SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CELSENTRI 150 mg filmomhulde tabletten
CELSENTRI 300 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

CELSENTRI 150 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg maraviroc.
Hulpstoffen met bekend effect: elke filmomhulde tablet van 150 mg bevat 0,84 mg sojalecithine.

CELSENTRI 300 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg maraviroc.
Hulpstoffen met bekend effect: elke filmomhulde tablet van 300 mg bevat 1,68 mg sojalecithine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

CELSENTRI 150 mg filmomhulde tabletten

Blauwe, biconvexe, ovale filmomhulde tabletten, geschatte afmetingen 8,56 mm x 15,5 mm en gemerkt met “MVC 150”.

CELSENTRI 300 mg filmomhulde tabletten

Blauwe, biconvexe, ovale filmomhulde tabletten, geschatte afmetingen 10,5 mm x 19,0 mm en gemerkt met “MVC 300”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

CELSENTRI filmomhulde tabletten is, in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen, geïndiceerd voor eerder behandelde volwassenen, adolescenten en kinderen met een gewicht van ten minste 30 kg, die aantoonbaar geïnfecteerd zijn met alleen CCR5-troop hiv-1 (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden gestart door een arts die ervaring heeft met het behandelen van een hiv-infectie.

Dosering
Voordat CELSENTRI wordt ingenomen, dient te worden bevestigd dat alleen CCR5-troop hiv-1 aantoonbaar is (d.w.z. dat CXCR4 of duaal/gemengd troop virus niet is aangetoond) door gebruik te maken van een adequaat gevalideerde en gevoelige detectiemethode bij een vers afgenomen bloedmonster. Bij de klinische studies met CELSENTRI werd de Monogram Trofile bepaling gebruikt (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Het virale tropisme kan niet met zekerheid worden voorspeld uit de behandelings-geschiedenis en de bepaling van opgeslagen monsters.

Er zijn momenteel geen gegevens met betrekking tot het opnieuw gebruiken van CELSENTRI bij patiënten bij wie momenteel alleen CCR5-troop hiv-1 aantoonbaar is, maar die een voorgeschiedenis hebben van therapiefalen met CELSENTRI (of andere CCR5-antagonisten) bij een CXCR4- of duaal/gemengd troop virus. Er zijn geen gegevens met betrekking tot het overgaan van een geneesmiddel uit een andere antiretrovirale klasse op CELSENTRI bij virologisch onderdrukte patiënten. Alternatieve behandelopties dienen te worden overwogen.

Volwassenen
De aanbevolen dosis CELSENTRI is 150 mg (met een krachtige CYP3A-remmer met of zonder een krachtige CYP3A-inductor), 300 mg (zonder krachtige CYP3A-remmers of -inductoren) of 600 mg tweemaal daags (met een krachtige CYP3A-inductor zonder een krachtige CYP3A-remmer), afhankelijk van interacties met gelijktijdig toegediende antiretrovirale therapie en andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Kinderen en adolescenten met een gewicht van ten minste 30 kg
De aanbevolen dosis CELSENTRI moet worden gebaseerd op het lichaamsgewicht (kg) en mag de aanbevolen dosis voor volwassenen niet overschrijden. Indien een kind niet in staat is om op een betrouwbare wijze CELSENTRI tabletten in te slikken, moet de drank (20 mg per ml) worden voorgeschreven (zie de Samenvatting van de Productkenmerken van CELSENTRI drank).

De aanbevolen dosis CELSENTRI verschilt afhankelijk van de interacties met gelijktijdig toegediende antiretrovirale therapie en andere geneesmiddelen. Zie rubriek 4.5 voor de corresponderende dosering voor volwassenen.

Veel geneesmiddelen hebben vanwege geneesmiddeleninteracties intensieve effecten op de blootstelling aan maraviroc. Raadpleeg voordat op basis van het gewicht een beslissing over de CELSENTRI dosis wordt genomen alstublieft tabel 2 in rubriek 4.5 om zorgvuldig de corresponderende dosis voor volwassenen te kunnen bepalen. De corresponderende pediatrische dosis kan worden verkregen uit de hieronder vermelde tabel 1. Raadpleeg een apotheker indien er nog steeds onduidelijkheid bestaat.

Tabel 1 Aanbevolen dosisregime bij adolescenten en kinderen (die ten minste 30 kg wegen) op basis van lichaamsgewicht

Volwassenen dosering*	**Gelijktijdig gebruikte medicatie**	**Dosis celsentri bij adolescenten en kinderen op basis van lichaamsgewicht**	
		30 tot minder dan 40 kg	**ten minste 40 kg**
150 mg tweemaal daags	celsentri met producten die krachtige CYP3A-remmers zijn (met of zonder een CYP3A-inductor)	100 mg tweemaal daags+	150 mg tweemaal daags
300 mg tweemaal daags	celsentri met producten die geen krachtige CYP3A-remmers of krachtige CYP3A-inductoren zijn	300 mg tweemaal daags	300 mg tweemaal daags
600 mg tweemaal daags	celsentri met producten die CYP3A inductoren zijn (zonder een krachtige CYP3A-remmer)	Er ontbreken gegevens om deze doses te onderbouwen; CELSENTRI wordt niet aanbevolen bij kinderen die gelijktijdig interacterende geneesmiddelen gebruiken waarvoor bij volwassenen een dosering van 600 mg tweemaal daags benodigd zou zijn.	

*Gebaseerd op geneesmiddeleninteracties (zie rubriek 4.5)
+ Deze dosis kan niet worden bereikt met CELSENTRI filmomhulde tabletten. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van CELSENTRI drank.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen
De ervaring bij patiënten > 65 jaar is beperkt (zie rubriek 5.2), daarom is bij deze populatie voorzichtigheid geboden met het gebruik van CELSENTRI.

Nierfunctiestoornissen
Bij volwassen patiënten met een creatinineklaring < 80 ml/min die tevens krachtige CYP3A4-remmers krijgen, moet het doseringsinterval van maraviroc worden aangepast naar 150 mg eenmaal daags (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Voorbeelden van middelen/regimes met een dergelijke krachtige CYP3A4-remmende werking zijn:

- met ritonavir gebooste proteaseremmers (behalve tipranavir/ritonavir)
- cobicistat
- itraconazol, voriconazol, claritromycine en telitromycine
- telaprevir en boceprevir.

Met het gebruik van CELSENTRI is voorzichtigheid geboden bij volwassen patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min) die krachtige CYP3A4-remmers krijgen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Er zijn geen gegevens beschikbaar om een specifieke dosis te kunnen aanbevelen bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis. Met het gebruik van CELSENTRI is daarom voorzichtigheid geboden bij deze patiëntengroep.

Leverfunctiestoornissen
Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over volwassen patiënten met een leverfunctiestoornis en er zijn geen gegevens beschikbaar om een specifieke dosis bij pediatrische patiënten te kunnen aanbevelen. Daarom is met CELSENTRI voorzichtigheid geboden bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten (kinderen met een gewicht van minder dan 30 kg)
CELSENTRI filmomhulde tabletten zijn niet geïndiceerd voor kinderen en adolescenten die minder dan 30 kg wegen. Raadpleeg de Samenvatting van Productkenmerken voor CELSENTRI drank voor het juiste gebruik bij kinderen vanaf 2 jaar en met een gewicht van 10 tot minder dan 30 kg. De veiligheid en werkzaamheid van CELSENTRI bij kinderen jonger dan 2 jaar of met een gewicht van minder dan 10 kg is niet vastgesteld (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.
CELSENTRI kan al dan niet met voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor pinda of soja of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leveraandoeningen

De veiligheid en werkzaamheid van maraviroc zijn niet specifiek bestudeerd bij patiënten met significante onderliggende leveraandoeningen.

Er zijn met maraviroc geassocieerde gevallen van levertoxiciteit en leverfalen met allergische kenmerken gemeld. Daarnaast werd een toename van bijwerkingen in de lever waargenomen met maraviroc tijdens studies bij reeds eerder behandelde met hiv geïnfecteerde patiënten, hoewel er geen algemene toename was van graad 3/4 afwijkingen van de ACTG-leverfunctietest (zie rubriek 4.8). Lever- en galaandoeningen werden soms gemeld bij niet eerder behandelde patiënten en waren gelijkmatig verdeeld tussen de behandelingsgroepen (zie rubriek 4.8). Bij patiënten met een reeds bestaande leverfunctiestoornis, waaronder chronische actieve hepatitis, kan sprake zijn van een verhoogde frequentie van afwijkingen van de leverfunctie tijdens antiretrovirale combinatietherapie; zij dienen te worden gecontroleerd volgens de standaard medische praktijk.

Beëindiging van de behandeling met maraviroc moet ten sterkste worden overwogen bij elke patiënt met verschijnselen of symptomen van acute hepatitis, met name als er een verdenking is van geneesmiddelgerelateerde overgevoeligheid of bij een combinatie van verhoogde

levertransaminasen met huiduitslag of andere systemische symptomen die wijzen op een mogelijke overgevoeligheid (bijv. jeukende huiduitslag, eosinofilie of verhoogd IgE).

Gegevens bij patiënten met een hepatitis B- en/of hepatitis C-coïnfectie zijn beperkt (zie rubriek 5.1). Voorzichtigheid is geboden wanneer deze patiënten worden behandeld. In geval van gelijktijdige antivirale therapie voor hepatitis B en/of hepatitis C, zie de desbetreffende productinformatie voor deze geneesmiddelen.

Er is beperkte ervaring met patiënten met verminderde leverfunctie, daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van maraviroc bij deze populatie (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Ernstige huid- en overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties, waaronder ernstige en potentieel levensbedreigende bijwerkingen, zijn gemeld bij die patiënten die maraviroc innamen, in de meeste gevallen gelijktijdig met andere geneesmiddelen die met deze reacties in verband zijn gebracht. Deze reacties omvatten huiduitslag, koorts, en soms orgaandisfunctie en leverfalen. Stop onmiddellijk met maraviroc en andere verdachte middelen indien er klachten of symptomen van ernstige huid- of overgevoeligheidsreacties ontstaan. De klinische status en relevante bloedwaarden moeten worden gecontroleerd en een passende symptomatische behandeling dient te worden gestart.

Cardiovasculaire veiligheid

Er bestaan beperkte gegevens over het gebruik van maraviroc bij patiënten met een ernstige cardiovasculaire aandoening, daarom is bijzondere voorzichtigheid geboden wanneer deze patiënten met maraviroc worden behandeld. In de belangrijkste studies bij eerder behandelde patiënten kwamen gevallen van coronaire hartziekte vaker voor bij patiënten die behandeld werden met maraviroc dan bij patiënten behandeld met placebo (11 gedurende 609 patiëntjaren vs. 0 gedurende 111 follow-up patiëntjaren). Bij niet eerder behandelde patiënten kwamen zulke gevallen met een zelfde lage frequentie voor met maraviroc als met controle (efavirenz).

Orthostatische hypotensie

Wanneer maraviroc in studies met gezonde vrijwilligers werd toegediend in hogere doses dan de aanbevolen dosis, werden gevallen van symptomatische orthostatische hypotensie waargenomen met een grotere frequentie dan bij placebo. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van maraviroc aan patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat deze de bloeddruk verlagen. Voorzichtigheid is ook geboden bij het gebruik van maraviroc bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie en bij patiënten met risico op of een voorgeschiedenis van orthostatische hypotensie. Patiënten met cardiovasculaire comorbiditeit zouden als gevolg van orthostatische hypotensie een verhoogd risico op cardiovasculaire bijwerkingen kunnen hebben.

Nierfunctiestoornissen

Een verhoogd risico op orthostatische hypotensie kan voorkomen bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen die behandeld worden met krachtige CYP3A-remmers of gebooste proteaseremmers (PI's) en maraviroc. Dit risico wordt veroorzaakt door een mogelijke toename van de maximale concentraties maraviroc wanneer maraviroc gelijktijdig wordt toegediend met krachtige CYP3A-remmers of gebooste PI's bij deze patiënten.

Immunoreconstitutiesyndroom

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten met ernstige immunodeficiëntie kan op het moment dat met een antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ontstekingsreactie op asymptomatische of overgebleven opportunistische pathogenen ontstaan en deze kan ernstige klinische aandoeningen of verergering van de symptomen veroorzaken. Kenmerkend voor dergelijke reacties is dat ze zijn waargenomen binnen de eerste weken of maanden na aanvang van CART. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en pneumonie veroorzaakt door *Pneumocystis jiroveci* (voorheen bekend als *Pneumocystis carinii)*. Alle inflammatoire symptomen dienen te worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden gestart. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabeler en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Tropisme

Maraviroc dient alleen gebruikt te worden wanneer alleen CCR5-troop hiv-1 aantoonbaar is (d.w.z. dat CXCR4- of duaal/gemengd troop virus niet is aangetoond), zoals vastgesteld met een adequaat gevalideerde en gevoelige detectiemethode (zie rubrieken 4.1, 4.2 en 5.1). Bij de klinische studies met maraviroc werd gebruik gemaakt van de Monogram Trofile bepaling. Het virale tropisme kan niet worden voorspeld uit de behandelingsgeschiedenis of de bepaling van opgeslagen monsters.

In de loop der tijd treden bij hiv-1 patiënten veranderingen in het virale tropisme op. Het is daarom noodzakelijk om na een tropismetest snel te starten met de behandeling.

Achtergrondresistentie voor andere klassen van antiretrovirale geneesmiddelen is vergelijkbaar bij niet eerder als onderdeel van de aanwezige kleine viruspopulatie aangetoond CXCR4-troop virus, met die bij CCR5-troop virus is gevonden.

Maraviroc wordt niet aanbevolen voor gebruik bij niet eerder behandelde patiënten gebaseerd op de resultaten van een klinisch onderzoek in deze populatie (zie rubriek 5.1).

Aanpassen van de dosis

Artsen dienen te zorgen voor een geschikte aanpassing van de maraviroc-dosis wanneer maraviroc gelijktijdig met krachtige CYP3A4-remmers en/of -inductoren wordt toegediend, aangezien de concentraties en de therapeutische effecten van maraviroc kunnen worden beïnvloed (zie rubrieken 4.2 en 4.5). Zie ook de respectievelijke Samenvattingen van de Productkenmerken van de andere antiretrovirale geneesmiddelen die in de combinatie gebruikt worden.

Osteonecrose

Hoewel verondersteld wordt dat de etiologie door meerdere factoren (waaronder corticosteroïd-gebruik, alcoholconsumptie, ernstige immunosuppressie en hogere Body Mass Index) wordt bepaald, zijn in het bijzonder bij patiënten met gevorderd hiv en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART) gevallen van osteonecrose gerapporteerd. Patiënten moeten worden aangeraden om medisch advies te vragen indien zij last krijgen van gewrichtskwalen, gewrichtsstijfheid of moeite met bewegen.

Mogelijk effect op de immuniteit

CCR5-antagonisten kunnen mogelijk de immuunrespons op bepaalde infecties verminderen. Hiermee moet rekening worden gehouden wanneer infecties worden behandeld zoals actieve tuberculose en invasieve schimmelinfecties. De incidentie van aan aids gerelateerde infecties was gelijk tussen de maraviroc- en de placebo-armen in de belangrijkste studies.

Hulpstoffen

CELSENTRI bevat sojalecithine.
Als een patiënt overgevoelig is voor pinda's of soja mag CELSENTRI niet worden gebruikt.

CELSENTRI bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Maraviroc wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 CYP3A4 en CYP3A5. Gelijktijdige toediening van maraviroc met geneesmiddelen die CYP3A4 induceren, kan de maraviroc-concentraties verlagen en de therapeutische werking ervan verminderen. Gelijktijdige toediening van maraviroc met geneesmiddelen die CYP3A4 remmen, kan de plasmaconcentraties van maraviroc verhogen. Aanpassing van de dosis van maraviroc wordt aanbevolen wanneer maraviroc gelijktijdig wordt toegediend met krachtige CYP3A4-remmers en/of inductoren. Nadere gegevens over gelijktijdig toegediende geneesmiddelen zijn hieronder te vinden (zie tabel 2).

Maraviroc is een substraat voor de transporteiwitten P-glycoproteïne en OATP1B1, maar het effect van deze transporteiwitten op de blootstelling aan maraviroc is niet bekend.

Gebaseerd op de *in–vitro*- en klinische gegevens is het vermogen van maraviroc om de farmacokinetiek van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen te beïnvloeden, laag. *In-vitro*-onderzoeken hebben aangetoond dat maraviroc bij klinisch relevante concentraties noch OATP1B1 en MRP2, noch enige van de belangrijke P450-enzymen remt (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4). Maraviroc had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van midazolam, de orale anticonceptiva ethinylestradiol en levonorgestrel, of de 6β-hydroxycortisol/cortisol-ratio in urine, wat suggereert dat er *in vivo* geen remming of inductie van CYP3A4 plaatsvindt. Bij een hogere blootstelling aan maraviroc kan een potentiële remming van CYP2D6 niet worden uitgesloten.

De renale klaring bedraagt circa 23% van de totale klaring van maraviroc wanneer maraviroc wordt toegediend zonder CYP3A4-remmers. Uit *in–vitro*-onderzoeken bleek dat maraviroc geen remmend effect had op de belangrijkste renale opnametransporteiwitten bij klinisch relevante concentraties (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 en OCTN2). Bovendien bleek gelijktijdige toediening van maraviroc met tenofovir (substraat voor renale eliminatie) en cotrimoxazol (bevat trimethoprim, een remmer van renaal kationtransport) geen effect op de farmacokinetiek van maraviroc te hebben. Verder bleek bij gelijktijdige toediening van maraviroc met lamivudine/zidovudine geen effect van maraviroc op de farmacokinetiek van lamivudine (hoofdzakelijk renaal geklaard) of zidovudine (niet-P450 metabolisme en renale klaring). Maraviroc remt P-glycoproteïne *in vitro* (IC_{50} is 183 µM). Maraviroc beïnvloedt echter de farmacokinetiek van digoxine *in vivo* niet significant. Het kan niet worden uitgesloten dat maraviroc de blootstelling aan het P-glycoproteïnesubstraat dabigatranetexilaat kan verhogen.

Tabel 2. Interacties en doseringsaanbevelingen bij volwassenen[a] met andere geneesmiddelen

Geneesmiddel naar therapeutische groep (in studie gebruikte CELSENTRI dosis)	**Effecten op spiegels van het werkzame bestanddeel Geometrisch gemiddelde verschil indien niet anders aangegeven**	**Aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening bij volwassenen**
ANTI-INFECTIVA		
Antiretrovirale middelen		
Farmacokinetische versterkers		
Cobicistat	Interactie niet onderzocht. Cobicistat is een krachtige CYP3A4-remmer.	CELSENTRI dosis moet worden verlaagd naar 150 mg tweemaal daags indien het gelijktijdig wordt gebruikt met een regime dat cobicistat bevat.
Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptaseremmers (NRTI's)		
Lamivudine 150 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Lamivudine AUC_{12}: ↔ 1,13 Lamivudine C_{max}: ↔ 1,16 Maravirocconcentraties niet gemeten, er wordt geen effect verwacht.	Geen significante interactie gezien/verwacht. CELSENTRI 300 mg tweemaal daags en NRTI's kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.

Tenofovir 300 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC_{12}: ↔ 1,03 Maraviroc C_{max}: ↔ 1,03 Tenofovirconcentraties niet gemeten, er wordt geen effect verwacht.	
Zidovudine 300 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Zidovudine AUC_{12}: ↔ 0,98 Zidovudine C_{max}: ↔ 0,92 Maravirocconcentraties niet gemeten, er wordt geen effect verwacht.	
Integraseremmers		
Elvitegravir/ritonavir 150/100 mg QD (maraviroc 150 mg BID)	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)	Het gebruik van alleen elvitegravir is uitsluitend geïndiceerd in combinatie met bepaalde met ritonavir gebooste PI's. Het wordt niet per se aangenomen dat elvitegravir de blootstelling aan maraviroc in een klinisch relevante mate beïnvloedt; het waargenomen effect wordt toegeschreven aan ritonavir. Daarom moet de CELSENTRI dosis worden aangepast in overeenstemming met de aanbeveling voor gelijktijdige toediening met de respectievelijke PI/ritonavir-combinatie (zie 'Proteaseremmers').
Raltegravir 400 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	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	Geen klinisch significante interactie gezien. CELSENTRI 300 mg tweemaal daags en raltegravir kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Non-Nucleoside Reverse Transcriptaseremmers (NNRTI's)		
Efavirenz 600 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc AUC_{12}: ↓ 0,55 Maraviroc C_{max}: ↓ 0,49 Efavirenzconcentraties niet gemeten, er wordt geen effect verwacht.	CELSENTRI dosis dient te worden verhoogd tot 600 mg tweemaal daags indien gelijktijdig toegediend met efavirenz in afwezigheid van een krachtige CYP3A4-remmer. Zie de afzonderlijke aanbevelingen hieronder voor de combinatie met efavirenz + PI.
Etravirine 200 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC_{12}: ↓ 0,47 Maraviroc C_{max}: ↓ 0,40 Etravirine AUC_{12}: ↔ 1,06 Etravirine C_{max}: ↔ 1,05 Etravirine C_{12}: ↔ 1,08.	Etravirine is alleen goedgekeurd voor gebruik met gebooste proteaseremmers. Zie hieronder voor de combinatie met etravirine + PI.
Nevirapine 200 mg BID (eenmalige dosis maraviroc 300 mg)	Maraviroc AUC_{12}: ↔ vergeleken met historische controles Maraviroc C_{max}: ↑ vergeleken met historische controles Nevirapineconcentraties niet gemeten, er wordt geen effect verwacht.	Vergelijking met blootstelling bij historische controles wijst erop dat CELSENTRI 300 mg tweemaal daags en nevirapine gelijktijdig kunnen worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Proteaseremmers (PI's)		
Atazanavir 400 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC_{12} ↑ 3,57 Maraviroc C_{max}: ↑ 2,09 Atazanavirconcentraties niet gemeten, er wordt geen effect verwacht.	CELSENTRI dosis dient te worden verlaagd tot 150 mg tweemaal daags indien gelijktijdig toegediend met een PI; uitzondering is de combinatie met tipranavir/ritonavir waar de CELSENTRI dosis 300 mg BID dient te zijn.
Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC_{12} ↑ 4,88 Maraviroc C_{max}: ↑ 2,67 Atazanavir/ritonavirconcentraties niet gemeten, er wordt geen effect verwacht.	
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC_{12} ↑ 3,95 Maraviroc C_{max}: ↑ 1,97 Lopinavir/ritonavirconcentraties niet gemeten, er wordt geen effect verwacht.	

Saquinavir/ritonavir 1.000 mg/100 mg BID (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc AUC_{12} ↑ 9,77 Maraviroc C_{max}: ↑ 4,78 Saquinavir/ritonavirconcentraties niet gemeten, er wordt geen effect verwacht.	
Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg BID (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC_{12} ↑ 4,05 Maraviroc C_{max}: ↑ 2,29 Darunavir/ritonavirconcentraties kwamen overeen met historische gegevens.	
Nelfinavir	Over de gelijktijdige toediening met nelfinavir zijn beperkte gegevens beschikbaar. Nelfinavir is een krachtige CYP3A4-remmer en zou naar verwachting de maraviroccconcentraties verhogen.	
Indinavir	Over de gelijktijdige toediening met indinavir zijn beperkte gegevens beschikbaar. Indinavir is een krachtige CYP3A4-remmer. PK populatie-analyse in fase 3 studies wijst erop dat dosisverlaging van maraviroc bij gelijktijdige toediening met indinavir tot voldoende blootstelling aan maraviroc leidt.	
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg BID (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC_{12} ↔ 1,02 Maraviroc C_{max}: ↔ 0,86 Tipranavir/ritonavirconcentraties kwamen overeen met historische gegevens.	
Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	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	Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen. Waargenomen significante afnames van de amprenavir C_{min} kunnen resulteren in virologisch falen.
NNRTI + PI		
Efavirenz 600 mg QD + lopinavir/ritonavir 400mg/100 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc $AUC_{12:}$ ↑ 2,53 Maraviroc C_{max}: ↑ 1,25 Efavirenz, lopinavir/ritonavirconcentraties niet gemeten, geen effect verwacht.	CELSENTRI dosis dient te worden verlaagd tot 150 mg tweemaal daags indien gelijktijdig toegediend met efavirenz en een PI (behalve tipranavir/ritonavir waarvan de dosis 600 mg tweemaal daags dient te zijn). Gelijktijdig gebruik van CELSENTRI en fosamprenavir/ritonavir wordt niet aanbevolen.
Efavirenz 600 mg QD + saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg BID (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc $AUC_{12:}$ ↑ 5,00 Maraviroc C_{max}: ↑ 2,26 Efavirenz, saquinavir/ritonavirconcentraties niet gemeten, geen effect verwacht.	
Efavirenz en atazanavir/ritonavir of darunavir/ritonavir	Niet onderzocht. Gebaseerd op de mate van remming door atazanavir/ritonavir of darunavir/ritonavir in afwezigheid van efavirenz wordt een verhoogde blootstelling verwacht.	
Etravirine en darunavir/ritonavir (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc $AUC_{12:}$ ↑ 3,10 Maraviroc C_{max}: ↑ 1,77 Etravirine $AUC_{12:}$ ↔ 1,00 Etravirine C_{max}: ↔ 1,08 Etravirine 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	CELSENTRI dosis dient te worden verlaagd tot 150 mg tweemaal daags indien gelijktijdig toegediend met etravirine en een PI. Gelijktijdig gebruik van CELSENTRI en fosamprenavir/ritonavir wordt niet aanbevolen.
Etravirine en lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir of atazanavir/ritonavir	Niet onderzocht. Gebaseerd op de mate van remming door lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir of atazanavir/ritonavir in afwezigheid van etravirine wordt een verhoogde blootstelling verwacht.	
ANTIBIOTICA		

Sulfamethoxazol/ Trimethoprim 800 mg/160 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC_{12}: ↔ 1,11 Maraviroc C_{max}: ↔ 1,19 Sulfamethoxazol/trimethoprimconcentraties niet gemeten, geen effect verwacht.	CELSENTRI 300 mg tweemaal daags en sulfamethoxazol/ trimethoprim kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Rifampicine 600 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc AUC: ↓ 0,37 Maraviroc C_{max}: ↓ 0,34 Rifampicineconcentraties niet gemeten, geen effect verwacht.	CELSENTRI dosis dient te worden verhoogd tot 600 mg tweemaal daags indien gelijktijdig toegediend met rifampicine in afwezigheid van een krachtige CYP3A4-remmer. Deze dosisaanpassing is niet onderzocht bij hiv-patiënten. Zie ook rubriek 4.4.
Rifampicine + efavirenz	Combinatie met twee inductoren is niet onderzocht. Er bestaat een risico van suboptimale spiegels met een risico van verlies van de virologische respons en resistentieontwikkeling.	Het gelijktijdig gebruik van CELSENTRI en rifampicine + efavirenz wordt niet aanbevolen.
Rifabutine + PI	Niet onderzocht. Rifabutine wordt als een zwakkere inductor gezien dan rifampicine. Indien rifabutine wordt gecombineerd met proteaseremmers die krachtige CYP3A4-remmers zijn, wordt er een netto remmend effect verwacht op maraviroc.	CELSENTRI dosis dient te worden verlaagd tot 150 mg tweemaal daags indien gelijktijdig toegediend met rifabutine en een PI (behalve tiprinavir/ritonavir waarbij de dosis 300 mg tweemaal daags dient te zijn). Zie ook rubriek 4.4. Gelijktijdig gebruik van CELSENTRI en fosamprenavir/ritonavir wordt niet aanbevolen.
Claritromycine, Telitromycine	Niet onderzocht, maar zijn beide krachtige CYP3A4-remmers en zouden naar verwach-ting de maravirocconcentraties verhogen.	CELSENTRI dosis dient te worden verlaagd tot 150 mg tweemaal daags indien gelijktijdig toegediend met claritromycine en telitromycine.
ANTICONVULSIVA		
Carbamazepine, Fenobarbital, Fenytoïne	Niet onderzocht, maar deze middelen zijn krachtige CYP3A4-inductoren en zouden naar verwachting de maravirocconcentraties verlagen.	CELSENTRI dosis moet worden verhoogd tot 600 mg tweemaal daags indien gelijktijdig toegediend met carbamazepine, fenobarbital of fenytoïne in afwezigheid van een krachtige CYP3A4-remmer.
ANTISCHIMMELMIDDELEN		
Ketoconazol 400 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc AUC_{tau}: ↑ 5,00 Maraviroc C_{max}: ↑ 3,38 Ketoconazolconcentraties niet gemeten, er wordt geen effect verwacht.	CELSENTRI dosis dient te worden verlaagd tot 150 mg tweemaal daags indien gelijktijdig toegediend met ketoconazol.
Itraconazol	Niet onderzocht. Itraconazol is een krachtige CYP3A4-remmer en zou naar verwachting de blootstelling aan maraviroc verhogen.	CELSENTRI dosis dient te worden verlaagd naar 150 mg tweemaal daags indien gelijktijdig toegediend met itraconazol.
Fluconazol	Fluconazol wordt gezien als een gematigde CYP3A4-remmer. PK populatiestudies wijzen erop dat een dosisaanpassing van maraviroc niet vereist is.	Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van CELSENTRI 300 mg tweemaal daags indien het gelijktijdig wordt toegediend met fluconazol.
ANTIVIRALE MIDDELEN		
Anti-HBV		
Gepegyleerd interferon	Gepegyleerd interferon is niet onderzocht, er wordt geen interactie verwacht.	CELSENTRI 300 mg tweemaal daags en gepegyleerd interferon kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Anti-HCV		
Ribavirine	Ribavirine is niet onderzocht, er wordt geen interactie verwacht.	CELSENTRI 300 mg tweemaal daags en ribavirine kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
GENEESMIDDELMISBRUIK		

Methadon	Niet onderzocht, geen interacties verwacht.	CELSENTRI 300 mg tweemaal daags en methadon kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Buprenorfine	Niet onderzocht, geen interacties verwacht.	CELSENTRI 300 mg tweemaal daags en buprenorfine kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
LIPIDENVERLAGENDE MIDDELEN		
Statines	Niet onderzocht, geen interacties verwacht.	CELSENTRI 300 mg tweemaal daags en statines kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
ANTIARITMICA		
Digoxine 0,25 mg eenmalige dosis (maraviroc 300 mg BID)	Digoxine. $AUC_{t:}$ ↔ 1,00 Digoxine. C_{max}: ↔ 1,04 Maravirocconcentraties niet gemeten, geen interacties verwacht.	CELSENTRI 300 mg tweemaal daags en digoxine kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing. Het effect van maraviroc op digoxine bij een dosis van 600 mg tweemaal daags is niet onderzocht.
ORALE ANTICONCEPTIVA		
Ethinylestradiol 30 mcg QD (maraviroc 100 mg BID)	Ethinylestradiol. $AUC_{t:}$ ↔ 1,00 Ethinylestradiol. C_{max}: ↔ 0,99 Maravirocconcentraties niet gemeten, geen interacties verwacht.	CELSENTRI 300 mg tweemaal daags en ethinylestradiol kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
Levonorgestrel 150 mcg QD (maraviroc 100 mg BID)	Levonorgestrel. $AUC_{12:}$ ↔ 0,98 Levonorgestrel. C_{max}: ↔ 1,01 Maravirocconcentraties niet gemeten, geen interacties verwacht.	CELSENTRI 300 mg tweemaal daags en levonorgestrel kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
SEDATIVA		
Benzodiazepines		
Midazolam 7,5 mg eenmalige dosis (maraviroc 300 mg BID)	Midazolam. AUC: ↔ 1,18 Midazolam. C_{max}: ↔ 1,21 Maravirocconcentraties niet gemeten, geen interacties verwacht.	CELSENTRI 300 mg tweemaal daags en midazolam kunnen gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.
KRUIDENPRODUCTEN		
Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)	Naar verwachting zal de gelijktijdige toediening van maraviroc met sint-janskruid de maravirocconcentraties aanzienlijk verlagen; dit kan leiden tot suboptimale maravirocspiegels, verlies van de virologische respons en mogelijke resistentie tegen maraviroc.	Het gelijktijdige gebruik van maraviroc en sint-janskruid of producten die St. Janskruid bevatten, wordt niet aanbevolen.

[a] Zie tabel 1 voor pediatrische doseringsaanbevelingen voor maraviroc indien gecombineerd met antiretrovirale therapie en andere geneesmiddelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van maraviroc bij zwangere vrouwen. Het effect van maraviroc op zwangerschap bij de mens is niet bekend.
Studies bij dieren lieten reproductietoxiciteit zien bij hoge blootstellingen. De primaire farmacologische activiteit (CCR5-receptoraffiniteit) was beperkt in de onderzochte diersoorten (zie rubriek 5.3). Maraviroc dient tijdens de zwangerschap alleen te worden gebruikt wanneer het verwachte voordeel het potentiële risico voor de foetus rechtvaardigt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of maraviroc in menselijke moedermelk wordt uitgescheiden. Beschikbare toxicologische gegevens bij dieren lieten extensieve uitscheiding van maraviroc in dierlijke moedermelk zien. De primaire farmacologische activiteit (CCR5-receptoraffiniteit) was beperkt in de onderzochte diersoorten (zie rubriek 5.3). Een risico voor de pasgeborene/zuigeling kan niet worden uitgesloten.
Het wordt geadviseerd dat vrouwen **met hiv** hun baby's geen borstvoeding geven om overdracht van hiv te voorkomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van maraviroc op de vruchtbaarheid bij de mens. Bij ratten waren er geen bijwerkingen op de mannelijke of de vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Maraviroc kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat duizeligheid is gemeld tijdens de behandeling met maraviroc. Met de klinische status van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van maraviroc moet rekening worden gehouden bij het beoordelen van de vaardigheid om een auto of een fiets te besturen of het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Volwassenen
De beoordeling van behandelingsgerelateerde bijwerkingen is gebaseerd op gepoolde gegevens uit twee fase 2b/3-studies bij eerder behandelde volwassen patiënten (MOTIVATE 1 en MOTIVATE 2) en één studie bij niet eerder behandelde volwassen patiënten (MERIT) geïnfecteerd met CCR5-troop hiv-1 (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

De meest frequent gemelde bijwerkingen die optraden in de fase 2b/3-studies waren misselijkheid, diarree, vermoeidheid en hoofdpijn. Deze bijwerkingen traden vaak op (≥ 1/100 tot < 1/10).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen zijn onderverdeeld naar systeem/orgaanklasse (SOC) en frequentie. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 tot < 1/10), soms (≥1/1.000 tot <1/100), zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000), of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Voor de bijwerkingen en de laboratoriumafwijkingen die hieronder staan vermeld, zijn geen correcties voor de blootstelling toegepast.

Tabel 3: Bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken of postmarketing

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Pneumonie, oesofageale candidiasis	soms
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Galwegkanker, diffuus grootcellig B-cel lymfoom, ziekte van Hodgkin, uitzaaiingen naar het bot, uitzaaiingen naar de lever, uitzaaiingen naar buikvlies, nasofaryngeale kanker, slokdarmcarcinoom	zelden
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Anemie	vaak
	Pancytopenie, granulocytopenie	zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexie	vaak
Psychische stoornissen	Depressie, slapeloosheid	vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Epileptische aanvallen en epileptische stoornissen	soms
Hartaandoeningen	Angina pectoris	zelden
Bloedvataandoeningen	Houdingsafhankelijke hypotensie (zie rubriek 4.4)	soms
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn, flatulentie, nausea	vaak
Lever- en galaandoeningen*	Verhoogde alanine-aminotransferase, verhoogde aspartaat-aminotransferase	vaak
	Hyperbilirubinemie, verhoogde gammaglutamyltransferase	soms
	Toxische hepatitis, leverfalen, levercirrose, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed	zelden
	Leverfalen met allergische kenmerken	zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen*	Huiduitslag	vaak
	Stevens-Johnson syndroom/toxische epidermale necrolyse	zelden/ niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Myositis, verhoogde creatinefosfokinase in het bloed	soms
	Spieratrofie	zelden
Nier- en urinewegaandoeningen	Nierfalen, proteïnurie	soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie	vaak

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

Overgevoeligheidsreacties van het vertraagde type, die meestal binnen 2-6 weken na de start van de therapie optreden en onder andere bestaan uit rash, koorts, eosinofilie en leverreacties, zijn gemeld (zie ook rubriek 4.4). Huid- en leverreacties kunnen op zichzelf staan of in combinatie optreden.

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten met ernstige immunodeficiëntie kan op het moment dat met antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt begonnen, een inflammatoire reactie op asymptomatische of overgebleven opportunistische infecties ontstaan. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabeler en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Gevallen van osteonecrose zijn gemeld, in het bijzonder bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, gevorderde hiv of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). De frequentie hiervan is niet bekend (zie rubriek 4.4).

Gevallen van flauwvallen als gevolg van orthostatische hypotensie zijn gemeld.

Laboratoriumafwijkingen

Tabel 4 toont een incidentie van ≥ 1% van graad 3-4 afwijkingen (ACTG Criteria) op basis van de maximale verandering in laboratoriumtestwaarden zonder rekening te houden met de uitgangswaarden.

Tabel 4: Incidentie ≥ 1% van graad 3-4 afwijkingen (ACTG Criteria) op basis van de maximale verandering in laboratoriumtestwaarden zonder rekening te houden met de uitgangswaarden MOTIVATE 1- en MOTIVATE 2-studies (gepoolde analyse, tot 48 weken)

Laboratoriumparameter	Grenswaarde	Maraviroc 300 mg tweemaal daags + OBT N =421* (%)	Placebo + OBT N =207* (%)
Lever- en galaandoeningen			
Aspartaat-aminotransferase	>5,0x ULN	4,8	2,9
Alanine-aminotransferase	>5,0x ULN	2,6	3,4
Totale bilirubine	>5,0x ULN	5,5	5,3
Maagdarmstelselaandoeningen			
Amylase	>2,0x ULN	5,7	5,8
Lipase	>2,0x ULN	4,9	6,3
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Absolute neutrofielentelling	<750/mm^3	4,3	1,9

ULN: bovengrens van de normaalwaarde (Upper Limit of Normal)
OBT: geoptimaliseerde achtergrondtherapie (Optimised Background Therapy)

* Percentages gebaseerd op totaal aantal beoordeelde patiënten voor elke laboratoriumparameter

De MOTIVATE-studies werden na week 96 uitgebreid met een tot 5 jaar verlengde observationele fase om de langetermijnveiligheid van maraviroc vast te stellen. De langetermijnveiligheid en geselecteerde eindpunten ('Long-Term Safety/Selected Endpoints (LTS/SE)') omvatten overlijden, door aids gedefinieerde aandoeningen, leverfalen, myocardinfarct/cardiale ischemie, maligniteiten, rabdomyolyse en andere ernstige infecties tijdens behandeling met maraviroc. De incidentie van deze geselecteerde eindpunten bij personen, die in deze observationele fase maraviroc kregen, was consistent met de incidentie die op eerdere tijdstippen in de studies werd gezien.

Bij niet eerder behandelde patiënten was de incidentie van graad 3 en 4 laboratoriumafwijkingen met ACTG-criteria gelijk in de maraviroc- en in de efavirenz-behandelingsgroepen.

Pediatrische patiënten

Het bijwerkingenprofiel bij pediatrische patiënten is gebaseerd op Week 48 veiligheidsgegevens uit onderzoek A4001031 waarin 103 met hiv-1 geïnfecteerde, eerder behandelde patiënten in de leeftijd van 2 tot <18 jaar tweemaal daags maraviroc kregen met geoptimaliseerde achtergrondtherapie (optimised background therapy, OBT). Over het geheel genomen was het veiligheidsprofiel bij pediatrische patiënten gelijk waargenomen in klinische onderzoeken bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

De hoogste in klinische studies toegediende dosis bedroeg 1.200 mg. De dosisbeperkende bijwerking was orthostatische hypotensie.

Verlenging van het QT-interval werd waargenomen bij honden en apen bij plasmaconcentraties van 6 respectievelijk 12 maal de verwachte waarde bij mensen bij de maximale aanbevolen dosis van 300 mg tweemaal daags. In de klinische fase 3-studies waarbij gebruik werd gemaakt van de aanbevolen dosis maraviroc of in een specifieke farmacokinetische studie waarin de mogelijke verlenging van het QT-interval door maraviroc is geëvalueerd, werd echter geen klinisch significante QT-verlenging ten opzichte van placebo + OBT waargenomen.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum tegen een overdosis maraviroc. De behandeling van een overdosis bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder het plaatsen van de patiënt in liggende houding, een zorgvuldige beoordeling van de vitale functies, bloeddruk en ECG van de patiënt.

Indien van toepassing, dient de eliminatie van niet geabsorbeerde actieve maraviroc te worden bereikt door middel van braken of maagspoeling. Toediening van geactiveerde kool kan eveneens gebruikt worden om bij te dragen aan het verwijderen van het niet geabsorbeerde werkzame bestanddeel. Aangezien maraviroc matige eiwitbinding vertoont, kan dialyse gunstig zijn voor het verwijderen van dit geneesmiddel. Verdere behandeling dient, indien mogelijk, te worden uitgevoerd zoals aanbevolen door het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, overige antivirale middelen, ATC-code: J05AX09.

Werkingsmechanisme

Maraviroc behoort tot de therapeutische klasse die CCR5-antagonisten wordt genoemd. Maraviroc bindt selectief aan de menselijke chemokine-receptor CCR5 en voorkomt dat CCR5-troop hiv-1 cellen binnendringt.

Antivirale activiteit *in vitro*

Maraviroc is *in vitro* niet actief tegen virussen die gebruik maken van CXCR4 als hun coreceptor voor het binnendringen van de cel (duaal-trope of CXCR4-trope virussen, hieronder gezamenlijk 'CXCR4-gebruikend' virus genoemd). De voor serum aangepaste EC90-waarde bedroeg bij 43 hoofdzakelijk hiv-1 klinische isolaten 0,57 (0,06 – 10,7) ng/ml zonder significante veranderingen tussen de verschillende geteste subtypen. De antivirale activiteit van maraviroc tegen hiv-2 is niet beoordeeld. Zie voor de details de rubriek farmacologie van het Europees openbaar beoordelingsrapport (EPAR) voor CELSENTRI op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).

Bij gebruik met andere antiretrovirale geneesmiddelen in celculturen, was de combinatie van maraviroc niet antagonistisch met een reeks NRTI's, NNRTI's, PI's of de hiv-fusieremmer enfuvirtide.

Virologische onttrekking

Virologische onttrekking aan maraviroc kan op 2 manieren plaatsvinden: het opkomen van een reeds bestaand virus dat de CXCR4 co-receptor kan gebruiken voor het binnendringen van de cel (CXCR4-gebruikend virus) of selectie van het virus dat uitsluitend geneesmiddel-gebonden CCR5 blijft gebruiken (CCR5-troop virus).

In vitro
Hiv-1 varianten met verminderde gevoeligheid voor maraviroc zijn *in vitro* geselecteerd, na seriële passage van twee CCR5-trope virussen (0 laboratoriumstammen, 2 klinische isolaten). De maraviroc-resistente virussen bleven CCR5-troop en er was geen conversie van een CCR5-troop virus in een CXCR4-gebruikend virus.

Fenotypische resistentie
Concentratie-responscurves voor de maraviroc-resistente virussen werden fenotypisch gekenmerkt door curven die in geneesmiddelbepalingen waarbij seriële verdunningen van maraviroc (<100% maximale percentage remming, MPI (*maximal percentage inhibition*)) werden gebruikt, geen 100% remming bereikten. De traditionele 'IC_{50}/IC_{90} ratio' was geen bruikbare parameter om fenotypische resistentie te bepalen omdat deze waarden, ondanks een significant verminderde gevoeligheid, soms niet waren veranderd.

Genotypische resistentie
Mutaties bleken te accumuleren in de gp120 glycoproteïne-envelop (het virale proteïne dat bindt aan de CCR5 co-receptor). De positie van deze mutaties was niet consistent tussen de verschillende isolaten. Daarom is de relevantie van deze mutaties voor de gevoeligheid voor maraviroc bij andere virussen niet bekend.

Kruisresistentie in vitro
Hiv-1 klinische isolaten die resistent waren tegen nucleoside analoge reverse transcriptaseremmers (NRTI's), non-nucleoside analoge reverse transcriptaseremmers (NNRTI's), proteaseremmers (PI's) en enfuvirtide, waren in celculturen allemaal gevoelig voor maraviroc. Maravirocresistente virussen die *in vitro* opkwamen, bleven gevoelig voor de fusieremmer enfuvirtide en de PI saquinavir.

In vivo
Eerder behandelde volwassen patiënten
In de belangrijkste studies (MOTIVATE 1 en MOTIVATE 2) trad tussen de screening en de uitgangs-situatie (een periode van 4-6 weken) bij 7,6% van de patiënten een verandering in de uitkomst van het tropisme op van CCR5-troop naar CXCR4-troop of duaal-/gemengd-troop.

Falen bij CXCR4-gebruikend virus

In geval van falen werd CXCR4-gebruikend virus aangetoond bij ongeveer 60% van de patiënten bij wie de behandeling met maraviroc faalde, vergeleken met 6% van de patiënten die therapiefalen ondervonden in de placebo + OBT-arm. Om de mogelijke oorsprong van het zich tijdens de behandeling ontwikkelende CXCR4-gebruikend virus te onderzoeken, werd een gedetailleerde klonale analyse uitgevoerd op virus van 20 representatieve patiënten (16 patiënten uit de maraviroc-armen en 4 patiënten uit de placebo + OBT-arm), bij wie CXCR4-gebruikend virus was aangetoond bij therapiefalen. Deze analyse wees erop dat het CXCR4-gebruikend virus eerder opkwam uit een reeds bestaand CXCR4-gebruikend reservoir dat bij de uitgangssituatie niet was gedetecteerd, dan uit een mutatie van CCR5-troop virus dat aanwezig was bij de uitgangssituatie. In een tropisme-analyse na therapiefalen met maraviroc bij CXCR4-gebruikend virus bij patiënten met het CCR5-virus als uitgangssituatie is aangetoond dat de viruspopulatie terugkeerde naar CCR5-tropisme bij 33 van de 36 patiënten die langer dan 35 dagen gevolgd werden.

Ten tijde van het falen met CXCR4-virus bleek het resistentiepatroon tegen andere antiretrovirale middelen vergelijkbaar met dat van de CCR5-trope populatie bij de uitgangssituatie, gebaseerd op de beschikbare gegevens. Daarom dient bij de keuze van een behandelingsregime te worden aangenomen dat virussen die deel uitmaken van de niet eerder aangetoonde CXCR4-gebruikende populatie (d.w.z. de aanwezige kleine viruspopulatie) hetzelfde resistentiepatroon bij zich dragen als de CCR5-trope populatie.

Falen bij CCR5-troop virus

Fenotypische resistentie
Van de patiënten met CCR5-troop virus ten tijde van therapiefalen met maraviroc had het virus bij 22 van de 58 patiënten een verminderde gevoeligheid voor maraviroc. Bij de overige 36 patiënten was er geen bewijs voor een verminderde gevoeligheid van het virus; dit is vastgesteld in verkennende virologische analyses bij een representatieve groep. Bij deze laatste groep waren aanwijzingen van lage therapietrouw (lage en variabele geneesmiddelspiegels en vaak een berekende hoge resterende gevoeligheidsscore van de OBT). Bij patiënten met alleen CCR5-troop virus bij wie therapie faalt kan maraviroc worden verondersteld nog steeds actief te zijn, indien de MPI-waarde ≥ 95% is (PhenoSense Entry bepaling). Resterende activiteit *in vivo* voor virussen met MPI-waarden < 95% is niet vastgesteld.

Genotypische resistentie
Bij een relatief klein aantal personen dat een maraviroc bevattende behandeling kreeg, mislukte het om fenotypisch resistent te worden (dit is het vermogen om geneesmiddelgebonden CCR5 te gebruiken met MPI < 95%). Tot op heden zijn er nog geen signature mutaties geïdentificeerd. De gp120 aminozuursubstituties die tot nog toe zijn geïdentificeerd, zijn contextafhankelijk en inherent onvoorspelbaar als het gaat om de gevoeligheid voor maraviroc.

Eerder behandelde pediatrische patiënten
In de week 48 analyse (n=103) werd bij virologisch falen bij 5 van de 23 (22%) patiënten non-CCR5-troop virus gedetecteerd. Eén extra patiënt had bij virologisch falen CCR5-troop virus met een verminderde gevoeligheid voor maraviroc, hoewel dit niet kon worden gehandhaafd aan het einde van de behandeling. Patiënten met virologisch falen bleken over het algemeen een lage therapietrouw te hebben voor zowel maraviroc als de antiretrovirale achtergrondelementen van hun regimes. Over het geheel genomen waren de in deze eerder behandelde pediatrische patiëntengroep waargenomen resistentiemechanismen tegen maraviroc gelijk aan de resistentiemechanismen die waren waargenomen in patiëntgroepen met volwassenen.

Klinische resultaten

Studies bij reeds behandelde volwassen patiënten geïnfecteerd met het CCR5-troop virus
De klinische werkzaamheid van maraviroc (in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen) op hiv RNA-plasmaspiegels en CD4+-celtellingen is onderzocht in twee belangrijke, gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter studies (MOTIVATE 1 en MOTIVATE 2, n=1.076) bij patiënten die geïnfecteerd waren met CCR5-troop hiv-1, zoals vastgesteld met de Monogram Trofile bepaling.

Patiënten die in aanmerking kwamen voor deze studies, waren al eerder blootgesteld aan ten minste 3 antiretrovirale geneesmiddelklassen [≥1 NRTI's, ≥1 NNRTI's, ≥2 PI's, en/of enfurvirtide] of hadden gedocumenteerde resistentie tegen ten minste één lid van iedere klasse. Patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding 2:2:1 over maraviroc 300 mg (dosisequivalentie) eenmaal daags, tweemaal daags of placebo in combinatie met een geoptimaliseerde achtergrondtherapie (OBT) bestaande uit 3 tot 6 antiretrovirale geneesmiddelen (met uitzondering van lage-dosis ritonavir). De OBT werd geselecteerd op basis van de voorafgaande behandelingsgeschiedenis van de patiënt en de uitgangswaarden van de genotypische en fenotypische virale resistentiebepalingen.

Tabel 5: Demografische en uitgangskenmerken van patiënten (gepoolde MOTIVATE 1- en MOTIVATE 2-studies)

Demografische en uitgangskenmerken	Maraviroc 300 mg tweemaal daags + OBT N = 426	Placebo + OBT N = 209
Leeftijd (jaren) (spreiding, jaren)	46,3 21-73	45,7 29-72
Mannelijk geslacht	89,7%	88,5%
Ras (blank/zwart/overig)	85,2% / 12% / 2,8%	85,2% / 12,4% / 2,4%
Gemiddelde uitgangswaarde hiv-1 RNA (log_{10} kopieën/ml)	4,85	4,86
Mediane uitgangswaarde CD4+ celtelling (cellen/mm^3) (spreiding, cellen/mm^3)	166,8 (2,0-820,0)	171,3 (1,0-675,0)
Viral load ≥100.000 kopieën/ml bij screening	179 (42,0%)	84 (40,2%)
Uitgangswaarde CD4+ celtelling ≤200 cellen/mm^3	250 (58,7%)	118 (56,5%)
Aantal (percentage) patiënten met 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] Op basis van GeneSeq resistentiebepaling

Er waren beperkte aantallen patiënten van niet-blanke afkomst geïncludeerd in de belangrijkste klinische studies, daarom zijn de beschikbare gegevens bij deze patiëntenpopulaties zeer beperkt.

De gemiddelde toename in de CD4+-celtelling ten opzichte van de uitgangswaarde bij patiënten bij wie de behandeling faalde door een verandering in de tropisme-uitkomst naar duaal/gemengd troop of CXCR4, was in de groep met maraviroc 300 mg tweemaal daags + OBT (+56 cellen/mm^3) groter dan waargenomen bij patiënten bij wie therapie met placebo + OBT (+13,8 cellen/mm^3) faalde ongeacht tropisme.

Tabel 6: Werkzaamheidsresultaten in week 48 (gepoolde MOTIVATE 1- en MOTIVATE 2-studies)

Resultaten	Maraviroc 300 mg tweemaal daags + OBT N=426	Placebo + OBT N=209	Verschil[1] (Betrouwbaar-heidsinterval[2])
Hiv-1 RNA Gemiddelde verandering ten opzichte van uitgangswaarde (log kopieën/ml)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327, -0,783)
Percentage van de patiënten met hiv-1 RNA <400 kopieën/ml	56,1%	22,5%	Odds ratio: 4,76 (3,24, 7,00)
Percentage van de patiënten met hiv-1 RNA <50 kopieën/ml	45,5%	16,7%	Odds ratio: 4,49 (2,96, 6,83)
CD4+ celtelling Gemiddelde verandering ten opzichte van uitgangswaarde (cellen/µl)	122,78	59,17	63,13 (44,28, 81,99)[2]

[1] p-waarden < 0,0001
[2] De betrouwbaarheidsintervallen voor alle eindpunten m.b.t. de werkzaamheid waren 95%, behalve voor de hiv-1 RNA-verandering ten opzichte van de uitgangswaarde, die 97,5% bedroeg.

In een retrospectieve analyse van de MOTIVATE studies met een gevoeliger bepaling voor het screenen van tropisme (Trofile ES) waren bij

patiënten bij wie alleen CCR5-troop virus bij de uitgangssituatie was gedetecteerd de responspercentages (<50 kopieën/ml in week 48) 48,2% bij diegenen die behandeld waren met maraviroc + OBT (n=328) en 16,3% bij diegenen die behandeld waren met placebo + OBT (n=178).

Maraviroc 300 mg tweemaal daags + OBT was over alle geanalyseerde patiëntsubgroepen heen genomen beter dan placebo + OBT (zie tabel 7). Het resultaat bij patiënten met een lage CD4+-telling (d.w.z. <50 cellen/µl) was minder gunstig. Deze subgroep had een hoge mate van slechte prognostische markers, d.w.z. extensieve resistentie en hoge virale ladingen bij de uitgangssituatie. Er werd echter nog altijd een significant behandelingsvoordeel aangetoond voor maraviroc ten opzichte van placebo + OBT (zie tabel 7).

Tabel 7: Deel van de patiënten dat < 50 kopieën/ml bereikte in week 48 per subgroep (gepoolde MOTIVATE 1- en MOTIVATE 2-studies)

Subgroepen	HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml	
	Maraviroc 300 mg tweemaal daags + OBT N=426	Placebo + OBT N=209
Hiv-1 RNA-screening (kopieën/ml):		
<100.000	58,4%	26,0%
≥100.000	34,7%	9,5%
CD4+ uitgangswaarde (cellen/µl):		
<50	16,5%	2,6%
50-100	36,4%	12,0%
101-200	56,7%	21,8%
201-350	57,8%	21,0%
≥350	72,9%	38,5%
Aantal actieve ARV's op de achtergrond[1]		
0	32,7%	2,0%
1	44,5%	7,4%
2	58,2%	31,7%
≥3	62%	38,6%

[1] Op basis van GSS-score.

Studies bij eerder behandelde volwassen patiënten geïnfecteerd met het niet-CCR5-troop virus
Studie A4001029 was een verkennende studie bij patiënten met duaal/gemengd of CXCR4-troop hiv-1 die op een vergelijkbare manier was opgezet als de MOTIVATE 1- en MOTIVATE 2-studies. Het gebruik van maraviroc werd bij deze personen niet in verband gebracht met een significante daling in hiv-1 RNA vergeleken met placebo en er werd geen bijwerking op CD4+-celtelling waargenomen.

Studies bij niet eerder behandelde volwassen patiënten geïnfecteerd met het CCR5-troop virus
Een gerandomiseerde, dubbel-blinde studie (MERIT) onderzocht maraviroc versus efavirenz, beide in combinatie met zidovudine/lamivudine (n=721, 1:1). Na 48 weken van behandeling bereikte maraviroc geen non-inferioriteit ten opzichte van efavirenz wat betreft het eindpunt hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml (respectievelijk 65,3 versus 69,3%, lagere betrouwbaarheidsgrens -11,9). Meer patiënten die behandeld werden met maraviroc stopten door het gebrek aan werkzaamheid (43 versus 15) en bij de patiënten die een gebrek aan werkzaamheid ervoeren, was het aantal dat weerstand tegen NRTI's (voornamelijk lamivudine) opbouwde hoger in de maraviroc-arm. Minder patiënten stopten met maraviroc vanwege bijwerkingen (15 versus 49).

Studies bij volwassen patiënten met een hepatitis B- en/of hepatitis C-coïnfectie
De hepatische veiligheid van maraviroc in combinatie met andere antiretrovirale middelen bij met CCR5-troop hiv-1 geïnfecteerde personen met een hiv RNA <50 kopieën/ml, die tevens waren geïnfecteerd met het hepatitis B- en/of het hepatitis C-virus, werd onderzocht in een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie. Zeventig personen (Child-Pugh klasse A, n=64; Child-Pugh klasse B, n=6) werden gerandomiseerd naar de maraviroc-groep en 67 personen (Child-Pugh klasse A, n=59; Child-Pugh klasse B, n=8) werden gerandomiseerd naar de placebogroep.

Het primaire doel was de incidentie van graad 3 en 4 ALAT-afwijkingen (>5x de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) indien de uitgangswaarde ALAT ≤ ULN; of >3,5x de uitgangswaarde indien de uitgangswaarde ALAT > ULN) in week 48 vast te stellen. Eén persoon uit elke behandelarm bereikte het primaire eindpunt in week 48 (week 8 voor placebo en week 36 voor de maraviroc-arm).

Studies bij eerder behandelde pediatrische patiënten geïnfecteerd met CCR5-troop virus

Studie A4001031 is een open-label multicenter onderzoek bij pediatrische patiënten (in de leeftijd van 2 tot minder dan 18 jaar) die waren geïnfecteerd met CCR5-troop hiv-1, zoals vastgesteld met de Trofile ES (ES = enhanced sensitivity) bepaling. Voorwaarde was dat patiënten bij de screening een hiv-1 RNA hadden die groter was dan 1.000 kopieën per ml.

Alle patiënten (n=103) kregen maraviroc tweemaal daags en OBT. De maraviroc dosering werd gebaseerd op het lichaamsoppervlak en afhankelijk of de patiënt krachtige CYP3A-remmers en/of –inductoren kreeg, werden de doses aangepast.

Bij pediatrische patiënten met een succesvolle tropisme-test werd duaal gemengd/CXCR4-troop virus
gedetecteerd in ongeveer 40% van de gescreende monsters (8/27, 30% bij 2-6 jarigen; 31/81, 38% bij 6-12 jarigen en 41/90, 46% bij 12-18 jarigen), hetgeen ook het belang van tropisme testen bij de pediatrische populatie onderstreept.

Van de patiëntgroep was 52% vrouw en was 69% zwart met een gemiddelde leeftijd van 10 jaar (spreiding: 2 jaar tot 17 jaar). Bij de start was de gemiddelde hiv-1 RNA 4,3 $\log_{10}$ kopieën/ml (spreiding: 2,4 tot 6,2 $\log_{10}$ kopieën/ml), de gemiddelde CD4+ celtelling was 551 cellen/mm^3 (spreiding: 1 tot 1.654 cellen/mm^3) en het gemiddelde CD4+ % was 21% (spreiding: 0% tot 42%).

In week 48 bereikte 48% van de met maraviroc en OBT behandelde patiënten een plasma hiv-1 RNA van minder dan 48 kopieën per ml en 65% bereikte een plasma hiv-1 RNA van minder dan 400 kopieën per ml; hierbij werd gebruik gemaakt van een analyse waarbij het ontbreken, overstappen of staken van behandeling gelijk stond aan behandelfalen. De gemiddelde toename in CD4+ celtelling (procent) vanaf de uitgangswaarde tot week 48 was 247 cellen/mm^3 (5%).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absorptie van maraviroc is variabel en kent meerdere pieken. De mediane maraviroc piek plasmaconcentraties worden 2 uur (spreiding: 0,5-4 uur) na een eenmalige orale dosis van een commerciële 300 mg tablet, toegediend aan gezonde vrijwilligers, bereikt. De farmacokinetiek van oraal maraviroc is niet dosisproportioneel over het doseringsbereik. De absolute biologische beschikbaarheid van een 100 mg dosis is 23% en zal naar verwachting 33% zijn bij 300 mg. Maraviroc is een substraat voor het efflux transporter P-glycoproteïne.

Gelijktijdige toediening van een 300 mg tablet met een vetrijk ontbijt verminderde de C_{max} en AUC van maraviroc met 33% en gelijktijdige toediening van 75 mg drank met een vetrijk ontbijt verminderde de AUC van maraviroc met 73% bij gezonde volwassen vrijwilligers. Onderzoeken met tabletten toonden een verminderd effect door voedsel aan bij hogere doses.

Er waren geen voedselbeperkingen in de onderzoeken bij volwassenen (bij gebruik van de tabletformuleringen) of in de pediatrische studie (bij gebruik van zowel de tablet- als de drankformuleringen). De resultaten wezen niet op enig relevant risico wat betreft de werkzaamheid of veiligheid in relatie tot toediening met of zonder voedsel. Daarom kunnen maraviroc tabletten en drank met of zonder voedsel worden ingenomen bij de aanbevolen doses door volwassenen, adolescenten en kinderen (zie rubriek 4.2).

Distributie

Maraviroc is gebonden (circa 76%) aan humane plasma-eiwitten en vertoont een matige affiniteit voor albumine en alfa-1-zuur glycoproteïne. Het verdelingsvolume van maraviroc is ongeveer 194 l.

Biotransformatie

Studies bij mensen en *in vitro* studies waarbij gebruik gemaakt werd van humane levermicrosomen en tot expressie gebrachte enzymen, hebben aangetoond dat maraviroc hoofdzakelijk gemetaboliseerd wordt door het cytochroom P450-systeem in metabolieten die in wezen inactief zijn tegen hiv-1. *In vitro* studies duiden erop dat CYP3A4 het belangrijkste enzym is dat verantwoordelijk is voor het metabolisme van maraviroc. *In vitro* studies duiden er eveneens op dat de polymorfe enzymen CYP2C9, CYP2D6 en CYP2C19 niet significant bijdragen aan het metabolisme van maraviroc.

Maraviroc is het belangrijkste circulerende bestanddeel (circa 42% radioactiviteit) na een eenmalige orale dosis van 300 mg. De meest significante circulerende metaboliet bij mensen is een secundair amine (ongeveer 22% radioactiviteit), gevormd door N-dealkylering. Deze polaire metaboliet heeft geen significante farmacologische activiteit. Andere metabolieten zijn producten van mono-oxidatie en vormen slechts een klein onderdeel van de plasmaradioactiviteit.

Eliminatie

Er werd een massabalans/excretieonderzoek uitgevoerd met behulp van een eenmalige 300 mg dosis ^{14}C-gelabelde maraviroc. Ongeveer 20% van het radiolabel werd in de urine teruggevonden en 76% werd in de feces teruggevonden in 168 uur. Maraviroc was het belangrijkste bestanddeel dat aanwezig was in de urine (gemiddelde van 8% dosis) en feces (gemiddelde van 25% dosis). Het restant werd uitgescheiden als metabolieten. Na intraveneuze toediening (30 mg) was de halfwaardetijd van maraviroc 13,2 uur, werd 22% van de dosis onveranderd uitgescheiden in de urine en bedroegen de waarden voor totale en renale klaring respectievelijk 44,0 l/uur en 10,17 l/uur.

Speciale patiëntengroepen

Pediatrische patiënten
In het 'dose-finding'stadium van klinisch onderzoek A4001031 werd de farmacokinetiek van maraviroc intensief geëvalueerd bij 50 eerder behandelde CCR5-trope en met hiv-1 geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot 18 jaar (gewicht 10,0 tot 57,6 kg). Op de dagen dat de farmacokinetiek intensief werd geëvalueerd, werden de doses met voedsel gegeven en zodanig geoptimaliseerd dat tijdens het doseringsinterval (C_{avg}) een gemiddelde concentratie boven de 100 ng/ml kon worden bereikt; op alle andere dagen werd maraviroc met of zonder voedsel gegeven. Voor kinderen en adolescenten werden bandbreedtes op basis van het lichaamsoppervlak (m^2) bepaald door de aanvangsdosis maraviroc af te meten aan de doses voor volwassenen waarbij gebruik gemaakt werd van een lichaamsoppervlak van 1,73 m^2. Daarnaast werd de dosering gebaseerd op personen die, als onderdeel van OBT, gelijktijdig krachtige CYP3A-remmers (38/50), krachtige CYP3A-inductoren (2/50) of andere geneesmiddelen kregen die geen krachtige CYP3A-remmers of krachtige CYP3A-inductoren (10/50) waren. In beperkte mate werd de farmacokinetiek geëvalueerd bij alle personen die niet deelnamen aan het 'dose-finding' stadium., inclusief de extra 47 personen die krachtige CYP3A-remmers kregen. De impact van krachtige CYP3A-remmers en/of –inductoren op de farmacokinetische parameters van maraviroc bij pediatrische patiënten was vergelijkbaar met wat is waargenomen bij volwassenen.

Om het doseren te vereenvoudigen en fouten in de dosering te verminderen (zie rubriek 4.2) werden de bandbreedtes op basis van het lichaamsoppervlak (m^2) gewijzigd in bandbreedtes op gewichtsbasis (kg). Het gebruik van doses op basis van het gewicht bij eerder behandelde en met hiv-1 geïnfecteerde pediatrische patiënten resulteerde in een maraviroc blootstelling die gelijk was aan de blootstelling die werd waargenomen bij eerder behandelde volwassenen die gelijktijdig geneesmiddelen kregen in de aanbevolen dosering. De farmacokinetiek van maraviroc bij pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar is niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

Ouderen
Er is een populatie-analyse van de fase 1/2a- en fase 3-onderzoeken (leeftijd 16-65 jaar) uitgevoerd en er werd geen leeftijdsgerelateerd effect

waargenomen (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornissen
Een studie vergeleek de farmacokinetiek van een enkele dosis van 300 mg maraviroc bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring (CLcr) < 30ml/min, n=6) en terminaal nierfalen (ESRD) met gezonde vrijwilligers (n=6). Het geometrische gemiddelde van de AUC_{inf} (CV%) van maraviroc was als volgt: gezonde vrijwilligers (normale nierfunctie) 1.348,4 ng·u/ml (61%); ernstige nierfunctiestoornissen 4.367,7 ng·u/ml (52%); ESRD (dosering na dialyse) 2.677,4 ng·u/ml (40%); en ESRD (dosering vóór dialyse) 2.805,5 ng·u/ml (45%). De C_{max} (CV%) was 335,6 ng/ml (87%) bij gezonde vrijwilligers (normale nierfunctie); 801,2 ng/ml (56%) bij ernstige nierfunctiestoornissen; 576,7 ng/ml (51%) bij ESRD (dosering na dialyse) en 478,5 ng/ml (38%) bij ESRD (dosering vóór dialyse). De dialyse had een minimaal effect op de blootstelling bij patiënten met ESRD. De blootstellingen die bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen en ESRD werden opgemerkt, lagen binnen de marge die werd opgemerkt tijdens onderzoeken met een enkele dosis maraviroc 300 mg bij gezonde vrijwilligers met een normale nierfunctie. Daarom is een dosisaanpassing niet nodig bij patiënten met nierfunctiestoornissen die maraviroc krijgen zonder een krachtige CYP3A4-remmer (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5).

Daarnaast vergeleek de studie de farmacokinetiek van meervoudige doses maraviroc in combinatie met saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg tweemaal daags (een krachtige CYP3A4-remmer) gedurende 7 dagen bij patiënten met lichte nierfunctiestoornissen (creatinineklaring >50 en ≤80 ml/min, n=6) en matige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring ≥ 30 en ≤ 50 ml/min, n=6) met gezonde vrijwilligers (n=6). De patiënten kregen 150 mg maraviroc toegediend met verschillende dosisfrequenties (gezonde vrijwilligers – elke 12 uur; lichte nierfunctiestoornissen – elke 24 uur; matige nierfunctiestoornissen – elke 48 uur). De gemiddelde concentratie (Cavg) van maraviroc gemeten over 24 uur was 445,1 ng/ml, 338,3 ng/ml, en 223,7 ng/ml voor patiënten met respectievelijk een normale nierfunctie, lichte nierfunctiestoornissen en matige nierfunctiestoornissen. De Cavg van maraviroc van 24 tot 48 uur voor patiënten met matige nierfunctiestoornissen was laag (Cavg: 32,8 ng/ml). Daarom kunnen dosisfrequenties van meer dan 24 uur bij patiënten met nierfunctiestoornissen leiden tot onvoldoende blootstellingen tussen 24 en 48 uur.

Dosisaanpassing is noodzakelijk bij patiënten met nierfunctiestoornissen die maraviroc met krachtige CYP3A4-remmers krijgen (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5).

Leverfunctiestoornissen
Maraviroc wordt voornamelijk gemetaboliseerd en geëlimineerd door de lever. In een studie is de farmacokinetiek van een eenmalige dosis van 300 mg maraviroc bij patiënten met lichte (Child-Pugh klasse A, n=8) en matige (Child-Pugh klasse B, n=8) leverfunctie-stoornissen vergeleken met gezonde proefpersonen (n=8). De geometrische gemiddelde ratio's van de C_{max} en de AUC_{last} waren respectievelijk 11% en 25% hoger bij patiënten met een lichte leverfunctie-stoornis, en respectievelijk 32% en 46% hoger bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis vergeleken met proefpersonen met een normale leverfunctie. De effecten van een matige lever-functiestoornis worden mogelijk onderschat omdat er beperkte gegevens zijn van patiënten met een verminderde metabole capaciteit en vanwege een hogere renale klaring bij deze proefpersonen. Daarom dienen de resultaten met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd. De farmacokinetiek van maraviroc is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Ras

Er is geen relevant verschil waargenomen tussen blanke, Aziatische en zwarte proefpersonen. Bij andere rassen is de farmacokinetiek niet beoordeeld.

Geslacht

Er zijn geen relevante verschillen in de farmacokinetiek waargenomen.

Farmacogenomica

De farmacokinetiek van maraviroc is afhankelijk van CYP3A5-activiteit en -expressieniveau, wat kan worden gemoduleerd door genetische variatie. Bij personen met een functionele CYP3A5 (CYP3A5*1-allel) is aangetoond dat zij een verminderde blootstelling aan maraviroc hebben vergeleken met personen met een tekort aan CYP3A5-activiteit (bijvoorbeeld CYP3A5*3, CYP3A5*6 en CYP3A5*7). De *CYP3A5*-allelfrequentie is afhankelijk van etniciteit: het merendeel van de blanke personen (~90%) zijn slechte metaboliseerders van CYP3A5-substraten (dat wil zeggen personen zonder kopie van de functionele *CYP3A5*-allelen), terwijl ongeveer 40% van de Afrikaans-Amerikaanse personen en 70% van de Sub-Saharaanse Afrikanen uitgebreide metaboliseerders zijn (dat wil zeggen personen met twee kopieën van het functionele *CYP3A5*-allel).

In een fase I-onderzoek uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers, hadden zwarte personen met een CYP3A5-genotype dat staat voor een uitgebreid maravirocmetabolisme (2 CYP3A5*1-allelen; n=12) een respectievelijk 37% en 26% lagere AUC bij een tweemaal daagse dosering van maraviroc 300 mg vergeleken met zwarte (n=11) en blanke (n=12) personen met een CYP3A5-genotype dat voor een slecht maravirocmetabolisme staat (geen CYP3A5*1-allel). Het verschil in maravirocblootstelling tussen uitgebreide en slechte CYP3A5-metaboliseerders werd verkleind als maraviroc werd toegediend in combinatie met een sterke CYP3A-remmer; uitgebreide CYP3A5-metaboliseerders (n=12) hadden een 17% lagere maraviroc-AUC vergeleken met slechte CYP3A5-metaboliseerders (n=11) bij een dosering van maraviroc 150 mg eenmaal daags in aanwezigheid van darunavir/cobicistat (800/150 mg).

Alle personen in het fase I-onderzoek bereikten C_{avg}-concentraties waarvan bekend is dat ze in verband staan met een bijna maximale virologische werkzaamheid met maraviroc (75 ng/ml) in het fase III-onderzoek bij niet eerder behandelde volwassen patiënten (MERIT). Daarom wordt, ongeacht verschillen in de raciale prevalentie van CYP3A5-genotype, het effect van CYP3A5-genotype op maravirocblootstelling niet klinisch significant geacht en is er geen dosisaanpassing van maraviroc nodig op basis van CYP3A5-genotype, ras of etniciteit.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Primaire farmacologische activiteit (CCR5 receptor-affiniteit) was aanwezig bij de aap (100% bezetting van de receptor) en beperkt aanwezig bij de muis, de rat, het konijn en de hond. Bij muizen en mensen die door verlies van genetisch materiaal CCR5-receptoren missen, zijn geen significante ongewenste gevolgen gerapporteerd.

In vitro en *in vivo* studies lieten zien dat maraviroc in supratherapeutische doses het QTc interval kan verlengen, maar er was geen bewijs voor het optreden van aritmieën.

In toxiciteitsstudies bij herhaalde toediening bij ratten is vastgesteld dat de lever het belangrijkste doelwitorgaan is wat betreft de toxiciteit (verhoogde transaminasen, hyperplasie van de galgangen en necrose).

De carcinogeniteit van maraviroc werd beoordeeld in een 6 maanden durende studie bij transgene muizen en een 24 maanden durende studie bij ratten. Bij muizen werd geen statistisch significante stijging van de incidentie van tumoren gerapporteerd bij een systemische blootstelling van 7 tot 39 maal de menselijke blootstelling (ongebonden AUC 0-24 uursmeting) van een dosis van 300 mg tweemaal daags. Bij ratten leidde de toediening van maraviroc bij een systemische blootstelling van 21 maal de verwachte menselijke blootstelling tot schildklieradenomen die in verband werden gebracht met adaptieve veranderingen in de lever. Aan deze bevindingen wordt een geringe betekenis voor de mens toegekend. Daarnaast werden in de studie bij ratten cholangiocarcinomen (2 op de 60 mannetjes bij 900 mg/kg) en cholangiomen (1 op de 60 vrouwtjes bij 500 mg/kg) gerapporteerd bij een systemische blootstelling van ten minste 15 maal de verwachte vrije menselijke blootstelling.

Maraviroc was niet mutageen of genotoxisch in een reeks *in vitro* en *in vivo* bepalingen waaronder bacteriële omgekeerde mutatie, chromosoomaberraties in humane lymfocyten en beenmergmicronucleustesten bij muizen.

Maraviroc bracht geen schade toe aan de voortplanting of vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten en had tot 1.000 mg/kg geen invloed op het sperma van behandelde mannelijke ratten. De blootstelling aan deze dosering kwam overeen met het 39-voudige van de geschatte vrije klinische AUC voor een tweemaal daagse dosis van 300 mg.

Er werden studies gedaan naar de embryofoetale ontwikkeling bij ratten en konijnen met doses tot het 39- en 34-voudige van de geschatte vrije klinische AUC voor een tweemaal daagse dosis van 300 mg. Bij het konijn hadden 7 foetussen externe anomalieën bij voor de moeder toxische doses en 1 foetus vertoonde deze afwijkingen bij de middelste dosis van 75 mg/kg.

Er werden pre- en postnatale ontwikkelingsstudies gedaan bij ratten met doses tot het 27-voudige van de geschatte vrije klinische AUC voor een tweemaal daagse dosis van 300 mg. Een lichte toename van de motorische activiteit werd gezien bij mannelijke ratten die een hoge dosis kregen, zowel bij zuigelingen als bij volwassen dieren, terwijl er bij vrouwelijke exemplaren geen effecten werden waargenomen. Andere ontwikkelingsparameters van deze nakomelingen, waaronder vruchtbaarheid en voortplantingsvermogen, werden niet beïnvloed door de maternale toediening van maraviroc.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Calciumwaterstoffosfaat, watervrij
Natriumzetmeelglycolaat
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Poly (vinylalcohol)
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol 3350
Talk
Sojalecithine
Indigokarmijn aluminium lak (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

CELSENTRI 150 mg filmomhulde tabletten

Hoge dichtheid polyethyleen flacons (HDPE), voorzien van een moeilijk door kinderen te openen polypropyleen schroefdopsluiting en een hitte-geïnduceerde aluminiumfolie/polyethyleen verzegeling, die 60 filmomhulde tabletten bevatten.

Polyvinylchloride (PVC) blisterverpakkingen voorzien van een moeilijk door kinderen te openen aluminium/polyethyleentereftalaat (PET) afsluitfolie in een omdoos die 30, 60 of 90 filmomhulde tabletten bevatten en multipacks die 180 (2 verpakkingen van 90) filmomhulde tabletten bevatten.

CELSENTRI 300 mg filmomhulde tabletten

Hoge dichtheid polyethyleen flacons (HDPE), voorzien van een moeilijk door kinderen te openen polypropyleen schroefdopsluiting en een hitte-geïnduceerde aluminium folie/polyethyleen verzegeling, die 60 filmomhulde tabletten bevatten.

Polyvinylchloride (PVC) blisterverpakkingen voorzien van een moeilijk door kinderen te openen aluminium/polyethyleentereftalaat (PET) afsluitfolie in een omdoos die 30, 60 of 90 filmomhulde tabletten bevatten en multipacks die 180 (2 verpakkingen van 90) filmomhulde tabletten bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CELSENTRI 150 mg filmomhulde tabletten
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 x 90 tabletten – multipack)

CELSENTRI 300 mg filmomhulde tabletten
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 x 90 tabletten – multipack)

9. DATUM EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 september 2007
Datum van laatste verlenging: 20 juli 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

20 november 2025 (v27)

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: http://www.ema.europa.eu.