1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

CELSENTRI 25 mg Filmtabletten

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

CELSENTRI 75 mg Filmtabletten

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

CELSENTRI 150 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 150 mg Maraviroc. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Filmtablette mit 150 mg enthält 0,84 mg entölte Phospholipide aus Sojabohnen (Soja-Lecithin).

CELSENTRI 300 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 300 mg Maraviroc. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Filmtablette mit 300 mg enthält 1,68 mg entölte Phospholipide aus Sojabohnen (Soja-Lecithin).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

CELSENTRI 25 mg Filmtabletten

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

CELSENTRI 75 mg Filmtabletten

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

CELSENTRI 150 mg Filmtabletten

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

CELSENTRI 300 mg Filmtabletten

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

CELSENTRI ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie vorbehandelter Erwachsener, Jugendlicher und Kinder ab einem Alter von 2 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 10 kg, bei denen ausschließlich CCR5-trope HI-Viren Typ-1 (HIV-1) nachgewiesen wurden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

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

Erwachsene
Die empfohlene Dosis von CELSENTRI beträgt 150 mg zweimal täglich (mit einem starken CYP3A-Inhibitor mit oder ohne einen starken CYP3A-Induktor), 300 mg zweimal täglich (ohne starke CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren) oder 600 mg zweimal täglich (mit einem starken CYP3A-Induktor ohne einen starken CYP3A-Inhibitor) in Abhängigkeit von Interaktionen mit der gleichzeitig angewendeten antiretroviralen Therapie und mit anderen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder ab einem Alter von 2 Jahren und einem Gewicht von mindestens 10 kg
Die empfohlene Dosis von CELSENTRI sollte auf Basis des Körpergewichts (kg) vorgenommen werden und darf die empfohlene Dosis für Erwachsene nicht überschreiten. Falls ein Kind die CELSENTRI Tabletten nicht zuverlässig schlucken kann, sollte die Lösung zum Einnehmen (20 mg/ml) verschrieben werden (siehe Fachinformation von CELSENTRI Lösung zum Einnehmen).

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

> Viele Arzneimittel haben durch Arzneimittelwechselwirkungen schwerwiegende Auswirkungen auf die Maraviroc-Exposition. Bevor die Dosis von CELSENTRI anhand des Körpergewichts festgelegt werden kann, ist zunächst sorgfältig die entsprechende Dosis für Erwachsene zu bestimmen (siehe Tabelle 2 ab Seite 4). Die entsprechende Dosis für Kinder und Jugendliche kann anschließend der unten stehenden Tabelle 1 entnommen werden. Ein in der HIV-Therapie erfahrener Arzt oder Apotheker ist um Rat zu fragen, falls weiterhin Unsicherheit besteht.

Besondere Patientengruppen

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

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

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

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

* basierend auf den Arzneimittelwechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5)

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

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

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

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

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

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

Art der Anwendung

Orale Anwendung.
CELSENTRI kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Lebererkrankung

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

Im Zusammenhang mit der Einnahme von Maraviroc wurden Fälle von Hepatotoxizität und Leberversagen berichtet, die Kennzeichen einer Allergie zeigten. Weiterhin wurde unter Maraviroc in Studien an vorbehandelten Personen mit einer HIV-Infektion ein Anstieg der hepatischen Nebenwirkungen beobachtet, ohne dass es jedoch zu einer generellen Zunahme von Grad-3/4-Leberfunktionsstörungen nach ACTG-Klassifikation gekommen wäre (siehe Abschnitt 4.8). Die bei nicht vorbehandelten Patienten beobachteten hepatobiliären Störungen traten gelegentlich auf und waren gleichmäßig über die Behandlungsgruppen verteilt (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit bereits bestehenden Leberfunktionsstörungen, einschließlich chronisch aktiver Hepatitis, kann die Häufigkeit von Leberfunktionsstörungen unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie zunehmen. Sie müssen entsprechend gängiger Praxis überwacht werden.

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

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

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

Schwere Haut- und Hypersensitivitäts-Reaktionen

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

Kardiovaskuläre Sicherheit

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

Orthostatische Hypotonie

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

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, die mit starken CYP3A-Inhibitoren oder geboosterten Proteaseinhibitoren und Maraviroc behandelt werden, kann es zu einem erhöhten Risiko für orthostatische Hypotonien kommen. Dies ist auf eine mögliche Erhöhung der Maximalkonzentration von Maraviroc zurückzuführen, wenn Maraviroc bei diesen Patienten zusammen mit starken CYP3A-Inhibitoren oder geboosterten Proteaseinhibitoren gegeben wird.

Immunrekonstitutionssyndrom

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

Tropismus

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

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

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

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

Dosisanpassung

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

Osteonekrose

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

Mögliche Auswirkungen auf das Immunsystem

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

Sonstige Bestandteile

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Maraviroc wird über Cytochrom P450 CYP3A4 und CYP3A5 metabolisiert. Die gleichzeitige Gabe von Maraviroc zusammen mit Arzneimitteln, die CYP3A4 induzieren, kann die Plasmakonzentration von Maraviroc reduzieren und dessen therapeutische Wirkung verringern. Die gleichzeitige Gabe von Maraviroc zusammen mit Arzneimitteln, die CYP3A4 inhibieren, kann die Plasmakonzentration von Maraviroc erhöhen. Wenn Maraviroc zusammen mit starken CYP3A4-Inhibitoren und/oder CYP3A4-Induktoren gegeben wird, wird eine Dosisanpassung von Maraviroc empfohlen. Weitere Informationen zu gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln folgen weiter unten (siehe Tabelle 2 ab Seite 4).

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

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

Die renale Clearance beträgt ca. 23 % der Gesamtclearance von Maraviroc, wenn dieses ohne CYP3A4-Inhibitoren angewendet wird. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Maraviroc in klinisch relevanten Konzentrationen keine der bedeutenden renalen Aufnahmetransporter (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 und OCTN2) inhibiert. Außerdem zeigte die gleichzeitige Anwendung von Maraviroc zusammen mit Tenofovir (Substrat der renalen Elimination) und Co-trimoxazol (enthält Trimethoprim, einen renalen Kationentransport-Hemmer) keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Maraviroc. Darüber hinaus zeigte die gleichzeitige Anwendung von Maraviroc zusammen mit Lamivudin/Zidovudin keine Auswirkungen von Maraviroc auf die Pharmakokinetik von Lamivudin (wird hauptsächlich renal eliminiert) oder Zidovudin (Metabolismus nicht über P450, renale Elimination). *In vitro* hemmt Maraviroc das P-Glykoprotein (IC_{50} = 183 µm). *In vivo* hat Maraviroc jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin. Es ist nicht auszuschließen, dass Maraviroc die Exposition mit Dabigatranetexilat, einem Substrat des P-Glykoproteins, erhöhen kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Erwachsene

Die Beurteilung der behandlungsbedingten Nebenwirkungen basiert auf den gepoolten Daten der zwei Phase-IIb/III-Studien bei vorbehandelten erwachsenen Patienten (MOTIVATE-1 und MOTIVATE-2) und einer Studie bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten (MERIT) mit einer CCR5-tropen HIV-1-Infektion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die in den Phase-IIb/III-Studien mit der vorgeschriebenen Dosierung am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Übelkeit, Durchfall, Erschöpfung und Kopfschmerzen. Diese Nebenwirkungen waren häufig (≥ 1/100 bis < 1/10).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

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

Tabelle 2: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen für Erwachsene[a] bei Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Wirkstoffe nach Therapiegebiet geordnet (CELSENTRI-Dosis in der Studie)	Auswirkungen auf den Plasmaspiegel Geometrisches Mittel der Veränderung, wenn keine andere Angabe	Dosierungsempfehlungen für Erwachsene bei gleichzeitiger Gabe
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirale Arzneimittel		
Pharmakokinetische Verstärker		
Cobicistat	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht. Cobicistat ist ein starker CYP3A-Inhibitor.	Bei gleichzeitiger Gabe mit einem Cobicistat-enthaltenden Regime sollte die Dosis von CELSENTRI auf 2 × täglich 150 mg reduziert werden.
Nukleosidische/Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)		
Lamivudin 150 mg 2 × tägl. (Maraviroc 300 mg 2 × tägl.)	Lamivudin AUC_{12}: ↔ 1,13 Lamivudin C_{max}: ↔ 1,16 Die Konzentration von Maraviroc wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	Es werden keine signifikanten Wechselwirkungen beobachtet/erwartet. 2 × täglich CELSENTRI 300 mg und NRTIs können ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.
Tenofovir 300 mg 1 × tägl. (Maraviroc 300 mg 2 × tägl.)	Maraviroc AUC_{12}: ↔ 1,03 Maraviroc C_{max}: ↔ 1,03 Die Konzentration von Tenofovir wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	
Zidovudin 300 mg 2 × tägl. (Maraviroc 300 mg 2 × tägl.)	Zidovudin AUC_{12}: ↔ 0,98 Zidovudin C_{max}: ↔ 0,92 Die Konzentration von Maraviroc wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	
Integraseinhibitoren		
Elvitegravir/Ritonavir 150 mg/100 mg 1 × tägl. (Maraviroc 150 mg 2 × tägl.)	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 ist als Einzelsubstanz nur in Kombination mit bestimmten Ritonavir-geboosterten Proteaseinhibitoren indiziert. Von Elvitegravir per se wird keine Auswirkung auf die Exposition von Maraviroc in einem klinisch relevanten Ausmaß erwartet; der beobachtete Effekt wird Ritonavir zugesprochen. Somit sollte die Dosis von CELSENTRI im Einklang mit der Empfehlung für die gleichzeitige Anwendung mit entsprechenden PI/Ritonavir-Kombinationen (siehe „Proteaseinhibitoren“) angepasst werden.
Raltegravir 400 mg 2 × tägl. (Maraviroc 300 mg 2 × tägl.)	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	Es werden keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen beobachtet. 2 × täglich CELSENTRI 300 mg und Raltegravir können ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.
Nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg 1 × tägl. (Maraviroc 100 mg 2 × tägl.)	Maraviroc AUC_{12}: ↓ 0,55 Maraviroc C_{max}: ↓ 0,49 Die Konzentration von Efavirenz wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	Bei gleichzeitiger Gabe mit Efavirenz ohne einen Proteaseinhibitor oder andere starke CYP3A4-Inhibitoren muss die Dosis von CELSENTRI auf 2 × täglich 600 mg erhöht werden. Zur gleichzeitigen Gabe mit Efavirenz mit einem Proteaseinhibitor siehe die Empfehlungen weiter unten.
Etravirin 200 mg 2 × tägl. (Maraviroc 300 mg 2 × tägl.)	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 ist nur zur Anwendung mit geboosterten Proteaseinhibitoren zugelassen. Zur gleichzeitigen Gabe mit Etravirin mit einem Proteaseinhibitor siehe unten.
Nevirapin 200 mg 2 × tägl. (Maraviroc 300 mg Einmalgabe)	Maraviroc AUC_{12}: ↔ Verglichen mit historischen Kontrollwerten Maraviroc C_{max}: ↑ Verglichen mit historischen Kontrollwerten Die Konzentration von Nevirapin wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	Der Vergleich mit historischen Kontrollwerten lässt vermuten, dass 2 × täglich CELSENTRI 300 mg und Nevirapin ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden können.

Fortsetzung Tabelle 2 auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 2

Wirkstoffe nach Therapiegebiet geordnet (CELSENTRI-Dosis in der Studie)	Auswirkungen auf den Plasmaspiegel Geometrisches Mittel der Veränderung, wenn keine andere Angabe	Dosierungsempfehlungen für Erwachsene bei gleichzeitiger Gabe
ANTIINFEKTIVA		
Proteaseinhibitoren (PIs)		
Atazanavir 400 mg 1 × tägl. (Maraviroc 300 mg 2 × tägl.)	Maraviroc AUC_{12}: ↑ 3,57 Maraviroc C_{max}: ↑ 2,09 Die Konzentration von Atazanavir wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	Bei gleichzeitiger Gabe mit einem Proteaseinhibitor (außer Tipranavir/Ritonavir: hier beträgt die CELSENTRI-Dosis 300 mg 2 × tägl.) muss die Dosis von CELSENTRI auf 2 × täglich 150 mg verringert werden.
Atazanavir/Ritonavir 300 mg/100 mg 1 × tägl. (Maraviroc 300 mg 2 × tägl.)	Maraviroc AUC_{12}: ↑ 4,88 Maraviroc C_{max}: ↑ 2,67 Die Konzentration von Atazanavir/Ritonavir wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	
Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg 2 × tägl. (Maraviroc 300 mg 2 × tägl.)	Maraviroc AUC_{12}: ↑ 3,95 Maraviroc C_{max}: ↑ 1,97 Die Konzentration von Lopinavir/Ritonavir wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	
Saquinavir/Ritonavir 1000 mg/100 mg 2 × tägl. (Maraviroc 100 mg 2 × tägl.)	Maraviroc AUC_{12}: ↑ 9,77 Maraviroc C_{max}: ↑ 4,78 Die Konzentration von Saquinavir/Ritonavir wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	
Darunavir/Ritonavir 600 mg/100 mg 2 × tägl. (Maraviroc 150 mg 2 × tägl.)	Maraviroc AUC_{12}: ↑ 4,05 Maraviroc C_{max}: ↑ 2,29 Die Konzentrationen von Darunavir und Ritonavir entsprachen historischen Werten.	
Nelfinavir	Zur gleichzeitigen Gabe mit Nelfinavir liegen nur begrenzte Daten vor. Nelfinavir ist ein starker CYP3A4-Inhibitor, durch den man eine Erhöhung der Konzentration von Maraviroc erwarten kann.	
Indinavir	Zur gleichzeitigen Gabe mit Indinavir liegen nur begrenzte Daten vor. Indinavir ist ein starker CYP3A4-Inhibitor. Populationspharmakokinetische Analysen in Phase-III-Studien lassen vermuten, dass bei gleichzeitiger Gabe mit Indinavir eine Dosisverringerung von Maraviroc notwendig wird, um die gewünschte Maraviroc-Konzentration zu erhalten.	
Tipranavir/Ritonavir 500 mg/200 mg 2 × tägl. (Maraviroc 150 mg 2 × tägl.)	Maraviroc AUC_{12}: ↔ 1,02 Maraviroc C_{max}: ↔ 0,86 Die Konzentrationen von Tipranavir und Ritonavir entsprachen historischen Werten.	
Fosamprenavir/Ritonavir 700 mg/100 mg 2 × tägl. (Maraviroc 300 mg 2 × tägl.)	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	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Die beobachtete signifikante Abnahme der C_{min}-Werte von Amprenavir kann bei Patienten zu einem virologischen Versagen führen.

Fortsetzung Tabelle 2 auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 2

Wirkstoffe nach Therapiegebiet geordnet (CELSENTRI-Dosis in der Studie)	Auswirkungen auf den Plasmaspiegel Geometrisches Mittel der Veränderung, wenn keine andere Angabe	Dosierungsempfehlungen für Erwachsene bei gleichzeitiger Gabe
NNRTI + Proteaseinhibitoren		
Efavirenz 600 mg 1 × tägl. + Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg 2 × tägl. (Maraviroc 300 mg 2 × tägl.)	Maraviroc AUC_{12}: ↑ 2,53 Maraviroc C_{max}: ↑ 1,25 Die Konzentration von Efavirenz, Lopinavir/Ritonavir wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	Bei gleichzeitiger Gabe zusammen mit Efavirenz und einem Proteaseinhibitor muss die Dosierung von CELSENTRI auf 2 × täglich 150 mg verringert werden (außer Tipranavir/Ritonavir: hier beträgt die Dosis 2 × täglich 600 mg). Die gleichzeitige Anwendung von CELSENTRI mit Fosamprenavir/Ritonavir wird nicht empfohlen.
Efavirenz 600 mg 1 × tägl. + Saquinavir/Ritonavir 1000 mg/100 mg 2 × tägl. (Maraviroc 100 mg 2 × tägl.)	Maraviroc AUC_{12}: ↑ 5,00 Maraviroc C_{max}: ↑ 2,26 Die Konzentration von Efavirenz, Saquinavir/Ritonavir wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	
Efavirenz und Atazanavir/Ritonavir oder Darunavir/Ritonavir	Nicht untersucht. Aufgrund der inhibitorischen Wirkung von Atazanavir/Ritonavir oder Darunavir/Ritonavir ohne Efavirenz wird eine erhöhte Exposition erwartet.	
Etravirin und Darunavir/Ritonavir (Maraviroc 150 mg 2 × tägl.)	Maraviroc AUC_{12}: ↑ 3,10 Maraviroc C_{max}: ↑ 1,77 Etravirin AUC_{12}: ↔ 1,00 Etravirin C_{max}: ↔ 1,08 Etravirin C_{12}: ↓ 0,81 Darunavir AUC_{12}: ↓ 0,86 Darunavir C_{max}: ↔ 0,96 Darunavir C_{12}: ↓ 0,77 Ritonavir AUC_{12}: ↔ 0,93 Ritonavir C_{max}: ↔ 1,02 Ritonavir C_{12}: ↓ 0,74	Bei gleichzeitiger Gabe zusammen mit Etravirin und einem Proteaseinhibitor muss die Dosierung von CELSENTRI auf 2 × täglich 150 mg verringert werden. Die gleichzeitige Anwendung von CELSENTRI mit Fosamprenavir/Ritonavir wird nicht empfohlen.
Etravirin und Lopinavir/Ritonavir, Saquinavir/Ritonavir oder Atazanavir/Ritonavir	Nicht untersucht. Aufgrund der inhibitorischen Wirkung von Lopinavir/Ritonavir, Saquinavir/Ritonavir oder Atazanavir/Ritonavir ohne Efavirenz wird eine erhöhte Exposition erwartet.	
ANTIBIOTIKA		
Sulfamethoxazol/Trimethoprim 800 mg/160 mg 2 × tägl. (Maraviroc 300 mg 2 × tägl.)	Maraviroc AUC_{12}: ↔ 1,11 Maraviroc C_{max}: ↔ 1,19 Die Konzentration von Sulfamethoxazol/Trimethoprim wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	2 × täglich CELSENTRI 300 mg und Sulfamethoxazol/Trimethoprim können ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.
Rifampicin 600 mg 1 × tägl. (Maraviroc 100 mg 2 × tägl.)	Maraviroc AUC: ↓ 0,37 Maraviroc C_{max}: ↓ 0,34 Die Konzentration von Rifampicin wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	Bei gleichzeitiger Gabe mit Rifampicin und ohne einen CYP3A4-Inhibitor muss die Dosis von CELSENTRI auf 2 × täglich 600 mg erhöht werden. Bei HIV-Patienten wurde diese Dosisanpassung nicht untersucht. Siehe auch Abschnitt 4.4.
Rifampicin und Efavirenz	Eine Kombination mit zwei Induktoren wurde nicht untersucht. Hier besteht möglicherweise das Risiko für suboptimale Konzentrationen mit der Gefahr eines Verlustes der antiviralen Wirkung und der Entwicklung von Resistenzen.	Die gleichzeitige Gabe von CELSENTRI mit Rifampicin und Efavirenz wird nicht empfohlen.
Rifabutin und Proteaseinhibitoren	Nicht untersucht. Rifabutin wird als schwächerer Induktor als Rifampicin angesehen. Wenn Rifabutin mit Proteaseinhibitoren kombiniert wird, die starke CYP3A4-Inhibitoren sind, wird in der Summe ein inhibierender Effekt auf Maraviroc erwartet.	Bei gleichzeitiger Gabe zusammen mit Rifabutin und Proteaseinhibitoren muss die Dosierung von CELSENTRI auf 2 × täglich 150 mg verringert werden (außer Tipranavir/Ritonavir: hier beträgt die Dosis 2 × täglich 300 mg). Siehe auch Abschnitt 4.4. Die gleichzeitige Anwendung von CELSENTRI mit Fosamprenavir/Ritonavir wird nicht empfohlen.
Clarithromycin Telithromycin	Nicht untersucht, aber beide sind starke CYP3A4-Inhibitoren, sodass eine Erhöhung der Maraviroc-Konzentration erwartet werden kann.	Bei gleichzeitiger Gabe zusammen mit Clarithromycin und Telithromycin muss die Dosierung von CELSENTRI auf 2 × täglich 150 mg verringert werden.

Fortsetzung Tabelle 2 auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 2

Wirkstoffe nach Therapiegebiet geordnet (CELSENTRI-Dosis in der Studie)	Auswirkungen auf den Plasmaspiegel Geometrisches Mittel der Veränderung, wenn keine andere Angabe	Dosierungsempfehlungen für Erwachsene bei gleichzeitiger Gabe
ANTIKONVULSIVA		
Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin	Nicht untersucht, aber sie sind starke CYP3A4-Induktoren, sodass eine Verringerung der Maraviroc-Konzentration erwartet werden kann.	Bei gleichzeitiger Gabe zusammen mit Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin ohne einen starken CYP3A4-Inhibitor muss die Dosierung von CELSENTRI auf 2 × täglich 600 mg erhöht werden.
ANTIMYKOTIKA		
Ketoconazol 400 mg 1 × tägl. (Maraviroc 100 mg 2 × tägl.)	Maraviroc AUC_{τ}: ↑ 5,00 Maraviroc C_{max}: ↑ 3,38 Die Konzentration von Ketoconazol wurde nicht untersucht. Es werden keine Auswirkungen erwartet.	Bei gleichzeitiger Gabe zusammen mit Ketoconazol muss die Dosierung von CELSENTRI auf 2 × täglich 150 mg verringert werden.
Itraconazol	Nicht untersucht, aber Itraconazol ist ein starker CYP3A4-Inhibitor, sodass eine Erhöhung der Maraviroc-Exposition erwartet werden kann.	Bei gleichzeitiger Gabe zusammen mit Itraconazol muss die Dosierung von CELSENTRI auf 2 × täglich 150 mg verringert werden.
Fluconazol	Fluconazol wird als mäßiger CYP3A4-Inhibitor eingestuft. Populationspharmakokinetische Analysen lassen vermuten, dass keine Dosisanpassung von Maraviroc notwendig ist.	In Kombination mit Fluconazol muss CELSENTRI 2 × täglich 300 mg mit Vorsicht angewendet werden.
ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL		
Anti-HBV		
Pegyliertes Interferon	Pegyliertes Interferon wurde nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen erwartet.	2 x täglich CELSENTRI 300 mg und pegyliertes Interferon kann ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.
Anti-HCV		
Ribavirin	Ribavirin wurde nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen erwartet.	2 x täglich CELSENTRI 300 mg und Ribavirin kann ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.
MEDIKAMENTENMISSBRAUCH		
Methadon	Nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen erwartet.	2 × täglich CELSENTRI 300 mg und Methadon kann ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.
Buprenorphin	Nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen erwartet.	2 × täglich CELSENTRI 300 mg und Buprenorphin kann ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.
LIPIDSENKER		
Statine	Nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen erwartet.	2 × täglich CELSENTRI 300 mg und Statine können ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.
ANTIARRHYTHMIKA		
Digoxin 0,25 mg Einzeldosis (Maraviroc 300 mg 2 × tägl.)	Digoxin AUC_t: ↔ 1,00 Digoxin C_{max}: ↔ 1,04 Die Konzentration von Maraviroc wurde nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen erwartet.	2 × täglich CELSENTRI 300 mg und Digoxin können ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden. Der Einfluss von Maraviroc auf Digoxin in einer Dosis von 2 x täglich 600 mg wurde nicht untersucht.
ORALE KONTRAZEPTIVA		
Ethinylestradiol 30 mcg 1 × tägl. (Maraviroc 100 mg 2 × tägl.)	Ethinylestradiol AUC_t: ↔ 1,00 Ethinylestradiol C_{max}: ↔ 0,99 Die Konzentration von Maraviroc wurde nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen erwartet.	2 × täglich CELSENTRI 300 mg und Ethinylestradiol kann ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.
Levonorgestrel 150 mcg 1 × tägl. (Maraviroc 100 mg 2 × tägl.)	Levonorgestrel AUC_{12}: ↔ 0,98 Levonorgestrel C_{max}: ↔ 1,01 Die Konzentration von Maraviroc wurde nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen erwartet.	2 × täglich CELSENTRI 300 mg und Levonorgestrel kann ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.

Fortsetzung Tabelle 2 auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle 2

Wirkstoffe nach Therapiegebiet geordnet (CELSENTRI-Dosis in der Studie)	Auswirkungen auf den Plasmaspiegel Geometrisches Mittel der Veränderung, wenn keine andere Angabe	Dosierungsempfehlungen für Erwachsene bei gleichzeitiger Gabe
SEDATIVA		
Benzodiazepine		
Midazolam 7,5 mg Einmalgabe (Maraviroc 300 mg 2 × tägl.)	Midazolam AUC: ↔ 1,18 Midazolam C_{max}: ↔ 1,21 Die Konzentration von Maraviroc wurde nicht untersucht. Es werden keine Wechselwirkungen erwartet.	2 × täglich CELSENTRI 300 mg und Midazolam kann ohne Dosisanpassung zusammen gegeben werden.
PHYTOPHARMAKA		
Johanniskraut (Hypericum perforatum)	Bei gleichzeitiger Gabe von Maraviroc und Johanniskraut wird ein deutlicher Abfall der Maraviroc-Konzentration erwartet. Dies führt zu suboptimalen Konzentrationen von Maraviroc, was zu einem Verlust der antiviralen Wirksamkeit und einer möglichen Resistenzbildung führen kann.	Die gleichzeitige Anwendung von Maraviroc und Johanniskraut oder Produkten, die Johanniskraut enthalten, wird nicht empfohlen.

[a] Für Dosierungsempfehlungen von Maraviroc bei Kindern, die gleichzeitig eine antiretrovirale Therapie und andere Arzneimittel erhalten, siehe Tabelle 1.

Laborwertveränderungen sind nicht bezogen auf die Dauer der Exposition.

Siehe Tabelle 3

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

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

Durch orthostatische Hypotonie verursachte Fälle von Synkopen wurden berichtet.

Laborwertveränderungen

Tabelle 4 auf Seite 9 zeigt die Laborwertveränderungen Grad 3 bis 4 nach ACTG-Kriterien mit einer Häufigkeit von ≥ 1 %, basierend auf den maximalen Veränderungen der Laborwerte unabhängig vom Ausgangswert.

Die MOTIVATE-Studien wurden über 96 Wochen hinaus verlängert, mit einer anschließenden Beobachtungsphase, die auf 5 Jahre ausgedehnt wurde, um die langfristige Sicherheit von Maraviroc zu beurteilen. Die

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

Organsystem	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie, ösophageale Candidiasis	Gelegentlich
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	Gallengangkrebs, diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Hodgkin-Lymphom, Knochenmetastasen, Lebermetastasen, Peritonealmetastasen, Nasopharynxkarzinom, Ösophaguskarzinom	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	Häufig
	Panzytopenie, Granulozytopenie	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Depressionen, Schlaflosigkeit	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Krämpfe und Anfallsleiden	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Angina pectoris	Selten
Gefäßerkrankungen	Orthostatische Hypotonie (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, Blähungen, Übelkeit	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhung der Alanin-Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase	Häufig
	Hyperbilirubinämie, Erhöhung der Gammaglutamyltransferase	Gelegentlich
	Toxische Hepatitis, Leberversagen, Leberzirrhose, Erhöhung der alkalischen Phosphatase	Selten
	Leberversagen mit Kennzeichen für eine Allergie	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Exanthem	Häufig
	Stevens-Johnson-Syndrom/ Toxische Epidermale Nekrolyse	Selten/ nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myositis, Erhöhung der Kreatinphosphokinase	Gelegentlich
	Muskelatrophie	Selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nierenversagen, Proteinurie	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Häufig

für die Langzeitsicherheit relevanten Endpunkte (LTS/SE) umfassten Tod, AIDS-definierende Ereignisse, Leberversagen, Myokardinfarkt/Myokardischämie, Malignome, Rhabdomyolyse und andere schwerwiegende Infektionen. Die Häufigkeit dieser Endpunkte entsprach bei Patienten, die in dieser Beobachtungsphase mit Maraviroc behandelt wurden, den Häufigkeiten, die zu früheren Zeitpunkten in diesen Studien beobachtet wurden.

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

Kinder und Jugendliche

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

Symptome

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

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

Behandlung

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

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

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

Laborparameter	Grenzwert	Maraviroc 300 mg zweimal täglich + OBT N = 421* (%)	Placebo + OBT N = 207* (%)
Leber- und Gallenerkrankungen			
Aspartat-Aminotransferase	> 5 × ULN	4,8	2,9
Alanin-Aminotransferase	> 5 × ULN	2,6	3,4
Gesamtbilirubin	> 5 × ULN	5,5	5,3
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Amylase	> 2 × ULN	5,7	5,8
Lipase	> 2 × ULN	4,9	6,3
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Absolute Neutrophilenzahl	< 750/mm³	4,3	1,9

ULN: Oberer Grenzwert des Normalbereiches
OBT: Optimierte Hintergrundtherapie
* Prozentangabe basierend auf der Gesamtzahl der Patienten, die für jeden Laborparameter untersucht wurden

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Antivirale Aktivität *in vitro*

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

Bei Anwendung zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln in Zellkulturen zeigte die Kombination von Maraviroc mit einer Reihe von nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern, nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern, Proteaseinhibitoren oder dem HIV-Fusionshemmer Enfuvirtid keinen antagonistischen Effekt.

Viraler Schutzmechanismus

Es gibt zwei virale Schutzmechanismen gegen Maraviroc: durch das Herausbilden von bereits bestehenden Viren, die CXCR4 als Entry-Co-Rezeptor nutzen können (CXCR4 nutzendes Virus), oder durch Selektion von Viren, die weiterhin ausschließlich wirkstoffgebundenes CCR5 nutzen (CCR5-tropes Virus).

In vitro

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

Phänotypische Resistenz

Die Konzentrations-Wirkungs-Kurven für die Maraviroc-resistenten Viren waren phänotypisch durch Kurven charakterisiert, die in Testsystemen mit seriellen Verdünnungen von Maraviroc keine 100 %-ige inhibitorische Wirkung erreichten (< 100 % maximale prozentuale Inhibition (MPI)). Herkömmliche Änderungen in den IC_{50}/IC_{90}-Konzentrationen waren keine sinnvollen Parameter, da sie sich trotz signifikant verminderter Empfindlichkeit gelegentlich als unverändert erwiesen.

Genotypische Resistenz

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

Kreuzresistenz in vitro

In Zellkulturen waren alle klinischen HIV-1-Isolate, die gegenüber NRTIs, NNRTIs, PIs und Enfuvirtid resistent waren, empfindlich gegen Maraviroc. Gegen Maraviroc resistente Viren, die sich *in vitro* bildeten, blieben empfindlich gegenüber dem Fusionshemmer Enfuvirtid und dem PI Saquinavir.

In vivo

Vorbehandelte erwachsene Patienten

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

Therapieversagen bei CXCR4 nutzenden Viren

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

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

Therapieversagen bei CCR5 nutzenden Viren

Phänotypische Resistenz

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

Genotypische Resistenz

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

Vorbehandelte Kinder und Jugendliche

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

Klinische Ergebnisse

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

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

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

Siehe Tabelle 5 auf Seite 11

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

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

Siehe Tabelle 6 auf Seite 11

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

Maraviroc 300 mg zweimal täglich + OBT war in allen untersuchten Patienten-Subgruppen wirksamer als Placebo + OBT (siehe Tabelle 7 auf Seite 12). Patienten mit einer sehr niedrigen $CD4^+$-Zellzahl als Ausgangswert (z. B. < 50 Zellen/µl) hatten einen geringeren Therapieerfolg. Diese Patienten-Subgruppe hatte zu einem hohen Anteil Hinweise für eine schlechte Prognose, wie z. B. ausgeprägte Resistenzen und eine hohe Viruslast zu Behandlungsbeginn. Gegenüber Placebo + OBT wies Maraviroc jedoch immer noch einen signifikanten Behandlungsvorteil auf (siehe Tabelle 7 auf Seite 12).

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

Studie A4001029 war eine exploratorische Studie bei Patienten mit dual/gemischtem oder CXCR4-tropem HIV-1. Sie hatte ein ähnliches Design wie die Studien MOTIVATE-1 und MOTIVATE-2. Im Vergleich zu Placebo wurde die Anwendung von Maraviroc bei diesen Patienten nicht mit einem signifikanten Abfall der HIV-1-RNA in Zusammenhang gebracht und es wurden keine negativen Auswirkungen auf die $CD4^+$-Zellzahl beobachtet.

Tabelle 5: Demografische Patientendaten und Ausgangswerte (gepoolte Studien MOTIVATE-1 und MOTIVATE-2)

Demografische Daten und Ausgangswerte	Maraviroc 300 mg zweimal täglich + OBT N = 426	Placebo + OBT N = 209
Alter (Jahre) Spanne (Jahre)	46,3 21 bis 73	45,7 29 bis 72
Männer	89,7 %	88,5 %
Ethnische Gruppe: Weiße/Schwarze/andere	85,2 %/12 %/2,8 %	85,2 %/12,4 %/2,4 %
Mittlerer Ausgangswert des HIV-1-RNA-Werts (log_{10} Kopien/ml)	4,85	4,86
Medianwert der anfänglichen $CD4^+$-Zellzahl (Zellen/mm^3) Spanne (Zellen/mm^3)	166,8 2,0 bis 820,0	171,3 1,0 bis 675,0
Viruslast bei Screening ≥ 100.000 Kopien/ml	179 (42,0 %)	84 (40,2 %)
Anfängliche $CD4^+$-Zellzahl unter 200 Zellen/mm^3	250 (58,7 %)	118 (56,5 %)
Anzahl (Prozentsatz) der Patienten mit genotypischem Empfindlichkeits-Score (GSS-Score[1]) 0 1 2 ≥ 3	 102 (23,9 %) 138 (32,4 %) 80 (18,8 %) 104 (24,4 %)	 51 (24,4 %) 53 (25,4 %) 41 (19,6 %) 59 (28,2 %)

[1]Basierend auf dem GeneSeq-Resistenztest

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

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

1 p-Werte < 0,0001

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

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

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

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

Die Sicherheit von Maraviroc in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln in Bezug auf die Leber wurde bei Hepatitis-C- und/oder Hepatitis-B-koinfizierten CCR5-tropen HIV-1-Patienten mit HIV-RNA < 50 Kopien/ml in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie untersucht. 70 Patienten (Child-Pugh-Klasse A, n = 64; Child-Pugh-Klasse B, n = 6) wurden in die Maraviroc-Gruppe und 67 Patienten (Child-Pugh-Klasse A, n = 59; Child-Pugh-Klasse B, n = 8) wurden in die Placebo-Gruppe randomisiert.

Das primäre Ziel war die Untersuchung der Häufigkeit der ALT-Laborwertveränderungen vom Grad 3 und 4 (> dem 5-fachen des oberen Grenzwerts des Normalbereichs (ULN), wenn der ALT-Ausgangswert ≤ ULN ist; oder > dem 3,5-fachen des Ausgangswerts, wenn der Ausgangswert der ALT > ULN ist) zu Woche 48. Ein Patient in jedem Behandlungsarm erreichte den primären Endpunkt zu Woche 48 (im Placebo-Arm in Woche 8 und im Maraviroc-Arm in Woche 36).

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

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

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

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

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

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

Tabelle 7: Subgruppenanalyse der Patienten, die nach 48 Wochen einen Wert unter 50 Kopien/ml erreichten (Gepoolte Studien MOTIVATE-1 und MOTIVATE-2)

Subgruppen	HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml	
	Maraviroc 300 mg zweimal täglich + OBT N = 426	Placebo + OBT N = 209
HIV-1-RNA-Wert bei Screening (Kopien/ml):		
< 100.000	58,4 %	26,0 %
≥ 100.000	34,7 %	9,5 %
$CD4^+$-Ausgangszellzahl (Zellen/µl):		
< 50	16,5 %	2,6 %
50 bis 100	36,4 %	12,0 %
101 bis 200	56,7 %	21,8 %
201 bis 350	57,8 %	21,0 %
≥ 350	72,9 %	38,5 %
Anzahl aktiver, antiretroviraler Arzneimittel in der OBT[1]:		
0	32,7 %	2,0 %
1	44,5 %	7,4 %
2	58,2 %	31,7 %
≥ 3	62 %	38,6 %

[1] Basierend auf dem genotypischen Empfindlichkeits-Score (GSS-Score)

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Bei Einnahme einer 300-mg-Tablette zusammen mit einem fettreichen Frühstück verringerten sich die C_{max} und die AUC von Maraviroc bei gesunden Probanden um 33 %. Bei Einnahme von 75 mg Maraviroc als Lösung zum Einnehmen zusammen mit einem fettreichen Frühstück verringerte sich die AUC von Maraviroc bei gesunden erwachsenen Probanden um 73 %. Studien mit den Tabletten zeigten, dass der Effekt der Nahrung mit höheren Dosen abnahm.

In den Studien bei Erwachsenen (Anwendung von Tabletten-Formulierungen) oder bei Kindern und Jugendlichen (Anwendung von Tabletten-Formulierungen und flüssigen Darreichungsformen zum Einnehmen) gab es keine Einschränkungen hinsichtlich der Nahrungszufuhr. Die Ergebnisse deuteten auf keine relevanten Bedenken hinsichtlich der Wirksamkeit oder Sicherheit im Zusammenhang mit der Einnahme im Nüchternzustand oder nach einer Mahlzeit. Daher können die Maraviroc Tabletten und die Lösung zum Einnehmen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter ab 2 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 10 kg in der empfohlenen Dosierung mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

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

Biotransformation

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

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

Elimination

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

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche:

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

Um die Dosierung zu vereinfachen und Dosierungsfehler zu verringern, wurden die auf der Körperoberfläche (m^2) basierenden Bänder auf körpergewichtbasierten (kg) Bänder umgestellt (siehe Abschnitt 4.2). Die Verwendung von körpergewichtbasierten Dosierungen führt bei vorbehandelten, HIV-1-infizierten Kindern und Jugendlichen zu ähnlichen Maraviroc-Expositionen wie bei vorbehandelten Erwachsenen, die die empfohlene Dosis mit Begleitmedikationen erhielten. Bei pädiatrischen Patienten im Alter < 2 Jahren wurde die Pharmakokinetik von Maraviroc nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

In einer Studie wurde die Pharmakokinetik nach einer Einzeldosis von 300 mg Maraviroc bei Personen mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CL_{cr} < 30 ml/min, n = 6) und bei terminaler Niereninsuffizienz mit der von

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

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

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

Leberfunktionsstörung

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

Ethnische Gruppe

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

Geschlecht

Es wurden keine relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik beobachtet.

Pharmakogenomik

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

In-vitro- und *In-vivo*-Studien haben gezeigt, dass Maraviroc bei supratherapeutischen Dosen das QT_c-Intervall verlängern kann. Hinweise auf Arrhythmien bestanden nicht.

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

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

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose
Wasserfreies Calciumhydrogenphosphat
Carboxymethylstärke-Natrium
Magnesiumstearat

Filmüberzug
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Macrogol (3350)
Talkum
Entölte Phospholipide aus Sojabohnen (Soja-Lecithin)
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

CELSENTRI 25 mg Filmtabletten

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

CELSENTRI 75 mg Filmtabletten

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

CELSENTRI 150 mg Filmtabletten

Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einem kindergesicherten Polypropylen-Verschluss und einem Hitzesiegel aus Aluminiumfolie/Polyethylen. Die Flaschen enthalten 60 Filmtabletten.

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

CELSENTRI 300 mg Filmtabletten

Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einem kindergesicherten Polypropylen-Verschluss und einem Hitzesiegel aus Aluminiumfolie/Polyethylen. Die Flaschen enthalten 60 Filmtabletten.

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

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

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

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

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

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2024/1

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

ViiV Healthcare GmbH
Prinzregentenplatz 9
81675 München
Tel.: 0800 4 52 96 22
E-Mail: viiv.med.info@viivhealthcare.com

13. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

Celsentri 150 mg Filmtabletten:
Blisterpackung mit 60 Filmtabletten

Celsentri 300 mg Filmtabletten:
Blisterpackung mit 60 Filmtabletten

A1A_YF275

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt