 2-6 års alder, 31/81, 38 % i 6-12 års alder og 41/90, 46 % i 12-18 års alder), dette understreker viktigheten av tropisme testing også hos den pediatriske populasjonen.

Populasjonen var 52 % kvinnelig og 69 % fargete, med gjennomsnittsalder 10 år (fra 2 år til 17 år). Ved basalnivå var gjennomsnittlig plasma HIV-1 RNA $4.3 \log_{10}$ kopier/ml (i området 2.4 til $6.2 \log_{10}$ kopier per ml), gjennomsnittlig CD4+ celle telling var 551 celler/mm³ (i området 1 til 1654 celler/mm³) og gjennomsnittlig CD4+ % var 21 % (i området 0 % til 42 %).

Ved uke 48, nådde 48 % av pasientene som var behandlet med maraviroc og OBT plasma HIV-1 RNA mindre enn 48 kopier/ml og 65 % av pasientene nådde plasma HIV-1 RNA mindre enn 400 kopier/ml. Det ble brukt en analyse der manglende data, bytte eller seponering ble sidestilt med svikt. Gjennomsnittlig CD4+ celle telling (prosent) økning fra basalnivå til uke 48 var 247 celler/mm³ (5 %).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorpsjonen av maraviroc er variabel med flere topper. Median for maksimal plasmakonsentrasjon av maraviroc nås etter 2 timer (i området 0,5 - 4 timer) etter en enkelt oral dose på en 300 mg tablett gitt til friske frivillige. Farmakokinetikken for maraviroc er ikke proporsjonal over doseområdet. Absolutt biotilgjengelighet av en 100 mg dose er 23 % og er antatt å være 33 % ved 300 mg. Maraviroc er substrat for den sekretoriske transportøren P-glykoprotein.

Administrasjon av en 300 mg tablett samtidig med et fettrikt frokostmåltid reduserte C_{max} og AUC for maraviroc med 33 % og samtidig administrering av 75 mg oral oppløsning med et fettrikt frokostmåltid reduserte maraviroc AUC med 73 % hos voksne, friske frivillige. Studier med tabletter viste en redusert mat-effekt ved høyere doser.

Det var ingen matrestriksjoner i studiene med voksne (ved bruk av tablett formuleringene) eller i barne-studien (der det ble brukt både tabletter og mikstur). Resultatene indikerte ingen relevante betenkeligheter vedr. effekt eller sikkerhet relatert til enten mat eller faste i forbindelse med medisiner. Maraviroc tabletter og mikstur kan derfor tas med eller uten mat ved anbefalt dosering hos voksne, ungdom og barn i alder fra 2 år og eldre og som veier minst 10 kg (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Maraviroc bindes (med omtrent 76 %) til humane plasmaproteiner, og har moderat affinitet for albumin og alfa-1-syre glykoprotein. Distribusjonsvolumet for maraviroc er omtrent 194 l.

Biotransformasjon

Studier med mennesker og *in vitro*-studier med humane levermikrosomer og uttrykte enzymer har vist at maraviroc fortrinnsvis metaboliseres av cytokrom P450-systemet til metabolitter som hovedsaklig er inaktive mot HIV-1. *In vitro*-studier indikerer at CYP 3A4 er det viktigste enzymet for metabolisme av maraviroc. *In vitro*-studier indikerer også at de polymorfe enzymene CYP 2C9, CYP 2D6 og CYP 2C19 ikke bidrar i noen stor grad til metabolismen av maraviroc.

Maraviroc er den viktigste sirkulerende komponenten (omtrent 42 % radioaktivitet) etter en enkelt oral dose på 300 mg. Den viktigste sirkulerende metabolitten hos mennesker er et sekundært amin (omtrent 22 % radioaktivitet) dannet ved N-dealkylering. Denne polare metabolitten har ingen signifikant farmakologisk aktivitet. Andre metabolitter er produkter av mono-oksidering og er kun ubetydelige komponenter av radioaktivitet i plasma.

Eliminering

En studie på masse-balanse/utskillelse ble utført med en enkelt 300 mg dose med ¹⁴C-merket maraviroc. Omtrent 20 % av radiomerket substans ble gjenfunnet i urinen og 76 % prosent ble gjenfunnet i fæces over 168 timer. Maraviroc var den største komponenten funnet i urinen (gjennomsnittlig 8 % av dosen) og fæces (gjennomsnittlig 25 % av dosen). Det resterende ble utskilt som metabolitter. Etter intravenøs administrering (30 mg) var halveringstiden for maraviroc 13,2 timer, 22 % av dosen ble skilt ut uendret i urinen og verdiene for total clearance og renal clearance var henholdsvis 44,0 l/t og 10,17 l/t.

Spesielle pasient populasjoner

Pediatrik populasjon

Intensiv farmakokinetikk av maraviroc ble evaluert hos 50 behandlingserfarne, CCR5-tropiske, HIV-1 infiserte pediatriske pasienter i alder 2 - 18 år (vekt 10,0 til 57,5 kg) i dose-finding fasen av den kliniske studien_A4001031. Dosene ble gitt med mat på intensiv farmakokinetikk evalueringsdager og optimaliserte til å oppnå en gjennomsnitt konsentrasjon i løpet av dose-intervallet (C_{avg}) på større enn 100 ng/ml; ellers ble maraviroc gitt med eller uten mat. Den første dosen med maraviroc ble skalert fra voksne doser ved å bruke en kroppsoverflate (BSA) på 1,73 m² til barn og ungdom BSA (m²)- baserte bånd. I tillegg var doseringen basert på om pasienter fikk potente CYP3A- hemmere (38/50), potente CYP3A- indukere (2/50) eller andre legemidler tatt samtidig som ikke var potente CYP3A- hemmere eller potente CYP3A- indukere (10/50) som en del av deres OBT. Noen få farmakokinetikk-data ble evaluert hos alle pasienter, inkludert de 47 pasientene som fikk potente CYP3A- hemmere og som ikke deltok i dose-finne fasen. Virkning av potente CYP3A- hemmere og/eller - indukere på farmakokinetiske parameter av maraviroc hos pediatriske pasienter, var lik den som ble observert hos voksne.

BSA (m²)-baserte bånd er modifisert til vekt (kg)-baserte bånd for å gjøre doseringen enklere og for å redusere doseringsfeil (se pkt.4.2). Bruk av vekt (kg)-baserte bånd doser hos behandlingserfarne HIV-1-infiserte barn og ungdom, resulterte i eksponering av maraviroc lik eksponering som er observert i behandlingserfarne voksne som fikk anbefalt dosering av legemidler tatt samtidig. Farmakokinetikken for maraviroc hos barn under 2 år er ikke klarlagt (se pkt. 4.2).

Eldre

Det har blitt utført en populasjonsanalyse på fase 1/2a- og fase 3-studiene (16 – 65 år) og det er ikke sett noen effekt av alder (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

I en studie sammenliknet man farmakokinetikken for en enkeltdose 300 mg maraviroc gitt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($CL_{cr} < 30$ ml/min, $n=6$) eller terminal nyresvikt (ESRD) med friske frivillige ($n=6$). Det geometriske gjennomsnittet AUC_{inf} (CV %) for maraviroc var som følger: friske frivillige (normal nyrefunksjon) 1348,4 ng·t/ml (61 %), alvorlig nyresvikt 4367,7 ng·t/ml (52 %), ESRD (dosering etter dialyse) 2677,4 ng·t/ml (40 %) og ESRD (dosering før dialyse) 2805,5 ng·t/ml (45 %). C_{max} (CV %) var 335,6 ng/ml (87 %) hos friske frivillige (normal nyrefunksjon), 801,2 ng/ml (56 %) ved alvorlig nyresvikt, 576,7 ng/ml (51 %) ved ESRD (dosering etter dialyse) og 478,5 ng/ml (38 %) ved ESRD (dosering før dialyse). Dialyse hadde minimal effekt på eksponeringen hos pasienter med ESRD. Eksponering observert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller ESRD var innenfor variasjonen sett ved en enkeltdose maraviroc 300 mg til friske frivillige med normal nyrefunksjon. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering til pasienter med nedsatt nyrefunksjon som får maraviroc uten en potent CYP3A4-hemmer (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

I tillegg sammenliknet man i studien farmakokinetikken for gjentatte doser maraviroc i kombinasjon med saquinavir/ritonavir 1000/100 mg to ganger daglig (en potent CYP3A4-hemmer) i 7 dager til personer med mildt nedsatt nyrefunksjon ($CL_{cr} > 50$ og ≤ 80 ml/min, $n=6$) og moderat nedsatt nyrefunksjon ($CL_{cr} \geq 30$ og ≤ 50 ml/min, $n=6$) med friske frivillige ($n=6$). Personene fikk 150 mg maraviroc ved ulike doseringsintervall (friske frivillige hver 12. time, mildt nedsatt nyrefunksjon hver 24. time, moderat nedsatt nyrefunksjon hver 48. time). Gjennomsnittlig konsentrasjon (C_{avg}) for maraviroc over 24 timer var 445,1 ng/ml, 338,3 ng/ml og 223,7 ng/ml for personer med henholdsvis normal, mildt nedsatt og moderat nedsatt nyrefunksjon. Gjennomsnittlig konsentrasjon (C_{avg}) for maraviroc fra 24-48 timer for personer med moderat nedsatt nyrefunksjon var lav (C_{avg} 32,8 ng/ml). Doseringsintervall på mer enn 24 timer til personer med nedsatt nyrefunksjon kan derfor resultere i utilstrekkelig konsentrasjon mellom 24 - 48 timer etter dosering.

Dosejustering er nødvendig til pasienter med nedsatt nyrefunksjon som får maraviroc samtidig som de får CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

Nedsatt leverfunksjon

Maraviroc metaboliseres og elimineres hovedsaklig i lever. I en studie sammenliknet man en enkeltdose 300 mg maraviroc hos pasienter med mild (Child-Pugh klasse A, $n=8$), og moderat (Child-Pugh klasse B, $n=8$) nedsatt leverfunksjon med friske personer ($n=8$). Ved sammenlikning med de som hadde normal leverfunksjon var geometrisk gjennomsnitt for C_{max} og AUC_{last} henholdsvis 11 % og 25 % høyere for personer med mildt nedsatt leverfunksjon, og henholdsvis 32 % og 46 % høyere for personer med moderat nedsatt leverfunksjon. Effektene av moderat nedsatt leverfunksjon kan være underestimert pga. begrensede data hos disse individene på nedsatt metabolsk kapasitet og høyere renal clearance. Resultatene bør derfor tolkes med forsiktighet. Farmakokinetikken for maraviroc har ikke blitt undersøkt hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Rase

Det er ikke sett relevante forskjeller mellom kauasiere, asiatiske eller svarte personer. Farmakokinetikken hos andre raser er ikke undersøkt.

Kjønn

Det er ikke sett noen relevante forskjeller i farmakokinetikk.

Farmakogenomikk

Farmakokinetikken av maraviroc er avhengig av CYP3A5aktivitet og nivå av uttrykkelse som kan styres av genetisk variasjon. Personer med en funksjonell CYP3A5 (CYP3A5*1 allel) har vist å ha en redusert eksponering for maraviroc sammenliknet med personer med defekt i CYP3A5aktivitet (f.eks. CYP3A5*3, CYP3A5*6 og CYP3A5*7). CYP3A5 allelisk frekvens avhenger av etnisitet: flertallet av kauasere (~90 %) er langsomme omsettere av CYP3A5substrater (dvs. personer med ingen kopier av

funksjonell *CYP3A5* alleler) mens omtrent 40 % av afrikansk-amerikanere og 70 % av sub-sahariske afrikanere er raske omsettere (dvs. personer med to kopier av funksjonelle *CYP3A5* alleler).

I en fase 1-studie utført på friske personer, hadde svarte med en *CYP3A5* genotype som samsvarer med rask metabolisme av maraviroc (2 *CYP3A5**1 alleler; n=12) 37 % og 26 % lavere AUC når de fikk en dose med maraviroc på 300 mg to ganger daglig sammenlignet med henholdsvis svarte (n=11) og kaukasiske (n=12) personer med *CYP3A5* genotype som samsvarer med lav metabolisme av maraviroc (ingen *CYP3A5**1 allel). Forskjellen i eksponering for maraviroc mellom *CYP3A5* raske og langsomme omsettere ble redusert når maraviroc ble administrert sammen med en sterk *CYP3A*hemmer: raske *CYP3A5*omsettere (n=12) hadde en 17 % lavere AUC for maraviroc sammenlignet med langsomme *CYP3A5*omsettere (n=11) når maraviroc ble dosert med 150 mg én gang daglig i tilstedeværelse av darunavir/cobicistat (800/150 mg).

Alle personer i fase 1 studien oppnådde C_{avg} konsentrasjoner som har vist å være assosiert med nær maksimal virologisk effekt av maraviroc (75 ng/ml) i fase 3 studien hos behandlingsnaive voksne pasienter (MERIT). På tross av forskjeller i *CYP3A5* genotype prevalens etter rase, anses ikke effekten av *CYP3A5* genotype på eksponering for maraviroc å være klinisk signifikant og derfor er ingen dosejustering for maraviroc etter *CYP3A5* genotype, rase eller etnisitet nødvendig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Primær farmakologisk aktivitet (CCR5-reseptoraffinitet) var tilstedeværende hos aper (100 % av reseptorene besatt) og begrenset hos mus, rotte, kanin og hund. Hos mus og mennesker som mangler CCR5-reseptor ved at de er utslettet genetisk er det ikke rapportert om viktige negative konsekvenser.

In vitro- og *in vivo*- studier viste at maraviroc har kapasitet til å øke QTc-intervallet ved supra-terapeutiske doser, uten at det er sett tegn på arrytmie.

I toksisitetstester ved gjentatt dosering på rotter er leveren identifisert som det primære organet for toksisitet (økning i transaminaser, gallegangshyperplasi og nekrose).

Maraviroc ble undersøkt for karsinogent potensiale i en 6 måneders transgen musestudie og en 24 måneders studie på rotter. Det ble ikke rapportert noen statistisk signifikant økning i insidens av tumor hos mus ved eksponering fra 7 til 39 ganger høyere enn human eksponering (fritt AUC ved 0-24 t målinger) ved dose på 300 mg to ganger daglig. Administrasjon av maraviroc til rotter ved systemisk eksponering 21 ganger høyere enn det som er forventet ved human eksponering førte til utvikling av thyroidea-adenomer assosiert med adaptive endringer i lever. Relevans for mennesker er vurdert som lav. I tillegg ble det rapportert om cholangiocarcinom (2/60 hanner ved 900 mg/kg) og cholangiom (1/60 hunner ved 500 mg/kg) i en studie på rotter ved systemisk eksponering minst 15 ganger høyere enn ved human eksponering.

Maraviroc var ikke mutagent eller gentoksisk i en samling av *in vitro*- og *in vivo*-tester, inkludert bakteriell tilbakemutasjon, kromosomaberrasjon i humane lymfocytter og mikronukleus i benmarg hos mus.

Maraviroc påvirket ikke parring eller fertilitet hos hunn- eller hann-rotter, og påvirket ikke spermene hos rotter behandlet med opp til 1000 mg/kg. Eksponering på dette dosenivået tilsvarer 39 ganger den estimerte AUC ved kliniske doser på 300 mg to ganger daglig.

Embryoføtale utviklingsstudier ble utført på rotter og kaniner i doser opptil 39 og 34 ganger høyere enn estimert fri klinisk AUC for en dose på 300 mg to ganger daglig. Hos kanin, hadde 7 fostre eksterne anomalier ved toksisk dose på mordyr og 1 foster ved middels stor dose på 75 mg/kg.

Pre-og post-natale utviklingsstudier ble utført på rotter ved doser opptil 27 ganger høyere enn estimert fri klinisk AUC ved en dose på 300 mg to ganger daglig. Det ble sett en svak økning i motorisk aktivitet hos hannrotter som fikk høydose, både ved avvenning og som voksne. Det ble ikke sett noen

effekt på hunnrotter. Administrasjon av maraviroc til mødre påvirket ikke andre parametre for utvikling, inklusive fertilitet og reproduktiv yteevne, hos avkommet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Sitronsyre (vannfri)
Natriumsitratdihydrat
Sukralose
Natriumbenzoat (E211)
Jordbærsmak
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

Etter første åpning: 60 dager

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares under 30 °C. Kastes 60 dager etter åpnet første gang. Skriv dato for når miksturen må kastes i feltet som er beregnet for dette på kartongen. Datoen må skrives på med en gang flasken blir åpnet for første gang.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flaske av high density polyetylen (HDPE) med en barnesikker kork, som inneholder 230 ml maraviroc 20 mg/ml oppløsning. Pakningen inneholder også et adapter av polyetylen til sprøyten og en 10 ml oral applikator, bestående av en polypropylensylinder (med målestrek per ml) og et stempel av polyetylen.

Den orale applikatoren er lagt ved for å kunne måle opp nøyaktig den dosen mikstur som er forskrevet.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/418/013

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. september 2007

Dato for siste fornyelse: 20. juli 2012

10. OPPDATERINGSDATO:

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Tabletter

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Tyskland

Mikstur, oppløsning

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B 1930 Zaventem
Belgia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Krav om innsendelse av PSUR-er for dette legemidlet er i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Eske til tablettboks som inneholder 25 mg maraviroc filmdrasjerte tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

CESENTRI 25 mg tabletter, filmdrasjerte
maraviroc

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 25 mg maraviroc.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder soyalecitin: se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

120 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP {MM-YYYY }

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/418/011

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

celsentri 25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

Tablettboks – 25 mg filmdrasjerte tablett

1. LEGEMIDLETS NAVN

CELSENTRI 25 mg tablett, filmdrasjerte
maraviroc

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 25 mg maraviroc.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder soyalecitin: se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

120 filmdrasjerte tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP {MM-YYYY }

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/418/011

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Eske for tablettboks som inneholder 75 mg maraviroc filmdrasjerte tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

CESENTRI 75 mg tabletter, filmdrasjerte
maraviroc

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg maraviroc.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder soyalecitin: se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

120 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP {MM-YYYY }

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/418/012

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

celsentri 75 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

Tablettboks – 75 mg filmdrasjerte tablett

1. LEGEMIDLETS NAVN

CELSENTRI 75 mg tablett, filmdrasjerte
maraviroc

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg maraviroc.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder soyalecitin: se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

120 filmdrasjerte tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP{MM-YYYY }

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/418/012

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Eske for tablettboks som inneholder 150 mg maraviroc filmdrasjerte tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

CELSENTRI 150 mg tabletter, filmdrasjerte
maraviroc

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg maraviroc.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder soyalecitin: se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

180 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP {MM-YYYY }

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/418/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

celsentri 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

Tablettboks – 150 mg filmdrasjerte tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

CELSENTRI 150 mg tabletter, filmdrasjerte
maraviroc

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg maraviroc.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder soyalecitin: se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

180 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP {MM-YYYY }

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/418/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

celsentri 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Eske for tablettboks som inneholder 300 mg maraviroc filmdrasjerte tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

CELSENTRI 300 mg tabletter, filmdrasjerte
maraviroc

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg maraviroc.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder soyalecitin: se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

180 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP {MM-YYYY }

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/418/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

celsentri 300 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

Tablettboks- 300 mg filmdrasjerte tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

CELSENTRI 300 mg tabletter, filmdrasjerte
maraviroc

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg maraviroc.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder soyalecitin: se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

180 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP {MM-YYYY }

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/418/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

celsentri 300 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Eske for blisterpakning inneholdende 150 mg maraviroc filmdrasjerte tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Celsentri 150 mg tabletter, filmdrasjerte
maraviroc

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg maraviroc.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder soyalecitin: se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP {MM-YYYY }

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

celsentri 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Eske for blisterpakning inneholdende 300 mg maraviroc filmdrasjerte tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

CELSENTRI 300 mg tabletter, filmdrasjerte
maraviroc

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg maraviroc.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder soyalecitin: se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP {MM-YYYY }

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

celsentri 300 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Merking på ytteremballasje for samlepakning på 180 (2 pakninger à 90 filmdrasjerte tabletter) pakket i transparent folie – inkludert ”blue box” - 150 mg filmdrasjerte tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Celsentri 150 mg tabletter, filmdrasjerte
maraviroc

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg maraviroc.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder soyalecitin: se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Samlepakning: 180 (2 pakninger à 90) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP {MM-YYYY }

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/418/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

celsentri 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Merking på ytteremballasje for samlepakning på 180 (2 pakninger à 90 filmdrasjerte tabletter) pakket i transparent folie – inkludert ”blue box” - 300 mg filmdrasjerte tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Celsentri 300 mg tabletter, filmdrasjerte
maraviroc

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg maraviroc.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder soyalecitin: se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Samlepakning: 180 (2 pakninger á 90) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP {MM-YYYY }

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/418/010

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

celsentri 300 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

2x eske for blisterpakning inneholdende 150 mg maraviroc filmdrasjerte tabletter- uten "Blue Box"

1. LEGEMIDLETS NAVN

Celsentri 150 mg tabletter, filmdrasjerte
maraviroc

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg maraviroc.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder soyalecitin: se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

90 filmdrasjerte tabletter. Del av en samlepakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP {MM-YYYY }

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/418/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

celsentri 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

2x eske for blisterpakning inneholdende 300 mg maraviroc filmdrasjerte tabletter- uten "Blue Box"

1. LEGEMIDLETS NAVN

Celsentri 300 mg tabletter, filmdrasjerte
maraviroc

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg maraviroc.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder soyalecitin: se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

90 filmdrasjerte tabletter. Del av en samlepakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP {MM-YYYY }

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/418/010

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

celsentri 300 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Blisterpakning på 10 tabletter á 150 mg maraviroc filmdrasjerte tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

CELSENTRI 150 mg tabletter, filmdrasjerte
maraviroc

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ViiV Healthcare (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP {MM-YYYY }

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot: {nummer}

5. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Blisterpakning på 10 tabletter á 300 mg maraviroc filmdrasjerte tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

CESENTRI 300 mg tabletter, filmdrasjerte
maraviroc

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ViiV Healthcare (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP {MM-YYYY }

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot: {nummer}

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Eske til flasken som inneholder 20 mg/ml maraviroc mikstur, oppløsning

1. LEGEMIDLETS NAVN

CELSENTRI 20 mg/ml mikstur, oppløsning
maraviroc

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml mikstur inneholder 20 mg maraviroc.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder natriumbenzoat (E211): se pakningsvedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Flasken inneholder:
230 ml mikstur
Esken inneholder en applikator og en flaskeadapter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP {MM-YYYY }

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares under 30 °C.
Kastes 60 dager etter første åpning
Kastes innen:

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/418/013

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

celsentri 20 mg/ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

Etikett til flasken - maraviroc 20 mg/ml mikstur, oppløsning

1. LEGEMIDLETS NAVN

CESENTRI 20 mg/ml mikstur, oppløsning
maraviroc

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml mikstur inneholder 20 mg maraviroc

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder natriumbenzoat (E211): se pakningsvedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Flasken inneholder:
230 ml mikstur

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP {MM-YYYY }

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares under 30 °C.
Kastes 60 dager etter første åpning
Kastes innen:

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/418/013

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: informasjon til brukeren

CELSENTRI 25 mg filmdrasjerte tabletter
CELSENTRI 75 mg filmdrasjerte tabletter
CELSENTRI 150 mg filmdrasjerte tabletter
CELSENTRI 300 mg filmdrasjerte tabletter
maraviroc

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva CELSENTRI er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker CELSENTRI
3. Hvordan du bruker CELSENTRI
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer CELSENTRI
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva CELSENTRI er og hva det brukes mot

CELSENTRI inneholder et legemiddel som kalles maraviroc. Maraviroc tilhører en gruppe legemidler som kalles *CCR5-antagonister*. CELSENTRI virker ved å blokkere en reseptor som heter CCR5 som HIV bruker for å få komme inn i og infisere blodcellene dine.

CELSENTRI brukes til å behandle humant immunsvikt-virus type 1 (HIV-1) hos voksne, ungdom og barn fra og med 2 år og eldre, og som veier minst 10 kg.

CELSENTRI skal tas i kombinasjon med andre legemidler som også brukes til å behandle HIV-infeksjon. Disse legemidlene kalles *anti-HIV legemidler eller antiretrovirale legemidler*.

CELSENTRI, som en del av kombinasjonsbehandlingen, reduserer antall virus i kroppen din og holder det på et lavt nivå. Dette hjelper kroppen din til å øke antallet CD4-celler i blodet ditt. CD4-celler er en type hvite blodceller som spiller en viktig rolle i å bekjempe infeksjoner i kroppen din.

2. Hva du må vite før du bruker CELSENTRI

Bruk ikke CELSENTRI

- hvis du (eller ditt barn, hvis han/hun er pasienten) er **allergisk** overfor maraviroc eller peanøtter eller soya, eller noen av de andre innholdsstoffene i CELSENTRI (*listet opp i avsnitt 6*).

➔ **Snakk med legen din** hvis du tror noe av dette gjelder for deg eller barnet ditt..

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med legen din eller apotek før du tar eller gir CELSENTRI.

Legen din må ta blodprøver for å teste om CELSENTRI er egnet behandling for deg (eller barnet ditt, his han/hun er pasienten).

Noen pasienter som tar CELSENTRI har utviklet alvorlige allergiske reaksjoner eller hud reaksjoner (se også ”alvorlige bivirkninger” i seksjon 4)

Før du tar dette legemidlet skal du forsikre deg om at legen er klar over det dersom du (eller barnet ditt) har eller tidligere har hatt noen av følgende tilstander:

- **en leversykdom**, inkludert kronisk **hepatitt B** eller C. Bare et begrenset antall pasienter med leverproblemer har brukt CELSENTRI. Det kan være nødvendig at leverfunksjonen din følges nøye. (Se også ”lever problemer” i seksjon 4).
- **lavt blodtrykk**, inkludert svimmelhet når du reiser deg eller setter deg opp raskt, eller dersom du tar legemidler for å senke blodtrykket. Dette skyldes et kraftig fall i blodtrykket. Hvis det skjer, må du legge deg ned (evt. barnet ditt) til du føler deg bedre. Reis deg opp så sakte som mulig etterpå.
- **tuberkulose (TB)** eller alvorlige **soppinfeksjoner**. CELSENTRI kan muligens øke risikoen for å utvikle infeksjoner.
- **nyreproblemer**. Dette er **spesielt viktig** dersom du også tar andre medisiner (se ” andre medisiner og CELSENTRI” senere i seksjon 2).
- **problemer med hjertet eller sirkulasjonen**. Bare et begrenset antall pasienter med alvorlige hjerte eller sirkulatoriske problemer har tatt CELSENTRI.

➔ **Snakk med legen din** før du starter behandling hvis du tror noe av dette gjelder for deg (eller barnet ditt)

Tilstander du må være oppmerksom på

Noen personer som tar CELSENTRI utvikler andre tilstander som kan være alvorlig.

Disse inkluderer:

- symptomer på infeksjoner og betennelser
- leddsmerter, stivhet og skjelett problemer

Du må vite om viktige signaler og symptomer du skal være oppmerksom på når du tar CELSENTRI,

➔ **Les informasjonen ”andre mulige bivirkninger av kombinasjonsterapi for HIV” i pkt. 4 i dette pakningsvedlegget.**

Eldre

CELSENTRI har bare blitt brukt av et begrenset antall pasienter som er 65 år eller eldre. Dersom du tilhører denne aldersgruppen, skal du diskutere med legen din om du kan bruke CELSENTRI.

Barn

Bruk av CELSENTRI har ikke blitt undersøkt hos barn under 2 år eller som veier mindre enn 10 kg. CELSENTRI er derfor ikke anbefalt brukt til barn under 2 år, eller som veier mindre enn 10 kg.

Andre legemidler og CELSENTRI

Snakk med lege eller apotek dersom du (eller barnet ditt) bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Rådfør deg med lege og apotek dersom du (eller barnet ditt) begynner å ta et nytt legemiddel mens du behandles med CELSENTRI.

Det er sannsynlig at legemidler som inneholder **johannesurt/prikkperikum** (*Hypericum perforatum*) hindrer CELSENTRI i å virke som det skal. **Du må ikke ta dette samtidig med CELSENTRI.**

Noen legemidler kan påvirke nivået med CELSENTRI i kroppen når de tas samtidig med CELSENTRI. Disse omfatter:

- andre medisiner for behandling av **HIV-** eller **hepatitt C** -infeksjon (f.eks. atazanavir, kobicistat, darunavir, efavirenz, etravirin, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, boceprevir, telaprevir)
 - **antibiotika** (klaritromycin, telitromycin, rifampicin, rifabutin)
 - **legemidler mot sopp** (ketokonazol, itrakonazol, flukonazol)
 - **legemidler mot epilepsi** (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital).
- ➔ **Si fra til legen din** dersom du bruker noen av disse medisinene. Da får legen din mulighet til å skrive ut den best egnede dosen CELSENTRI til deg.

Graviditet og amming

Dersom du er gravid, planlegger å bli gravid eller blir gravid:

- ➔ **Rådfør deg med legen din** om risiko og fordeler ved å ta CELSENTRI.

Kvinner som er hiv-smittet **anbefales å ikke** amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.

Det er ikke kjent om innholdsstoffene i CELSENTRI også kan skilles ut i morsmelk. Hvis du ammer eller vurderer å amme, **bør du snakke med legen så snart som mulig.**

Kjøring og bruk av maskiner

CELSENTRI kan gi svimmelhet.

- ➔ **Ikke kjør bil, sykkel eller bruk verktøy eller maskiner** dersom du ikke er helt sikker på at du ikke er påvirket.

CELSENTRI inneholder soyalecitin og natrium.

Dersom du er allergisk mot peanøtter eller soya skal du ikke bruke dette legemidlet.

CELSENTRI inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker CELSENTRI

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker på hvordan du skal bruke CELSENTRI.

Legen din vil anbefale deg om det er best for deg å ta CELSENTRI mikstur dersom du (eller barnet ditt) ikke er i stand til å svelge tabletter.

Hvor mye skal tas

Voksne

Vanlig dose CELSENTRI er 150 mg, 300 mg eller 600 mg to ganger daglig avhengig av om du tar andre legemidler samtidig med CELSENTRI. Du skal alltid ta den dosen som anbefales av legen din.

Personer med nyreproblemer

Hvis du har problemer med nyrene, er det mulig at legen vil endre dosen din.

→ **Snakk med legen din** hvis dette gjelder deg.

Ungdommer og barn fra og med 2 år og som veier minst 10 kg

Legen din vil bestemme hvilken dose som er riktig for deg, basert på vekten din og om du tar andre legemidler samtidig med CELSENTRI.

CELSENTRI kan tas med eller uten mat. CELSENTRI skal alltid svelges.

CELSENTRI må tas i kombinasjon med andre legemidler som brukes i behandling av HIV. Les i pakningsvedlegget for disse andre legemidlene for veiledning om hvordan de skal brukes.

Dersom du tar eller gir for mye av CELSENTRI

Hvis du ved uhell tar eller gir mer enn forskrevet dose CELSENTRI:

→ **Kontakt legen din eller nærmeste sykehus umiddelbart.**

Dersom du har glemt å ta eller gi CELSENTRI

Dersom du (eller barnet ditt) glemmer en dose CELSENTRI, skal du ta eller gi den glemte dosen så fort som mulig og så ta neste dose til vanlig tid.

Hvis det nesten er tid for å ta den neste dosen, skal du ikke ta eller gi den dosen du hadde glemt. Vent, og ta neste dose til vanlig tid.

Du skal ikke ta eller gi en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du eller barnet ditt avbryter behandling med CELSENTRI

Fortsett å ta CELSENTRI til legen din ber deg om å stoppe å ta det.

Det er viktig at legemidlene blir tatt til riktig tid hver dag for å sikre at HIV-infeksjonen i kroppen ikke øker. Derfor er det viktig at du (barnet ditt) fortsetter å ta CELSENTRI riktig, slik det er beskrevet over.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Si fra til legen din dersom du opplever noe uvanlig ved din eller ditt barns helse.

Alvorlige bivirkninger – søk medisinsk hjelp umiddelbart

Alvorlige allergiske reaksjoner eller hudreaksjoner

Noen pasienter som tar CELSENTRI har utviklet alvorlige og livstruende hudreaksjoner og allergiske reaksjoner. De er sjeldne, og kan ramme opptil 1 av 1000 personer som tar CELSENTRI.

Hvis du opplever noen av de følgende symptomene mens du tar CELSENTRI:

- hevelser i ansiktet, lepper eller tunge
- pusteproblemer
- utbredt utslett
- feber (høy temperatur)
- blemmer og hud som flasser av spesielt rundt munnen, nesa, øynene og kjønnsorganene.

➔ **Kontakt lege umiddelbart** hvis du får noen av disse symptomene. **Avbryt behandlingen med CELSENTRI.**

Leverproblemer

Dette har blitt rapportert sjeldent og kan ramme opptil 1 av 1000 personer som tar CELSENTRI.

Symptomer inkluderer:

- appetittløshet
- kvalme/oppkast
- gulfarging av huden eller øynene
- hudutslett eller kløe
- føle seg svært trett
- magesmerter eller ømhet
- mørk urin
- døsighet og forvirring
- feber (høy temperatur)

➔ **Kontakt lege umiddelbart** hvis du får noen av disse symptomene. **Avbryt behandlingen med CELSENTRI.**

Andre bivirkninger

Vanlige bivirkninger

Disse kan ramme **1 til 10 av 100 personer:**

- diaré, kvalme, magesmerter, flatulens (mye luft),
- appetittløshet
- hodepine, søvnproblemer, depresjon
- utslett (se også ” *Alvorlige allergiske reaksjoner eller hudreaksjoner* ” tidligere i seksjon 4)
- svakhetsfølelse, eller mangel på energi, anemi (ses i blodprøveprøver)
- økt antall leverenzymmer: (kan ses på blodprøver) som kan være et tegn på leverproblemer (se også ” *Leverproblemer* ” tidligere i seksjon 4.

Mindre vanlige bivirkninger

Disse kan ramme **opptil 1 av 100 personer**

- lungebetennelse
- soppinfeksjon i spiserøret (*øsofagus*)
- kramper
- svimmelhet, besvimelse eller ørhet ved oppreising
- nyresvikt, protein i urinen
- økning i en substans (CPK) som kan påvises i blodprøver når det er betennelse eller skade i muskler.

Sjeldne bivirkninger

Disse kan ramme **opptil 1 av 1000 personer**:

- brystmerter (forårsaket av redusert blodstrøm til hjertet)
- reduksjon i størrelsen på muskler
- noen former for kreft som kreft i spiserøret eller gallegangen
- redusert antall blodceller (ses i blodprøver)

Andre mulige bivirkninger av kombinasjonsbehandling mot HIV

Pasienter som tar kombinasjonsbehandling mot HIV kan få andre bivirkninger.

Symptomer på infeksjoner og betennelser

Pasienter med framskreden HIV infeksjon (AIDS) har svakt immun system, og er dermed utsatt for å utvikle alvorlige infeksjoner (*opportunistiske infeksjoner*). Når behandling startes, vil immunsystemet bli sterkere, og kroppen begynner å bekjempe infeksjoner.

Symptomer på infeksjoner og betennelser kan utvikle seg, som er forårsaket av enten:

- gamle, skjulte infeksjoner som blusser opp når kroppen bekjemper dem
- immunsystemet angriper friskt kroppsvev (*autoimmun sykdom*).

Symptomer på autoimmune sykdommer kan utvikles mange måneder etter at du startet å ta legemidlene for å behandle din HIV infeksjon. Symptomer kan være:

- muskelsvakhet
- svakhet som starter i hender og føtter og som beveger seg oppover mot midten av kroppen
- skjelvinger (palpitasjoner) eller tremor
- hyperaktivitet (overdreven rastløshet og bevegelser).

Hvis du får symptomer på infeksjoner eller dersom du får noen av symptomene nevnt over:

➔ **Kontakt legen din umiddelbart.** Ikke ta andre medisiner for infeksjonen uten råd fra legen.

Leddsmarter, stivhet og skjelettproblemer

Noen pasienter som bruker kombinasjonsbehandling mot HIV utvikler en tilstand som kalles *osteonekrose*. Denne tilstanden gjør at deler av benbygningen dør på grunn av redusert blodtilførsel til benet.

Det er ikke kjent hvor vanlig denne tilstanden er. Risikoen for å utvikle denne tilstanden vil trolig øke dersom:

- du har brukt kombinasjonsbehandling over lengre tid
- du også bruker betennelsesdempende legemidler som kalles kortikosteroider
- du drikker alkohol
- du har et svært svakt immunsystem
- du er overvektig.

Symptomer du må være oppmerksom på inkluderer:

- stivhet i leddene
- verk og smerte (spesielt i hofte, kne eller skulder)

- vanskelighet med å bevege deg

Dersom du har noen av disse symptomene:

→ **Kontakt legen din.**

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer CELSENTRI

Dette legemidlet oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke CELSENTRI etter utløpsdatoen som er angitt på esken, blisterarket eller etiketten på tablettboksen. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av CELSENTRI

- Virkestoff er maraviroc. Hver filmdrasjerte tablett inneholder enten 25 mg, 75 mg, 150 mg eller 300 mg maraviroc.
- Hjelpetoffer er:

Tablettkjerne: mikrokrySTALLinsk cellulose, vannfritt kalsiumhydrogenfosfat, natriumstivelsesglykolat, magnesiumstearat

Filmdrasjering: polyvinylalkohol, titandioksid (E171), makrogol 3350, talkum, soyalecitin, indigokarmin (E 132).

Hvordan CELSENTRI ser ut og innholdet i pakningen

CELSENTRI filmdrasjerte tabletter har blå farge med ”MVC 25”, ”MVC 75”, ”MVC 150” eller ”MVC 300”.

CELSENTRI 25 mg og 75 mg filmdrasjerte tabletter leveres i bokser med 120 tabletter.

CELSENTRI 150 mg og 300 mg filmdrasjerte tabletter leveres i bokser med 180 tabletter eller i blisterpakninger med 30, 60, 90 filmdrasjerte tabletter og samlepakninger inneholdende 180 (2 esker à 90) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i alle land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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
viiv.med.info@viivhealthcare.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@viivhealthcare.com

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

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

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: +357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: +371 80205045

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: +421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert: {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: informasjon til brukeren

CELSENTRI 20 mg/ml mikstur, oppløsning maraviroc

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva CELSENTRI er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker CELSENTRI
3. Hvordan du bruker CELSENTRI
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer CELSENTRI
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva CELSENTRI er og hva det brukes mot

CELSENTRI inneholder et legemiddel som kalles maraviroc. Maraviroc tilhører en gruppe legemidler som kalles CCR5-antagonister. CELSENTRI virker ved å blokkere en reseptor som heter CCR5 som HIV bruker for å få komme inn i og infisere blodcellene dine.

CELSENTRI brukes til å behandle humant immunsvikt-virus type 1 (HIV-1) hos voksne, ungdom og barn fra og med 2 år og eldre, og som veier minst 10 kg.

CELSENTRI skal tas i kombinasjon med andre legemidler som også brukes til å behandle HIV-infeksjon. Disse legemidlene kalles *anti-HIV legemidler eller antiretrovirale legemidler*.

CELSENTRI, som en del av kombinasjonsbehandlingen, reduserer antall virus i kroppen din og holder det på et lavt nivå. Dette hjelper kroppen din til å øke antallet CD4-celler i blodet ditt. CD4-celler er en type hvite blodceller som spiller en viktig rolle i å bekjempe infeksjoner i kroppen din.

2. Hva du må vite før du bruker CELSENTRI

Bruk ikke CELSENTRI

- hvis du (eller ditt barn, hvis han/hun er pasienten) er **allergisk** overfor maraviroc eller peanøtter eller soya, eller noen av de andre innholdsstoffene i CELSENTRI (*listet opp i avsnitt 6*).

→ **Snakk med legen din** hvis du tror noe av dette gjelder for deg eller barnet ditt..

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med legen din eller apotek før du tar eller gir CELSENTRI.

Legen din må ta blodprøver for å teste om CELSENTRI er egnet behandling for deg (eller barnet ditt, his han/hun er pasienten).

Noen pasienter som tar CELSENTRI har utviklet alvorlige allergiske reaksjoner eller hud reaksjoner (se også "alvorlige bivirkninger" i avsnitt 4)

Før du tar dette legemidlet skal du forsikre deg om at legen er klar over det dersom du (eller barnet ditt) har eller tidligere har hatt noen av følgende tilstander:

- **en leversykdom**, inkludert kronisk **hepatitt B** eller C. Bare et begrenset antall pasienter med leverproblemer har brukt CELSENTRI. Det kan være nødvendig at leverfunksjonen din følges nøye. (Se også "lever problemer" i avsnitt 4).
 - **lavt blodtrykk**, inkludert svimmelhet når du reiser deg eller setter deg opp raskt, eller dersom du tar legemidler for å senke blodtrykket . Dette skyldes et kraftig fall i blodtrykket. Hvis det skjer, må du legge deg ned (evt. barnet ditt) til du føler deg bedre. Reis deg opp så sakte som mulig etterpå.
 - **tuberkulose (TB)** eller alvorlige **soppinfeksjoner**. CELSENTRI kan muligens øke risikoen for å utvikle infeksjoner.
 - **nyreproblemer**. Dette er **spesielt viktig** dersom du også tar andre medisiner (se " andre medisiner og CELSENTRI" senere i seksjon 2).
 - **problemer med hjertet eller sirkulasjonen**. Bare et begrenset antall pasienter med alvorlige hjerte eller sirkulatoriske problemer har tatt CELSENTRI.
- ➔ **Snakk med legen din** før du starter behandling hvis du tror noe av dette gjelder for deg (eller barnet ditt)

Tilstander du må være oppmerksom på

Noen personer som tar CELSENTRI utvikler andre tilstander som kan være alvorlig.

Disse inkluderer:

- symptomer på infeksjoner og betennelser
- leddsmerter, stivhet og skjelettproblemer

Du må vite om viktige signaler og symptomer du skal være oppmerksom på når du tar CELSENTRI.

- ➔ **Les informasjonen "andre mulige bivirkninger av kombinasjonsterapi for HIV" i pkt. 4 i dette pakkingsvedlegget.**

Eldre pasienter

CELSENTRI har bare blitt brukt av et begrenset antall pasienter som er 65 år eller eldre. Dersom du tilhører denne aldersgruppen, skal du diskutere med legen din om du kan bruke CELSENTRI.

Barn

Bruk av CELSENTRI har ikke blitt undersøkt hos barn under 2 år eller som veier mindre enn 10 kg. CELSENTRI er derfor ikke anbefalt brukt til barn under 2 år, eller som veier mindre enn 10 kg.

Andre legemidler og CELSENTRI

Snakk med lege eller apotek dersom du (eller barnet ditt) bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også naturlegemidler eller andre legemidler du har kjøpt uten resept.

Rådfør deg med lege og apotek dersom du (eller barnet ditt) begynner å ta et nytt legemiddel mens du behandles med CELSENTRI.

Det er sannsynlig at legemidler som inneholder **johannesurt/prikkperikum** (*Hypericum perforatum*) hindrer CELSENTRI i å virke som det skal. **Du må ikke ta dette samtidig med CELSENTRI.**

Noen legemidler kan påvirke nivået med CELSENTRI i kroppen når de tas samtidig med CELSENTRI. Disse omfatter:

- andre medisiner for behandling av **HIV-** eller **hepatitt C** -infeksjon (f.eks. atazanavir, kobicistat, darunavir, efavirenz, etravirin, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, boceprevir, telaprevir)
- **antibiotika** (klaritromycin, telitromycin, rifampicin, rifabutin)
- **legemidler mot sopp** (ketokonazol, itrakonazol, flukonazol)
- **legemidler mot epilepsi** (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital).

➔ **Si fra til legen din** dersom du bruker noen av disse medisinene. Da får legen din mulighet til å skrive ut den best egnede dosen CELSENTRI til deg.

Graviditet og amming

Dersom du er gravid, planlegger å bli gravid eller blir gravid:

➔ **Rådfør deg med legen din** om risiko og fordeler ved å ta CELSENTRI.

Kvinner som er hiv-smittet **anbefales å ikke** amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.

Det er ikke kjent om innholdsstoffene i CELSENTRI også kan skilles ut i morsmelk. Hvis du ammer eller vurderer å amme, **bør du snakke med legen så snart som mulig.**

Kjøring og bruk av maskiner

CELSENTRI kan gi svimmelhet.

➔ **Ikke kjør bil, sykkel eller bruk verktøy eller maskiner** dersom du ikke er helt sikker på at du ikke er påvirket.

CELSENTRI inneholder natriumbenzoat og natrium.

CELSENTRI inneholder 1 mg natriumbenzoat (E 211) per ml.

CELSENTRI inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ml, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker CELSENTRI

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker på hvordan du skal bruke CELSENTRI.

Legen din vil anbefale deg om det er best for deg å ta CELSENTRI mikstur dersom du (eller barnet ditt) ikke er i stand til å svelge tablett.

Hvor mye skal tas

Voksne

Vanlig dose CELSENTRI er **150 mg (7,5 ml), 300 mg (15 ml) eller 600 (30 ml) mg to ganger daglig**, avhengig av om du tar andre legemidler samtidig med CELSENTRI. Du skal alltid ta den dosen som anbefales av legen din.

Pasienter med nyreproblemer

Hvis du har problemer med nyrene, er det mulig at legen vil endre dosen din.

→ **Snakk med legen din** hvis dette gjelder deg.

Ungdommer og barn fra og med 2 år og som veier minst 10 kg

Legen din vil bestemme hvilken dose som er riktig for deg, basert på vekten din og om du tar andre legemidler samtidig med CELSENTRI.

Se på tabellen og instruksjonene på slutten av dette kapitlet for hvordan en dose medisin skal måles og tas (eller gis).

CELSENTRI kan tas med eller uten mat. CELSENTRI skal alltid svelges.

CELSENTRI må tas i kombinasjon med andre legemidler som brukes i behandling av HIV. Les i pakningsvedlegget for disse andre legemidlene for veiledning om hvordan de skal brukes.

Dersom du tar for mye av CELSENTRI

Hvis du ved uhell tar mer enn forskrevet dose CELSENTRI:

→ **Kontakt legen din eller nærmeste sykehus med en gang.**

Dersom du har glemt å ta CELSENTRI

Dersom du (eller barnet ditt) glemmer en dose CELSENTRI skal du (barnet ditt) ta den glemte dosen så fort som mulig og så ta neste dose til vanlig tid.

Hvis det nesten er tid for å ta den neste dosen, skal du (barnet ditt) ikke ta den dosen du (barnet ditt) hadde glemt. Vent, og ta neste dose til vanlig tid.

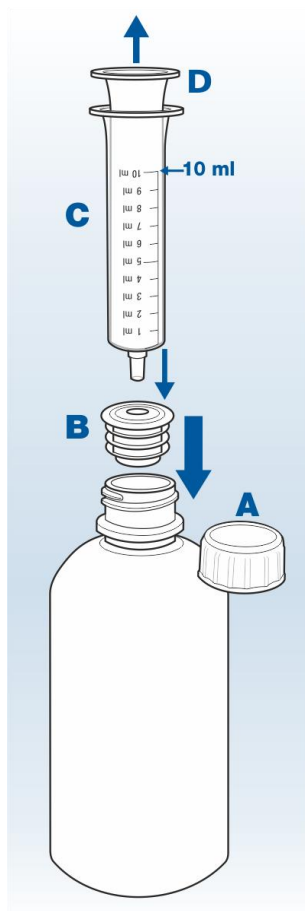
Du (barnet ditt) skal ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du (barnet ditt) avbryter behandling med CELSENTRI

Det er viktig at legemidlene blir tatt til riktig tid hver dag for å sikre at HIV-infeksjonen i kroppen ikke øker. Derfor er det viktig at du (barnet ditt) fortsetter å ta CELSENTRI riktig, slik det er beskrevet over, med mindre legen din gir deg (eller barnet ditt) beskjed om å avslutte behandlingen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

Hvordan måle ut dosen og ta medisinen



Bruk den orale applikatoren som er vedlagt i pakningen for å måle dosen din nøyaktig

1. **Fjern den barnesikre korken (A).** Oppbevar den trygt.
2. Hold flasken i et solid grep. **Trykk plastadapteret (B) så langt ned i flaskehalsen som mulig.**
3. **Stikk applikatoren (C)** godt ned i adapteret.
4. Snu flasken opp ned.
5. **Trekk ut applikatorstemplelet (D)** til applikatoren inneholder den første delen av din totale dose.
6. Snu flasken tilbake i rett posisjon. **Fjern applikatoren fra adapteret.**
7. **Ta applikatoren i din (eller ditt barns) munn** og plasser tuppen av applikatoren mot innsiden av kinnet. **Trykk stemplelet sakte inn** slik at du har tid til å svelge. **Ikke trykk for hardt**, og ikke sprut miksturen bakover i svelget, da dette kan gi brekning.
8. **Gjenta trinn 3 til 7** på samme måte inntil du har tatt hele dosen din. For eksempel, dersom dosen din er 15 ml, må du ta en og en halv full applikator med mikstur.
9. **Ta av og vask applikatoren** godt i rent vann når du er ferdig med å bruke den. La den bli helt tørr før du bruker den igjen.
10. **Skru korken godt igjen** uten å fjerne adapteret.

Kast ubrukt oral løsning 60 dager etter anbrudd av flasken.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Si fra til legen din dersom du opplever noe uvanlig ved din eller ditt barns helse.

Alvorlige bivirkninger – søk medisinsk hjelp umiddelbart

Alvorlige allergiske reaksjoner eller hudreaksjoner

Noen pasienter som tar CELSENTRI har utviklet alvorlige og livstruende hudreaksjoner og allergiske reaksjoner. De er sjeldne, og kan ramme opptil 1 av 1000 personer som tar CELSENTRI.

Hvis du opplever noen av de følgende symptomene mens du tar CELSENTRI:

- hevelser i ansiktet, lepper eller tunge
- pusteproblemer
- utbredt utslett
- feber (høy temperatur)
- blemmer og hud som flasser av spesielt rundt munnen, nesa, øynene og kjønnsorganene

➔ **Kontakt lege umiddelbart** hvis du får noen av disse symptomene. **Avbryt behandlingen med CELSENTRI.**

Leverproblemer

Dette har blitt rapportert sjeldent og kan ramme opptil 1 av 1000 personer som tar CELSENTRI.

Symptomer inkluderer:

- appetittløshet
- kvalme/oppkast
- gulfarging av huden eller øynene
- hudutslett eller kløe
- føle seg svært trett
- magesmerter eller ømhet
- mørk urin
- døsighet og forvirring
- feber (høy temperatur)

➔ **Kontakt lege umiddelbart** hvis du får noen av disse symptomene. **Avbryt behandlingen med CELSENTRI.**

Andre bivirkninger

Vanlige bivirkninger

Disse kan ramme **1 til 10 av 100 personer:**

- diaré, kvalme, magesmerter, flatulens (mye luft),
- appetittløshet
- hodepine, søvnproblemer, depresjon
- utslett (se også ” *Alvorlige allergiske reaksjoner eller hudreaksjoner* ” tidligere i seksjon 4)
- svakhetsfølelse, eller mangel på energi, anemi (ses i blodprøveprøver)
- økt antall leverenzymmer: (kan ses i blodprøver), som kan være et tegn på leverproblemer (se også ” *Leverproblemer* ” tidligere i seksjon 4.

Mindre vanlige bivirkninger

Disse kan ramme **opptil 1 av 100 personer**

- lungebetennelse
- soppinfeksjon i spiserøret (*øsofagus*)
- kramper
- svimmelhet, besvimelse eller ørhet ved oppreising
- nyresvikt, protein i urinen
- økning i en substans (CPK) som kan påvises i blodprøver når det er betennelse eller skade i muskler

Sjeldne bivirkninger

Disse kan ramme **opptil 1 av 1000 personer**:

- brystmerter (forårsaket av redusert blodstrøm til hjertet)
- reduksjon i størrelsen på muskler
- noen former for kreft som kreft i spiserøret eller gallegangen
- redusert antall blodceller (ses i blodprøver)

Andre mulige bivirkninger av kombinasjonsbehandling mot HIV

Pasienter som tar kombinasjonsbehandling mot HIV kan få andre bivirkninger.

Symptomer på infeksjoner og betennelser

Pasienter med framskreden HIV infeksjon (AIDS) har svakt immun system, og er dermed utsatt for å utvikle alvorlige infeksjoner (*opportunistiske infeksjoner*). Når behandling startes, vil immunsystemet bli sterkere, og kroppen begynner å bekjempe infeksjoner.

Symptomer på infeksjoner og betennelser kan utvikle seg, som er forårsaket av enten:

- gamle, skjulte infeksjoner som blusser opp når kroppen bekjemper dem
- immunsystemet angriper friskt kroppsvev (*autoimmun sykdom*).

Symptomer på autoimmune sykdommer kan utvikles mange måneder etter at du startet å ta legemidlene for å behandle din HIV infeksjon. Symptomer kan være:

- muskelsvakhet
- svakhet som starter i hender og føtter og som beveger seg oppover mot midten av kroppen
- skjelvinger (palpitasjoner) eller tremor
- hyperaktivitet (overdreven rastløshet og bevegelser).

Hvis du får symptomer på infeksjoner eller dersom du får noen av symptomene nevnt over:

➔ **Kontakt legen din umiddelbart.** Ikke ta andre medisiner for infeksjonen uten råd fra legen.

Leddsmarter, stivhet og skjelettproblemer

Noen pasienter som bruker kombinasjonsbehandling mot HIV utvikler en tilstand som kalles *osteonekrose*. Denne tilstanden gjør at deler av benbygningen dør på grunn av redusert blodtilførsel til benet.

Det er ikke kjent hvor vanlig denne tilstanden er. Risikoen for å utvikle denne tilstanden vil trolig øke dersom:

- du har brukt kombinasjonsbehandling over lengre tid
- du også bruker betennelsesdempende legemidler som kalles kortikosteroider
- du drikker alkohol
- du har et svært svakt immunsystem
- du er overvektig

Symptomer du må være oppmerksom på inkluderer:

- stivhet i leddene
- verk og smerte (spesielt i hofte, kne eller skulder)
- vanskelighet med å bevege deg

Dersom du har noen av disse symptomene:

➔ **Kontakt legen din.**

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale**

meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer CELSENTRI

Dette legemiddelet oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke CELSENTRI etter utløpsdatoen som er angitt på flasken eller etiketten på esken. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevar miksturen under 30 °C.

Flasken kastes 60 dager etter at den er åpnet. Skriv dato på esken i det angitte feltet, for når miksturen skal kastes. Skriv på datoen med en gang flasken er åpnet for første gang.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av CELSENTRI

- Virkestoff er 20 mg maraviroc per ml.
- Hjelpetoffer er: sitronsyre (vannfri), natriumsitratdihydrat, sukralose, natriumbenzoat (E 211), jordbærsmak (501440T), rensset vann.

Hvordan CELSENTRI ser ut og innholdet i pakningen

CELSENTRI mikstur er oppbevart i en plastflaske, med barnesikret kork. Oppløsningen er fargeløs med smak av jordbær. Flasken inneholder 230 ml av maraviroc oppløsning (20 mg/ml). Esken inneholder en applikator og en flaske-adapter, som skal settes på flasken før bruk.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Pfizer Service Company, Hoge Wei 10, B 1930 Zaventem, Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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
viiv.med.info@viivhealthcare.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@viivhealthcare.com

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: +421 800500589

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert: {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

./