

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

01000007310038\1.0\Approved\21-Feb-2008 11:03

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CELSENTRI 150 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di maraviroc.

### Eccipienti

Ogni compressa da 150 mg contiene 0,84 mg di lecitina di soia.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film di colore blu, biconvesse, di forma ovale con impresso "Pfizer" su un lato e "MVC 150" dall'altro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

CELSENTRI, in combinazione con altri medicinali antiretrovirali, è indicato per il trattamento di pazienti adulti già trattati che presentano un'infezione documentata causata solo dal virus HIV-1 CCR5-tropico (vedere paragrafo 4.2).

Questa indicazione si basa sui dati di sicurezza e di efficacia di due studi clinici in doppio cieco, controllati verso placebo effettuati in pazienti già trattati (vedere paragrafo 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La terapia deve essere iniziata da un medico esperto nel trattamento dell'infezione da HIV.

Prima di iniziare il trattamento con CELSENTRI è necessario confermare che è presente solo un'infezione causata dal virus HIV-1 CCR5-tropico (ovvero che il virus CXCR4 o con tropismo duplice/misto non sia stato individuato) utilizzando un test adeguatamente validato e sensibile su un campione di sangue appena prelevato. Negli studi clinici di CELSENTRI è stato utilizzato il test Trofile della Monogram (vedere paragrafi 4.4. e 5.1). Sono attualmente in corso di valutazione altri test fenotipici e genotipici. Il tropismo virale non può essere previsto in modo sicuro in base all'anamnesi sui trattamenti precedenti ed alla valutazione di campioni di sangue già precedentemente conservati.

Non sono attualmente disponibili dati sul riutilizzo di CELSENTRI in pazienti che al momento presentano solo un'infezione causata dal virus HIV-1 CCR5-tropico, ma che hanno una storia di fallimento con CELSENTRI (o con altri antagonisti CCR5) con un virus CXCR4 o con tropismo duplice/misto. Non sono disponibili dati sul passaggio da un medicinale di una classe antiretrovirale diversa a CELSENTRI in pazienti virologicamente soppressi. Devono essere prese in considerazione altre alternative terapeutiche.

Adulti: la dose raccomandata di CELSENTRI è 150 mg, 300 mg o 600 mg due volte al giorno in base alle interazioni con le terapie antiretrovirali concomitanti e con altri medicinali (vedere Tabella 2 nel paragrafo 4.5). CELSENTRI può essere assunto con o senza cibo.

Bambini: l'uso di CELSENTRI non è raccomandato nei bambini a causa della mancanza di dati di sicurezza, efficacia e farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2).

Anziani: l'esperienza nei pazienti di età > 65 anni è limitata (vedere paragrafo 5.2), pertanto CELSENTRI deve essere impiegato con cautela in questa popolazione.

Compromissione renale: si raccomanda una modifica della posologia solo nei pazienti con compromissione renale che assumono potenti inibitori del CYP3A4 quali:

- inibitori delle proteasi (ad eccezione di tipranavir/ritonavir)
- chetoconazolo, itraconazolo, claritromicina, telitromicina.

CELSENTRI deve essere impiegato con cautela in pazienti con compromissione renale (CLcr < 80 ml/min) in trattamento con inibitori potenti del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Nella Tabella 1 che segue sono riportate le linee guida per l'aggiustamento dell'intervallo posologico sulla base di simulazioni di un peggioramento della compromissione renale in pazienti che assumono contemporaneamente gli inibitori potenti del CYP3A4. La sicurezza e l'efficacia di questi aggiustamenti di intervallo posologico non sono state valutate clinicamente. Pertanto, la risposta clinica al trattamento deve essere attentamente monitorata in questi pazienti.

**Tabella 1. Aggiustamenti degli intervalli posologici in base alla simulazione di un peggioramento della compromissione renale (per le raccomandazioni posologiche vedere la Tabella 2 al paragrafo 4.5)**

Intervallo posologico raccomandato di CELSENTRI	Clearance della creatinina (CLcr) (ml/min)		
	50- 80 ml/min	<50 – 30 ml/min	<30 ml/min
In assenza di inibitori potenti del CYP3A4 o di somministrazione concomitante con tipranavir/ritonavir	Non è necessario un aggiustamento dell'intervallo posologico		
Se somministrato insieme agli inibitori potenti del CYP3A4, ad es. lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, chetoconazolo (vedere anche paragrafo 4.5)	Ogni 24 ore		
Se somministrato insieme a saquinavir/ritonavir	Ogni 24 ore	Ogni 48 ore	Ogni 72 ore

Compromissione epatica: sono disponibili dati limitati in pazienti con compromissione epatica, pertanto CELSENTRI deve essere impiegato con cautela in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafi 4.4. e 5.2).

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, alle arachidi o alla soia oppure ad uno qualsiasi degli eccipienti.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

CELSENTRI deve essere assunto nell'ambito di un regime di associazione con farmaci antiretrovirali. CELSENTRI deve essere associato in modo ottimale ad altri antiretrovirali verso i quali il virus del paziente è sensibile (vedere paragrafo 5.1).

CELSENTRI deve essere utilizzato solo quando viene identificata un'infezione causata dal virus HIV-1 CCR5-tropico (ovvero quando il virus CXCR4 o con tropismo duplice/misto non sia stato individuato) documentata con un test adeguatamente validato e sensibile (vedere paragrafi 4.1, 4.2. e 5.1). Negli studi clinici di CELSENTRI è stato utilizzato il test Trofile della Monogram. Sono attualmente in corso di valutazione altri test fenotipici e genotipici. Il tropismo virale non può essere previsto in base all'anamnesi dei trattamenti precedenti o alla valutazione di campioni di sangue già precedentemente conservati.

Cambiamenti nel tropismo virale si verificano nel corso dell'infezione in pazienti infetti con il virus HIV-1. Pertanto, è necessario iniziare il trattamento subito dopo il test del tropismo.

E' stato osservato che la resistenza ad altre classi antiretrovirali è risultata simile nel virus CXCR4-tropico precedentemente non documentato ed appartenente alla popolazione virale minore, rispetto a quella riscontrata nel virus CCR5-tropico.

Aggiustamento posologico: i medici devono assicurare che venga effettuato un appropriato aggiustamento del dosaggio di CELSENTRI quando CELSENTRI viene somministrato insieme agli inibitori e/o agli induttori del CYP3A4 dal momento che le concentrazioni di maraviroc ed i suoi effetti terapeutici possono esserne influenzati (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). Vedere anche i rispettivi Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto degli altri medicinali antiretrovirali utilizzati nell'associazione.

Informazioni per i pazienti: i pazienti devono essere informati del fatto che i farmaci antiretrovirali, incluso CELSENTRI, non hanno dimostrato di prevenire il rischio di trasmissione dell'HIV attraverso rapporti sessuali oppure sangue infetto. I pazienti devono continuare ad usare le opportune precauzioni. Inoltre, i pazienti devono essere informati del fatto che CELSENTRI non è un trattamento per la guarigione dall'infezione da HIV-1.

Ipotensione posturale: quando CELSENTRI è stato somministrato in studi condotti su volontari sani a dosi superiori alla dose raccomandata, i casi di ipotensione posturale sintomatica sono stati osservati ad una frequenza superiore a quella del placebo. Tuttavia, quando CELSENTRI è stato somministrato alla dose raccomandata in pazienti con infezione da HIV in studi clinici di fase 3, gli episodi di ipotensione posturale sono stati osservati ad una frequenza simile al placebo (circa 0,5 %). Occorre prestare attenzione quando CELSENTRI viene somministrato in pazienti con anamnesi di ipotensione posturale o che assumono medicinali concomitanti per ridurre la pressione.

Potenziali effetti sull'immunità: gli antagonisti CCR5 possono compromettere la risposta immunitaria ad alcune infezioni. Ciò deve essere tenuto in considerazione quando si trattano infezioni come la tubercolosi in fase attiva e le infezioni micotiche invasive. Negli studi principali, l'incidenza delle infezioni che definiscono l'AIDS è stata simile tra i bracci di trattamento con CELSENTRI e placebo.

Sicurezza cardiovascolare: i dati sull'uso di CELSENTRI in pazienti con grave malattia cardiovascolare sono limitati; pertanto, è necessario prestare particolare attenzione quando questi pazienti vengono trattati con CELSENTRI.

Sindrome da riattivazione immunitaria: in pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunistici asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le prime settimane o mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Esempi rilevanti di ciò sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite causata da *Pneumocystis jirovecii* (precedentemente noto come *Pneumocystis carinii*). Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e, se necessario, deve essere iniziato un trattamento.

Osteonecrosi: sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (incluso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni o difficoltà nel movimento.

Sicurezza epatica: la sicurezza e l'efficacia di CELSENTRI non sono state studiate in modo specifico in pazienti con disturbi epatici di base significativi.

Un caso di epatotossicità associata a reazioni allergiche e con possibile correlazione a CELSENTRI è stato segnalato in uno studio condotto su volontari sani. Inoltre, un aumento delle reazioni avverse epatiche è stato osservato con CELSENTRI nell'ambito degli studi condotti su soggetti con infezioni da HIV già trattati, sebbene non si sia verificato un aumento complessivo delle alterazioni dei test di funzionalità epatica di Grado 3/4 secondo i criteri ACTG (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con disfunzione epatica preesistente, inclusi quelli con epatite cronica in fase attiva, possono presentare un aumento della frequenza di alterazioni della funzionalità epatica durante la terapia antiretrovirale combinata e devono essere monitorati in base alla pratica standard.

L'interruzione del trattamento con CELSENTRI deve essere presa in considerazione in tutti i pazienti che presentano segni o sintomi di epatite acuta, in particolare se si sospetta un'ipersensibilità farmaco-correlata, o nei pazienti con aumento delle transaminasi epatiche associato a rash o ad altri sintomi sistemici di possibile ipersensibilità (ad es. rash con prurito, eosinofilia o IgE elevate).

Poiché sono disponibili dati molto limitati in pazienti con co-infezioni da epatite B/C, è necessario prestare particolare attenzione quando questi pazienti vengono trattati con CELSENTRI. In caso di terapia antivirale concomitante per l'epatite B e/o C, vedere anche i relativi Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto di questi medicinali.

Sono disponibili solo dati limitati su pazienti con ridotta funzionalità epatica e pertanto CELSENTRI deve essere utilizzato con cautela in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Compromissione renale: la sicurezza e l'efficacia di CELSENTRI non sono state studiate in modo specifico nei pazienti con compromissione renale e pertanto CELSENTRI deve essere utilizzato con cautela in questa popolazione di pazienti.

In assenza di inibitori del metabolismo, la clearance renale rappresenta meno del 25 % della clearance totale di maraviroc e pertanto la compromissione renale non dovrebbe alterare in modo significativo l'esposizione a maraviroc.

In presenza di inibitori del metabolismo, la clearance renale può rappresentare il 70 % della clearance totale di maraviroc e quindi in questo caso una compromissione renale può causare un aumento dell'esposizione a maraviroc. Pertanto, CELSENTRI deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione renale (CLcr < 80ml/min) che assumono contemporaneamente potenti inibitori del CYP3A4. Nella Tabella 1 sono riportate le linee guida per l'aggiustamento dell'intervallo posologico sulla base di simulazioni di un peggioramento della compromissione renale in pazienti che assumono contemporaneamente gli inibitori potenti del CYP3A4. La sicurezza e l'efficacia degli aggiustamenti dell'intervallo posologico non sono state valutate clinicamente. Pertanto, la risposta clinica al trattamento deve essere attentamente monitorata in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Lecitina di soia: CELSENTRI contiene lecitina di soia. CELSENTRI non deve essere utilizzato se un paziente è ipersensibile alle arachidi o alla soia.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Maraviroc è un substrato del citocromo P450 CYP3A4. La somministrazione concomitante di CELSENTRI con i medicinali che inducono il CYP3A4 può ridurre le concentrazioni di maraviroc ed i suoi effetti terapeutici. La somministrazione concomitante di CELSENTRI e medicinali che inibiscono il CYP3A4 può aumentare le concentrazioni plasmatiche di maraviroc. Si raccomanda un aggiustamento della dose di CELSENTRI quando somministrato insieme agli inibitori e/o induttori del CYP3A4. Ulteriori dettagli sui medicinali somministrati insieme a CELSENTRI sono riportati di seguito (vedere Tabella 2).

Gli studi condotti sui microsomi epatici umani e sui sistemi enzimatici ricombinanti hanno evidenziato che maraviroc non inibisce alcuno dei principali enzimi P450 a concentrazioni clinicamente rilevanti (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4). Maraviroc non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica del midazolam, sui contraccettivi orali etinilestradiolo e levonorgestrel o sul rapporto 6 $\beta$ -idrossicortisolo/cortisolo urinari e ciò suggerisce che non vi è né inibizione né induzione del CYP3A4 *in vivo*. Con concentrazioni più elevate di maraviroc non è possibile escludere una potenziale inibizione del CYP2D6. I dati *in vitro* e i dati clinici evidenziano che la probabilità che maraviroc possa modificare la farmacocinetica dei medicinali somministrati insieme a maraviroc è bassa.

La clearance renale rappresenta circa il 23 % della clearance totale di maraviroc quando maraviroc viene somministrato in assenza di inibitori del CYP3A4. Poiché sono coinvolti entrambi i processi passivo ed attivo, è possibile una competizione per l'eliminazione con altri principi attivi eliminati per via renale. Tuttavia, la somministrazione concomitante di CELSENTRI con tenofovir (substrato per l'eliminazione renale) e cotrimossazolo (contiene trimetoprim, un inibitore del trasporto cationico a livello renale) non ha evidenziato alcun effetto sulla farmacocinetica di maraviroc. Inoltre, la somministrazione concomitante di CELSENTRI e lamivudina/zidovudina non ha evidenziato un effetto di maraviroc sulla farmacocinetica di lamivudina (eliminata principalmente per via renale) o di zidovudina (metabolismo non-P450 e clearance renale). L'effetto di maraviroc sulla glicoproteina-P non è stato valutato. Non può essere escluso un effetto inibitorio.

**Tabella 2. Interazioni e raccomandazioni posologiche con altri medicinali**

Medicinali suddivisi per area terapeutica (dose di CELSENTRI utilizzata nello studio)	Effetti sui livelli di farmaco Rapporto della media geometrica ( <i>range</i> ), se non diversamente indicato	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
<b>ANTINFETTIVI</b>		
<b>Antiretrovirali</b>		
<b>NRTI</b>		
Lamivudina 150 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Lamivudina AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,13 (0,82, 2,09) Lamivudina C <sub>max</sub> : ↔ 1,16 (0,46, 2,55) Le concentrazioni di maraviroc non sono state misurate; nessun effetto previsto.	Nessuna interazione significativa osservata/prevista. <b>CELSENTRI 300 mg due volte al giorno e NRTI possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.</b>
Tenofovir 300 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,03 (0,83, 1,19) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↔ 1,03 (0,68, 1,45) Le concentrazioni di tenofovir non sono state misurate; nessun effetto previsto.	
Zidovudina 300 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Zidovudina AUC <sub>12</sub> : ↔ 0,98 (0,45, 1,88) Zidovudina C <sub>max</sub> : ↔ 0,93 (0,38, 2,70) Le concentrazioni di maraviroc non sono state misurate; nessun effetto previsto.	
<b>NNRTI</b>		
Efavirenz 600 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,55 (90 % IC: 0,49, 0,62) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,49 (90 % IC : 0,38, 0,63) Le concentrazioni di efavirenz non sono state misurate; nessun effetto previsto.	<b>La dose di CELSENTRI deve essere aumentata a 600 mg due volte al giorno quando somministrato con efavirenz in assenza di un PI o di un altro potente inibitore del CYP3A4.</b> Per la combinazione di

		efavirenz + PI vedere di seguito.
Nevirapina 200 mg BID (maraviroc 300 mg Singola Dose)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ rispetto ai controlli storici Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ rispetto ai controlli storici Le concentrazioni di nevirapina non sono state misurate; nessun effetto previsto.	Il confronto con l'esposizione nei controlli storici suggerisce che <b>CELSENTRI 300 mg due volte al giorno e nevirapina possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.</b>
<b>PI</b>		
Atazanavir 400 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 3,57 (2,55, 4,45) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,09 (1,31, 4,19) Le concentrazioni di atazanavir non sono state misurate; nessun effetto previsto.	<b>La dose di CELSENTRI deve essere ridotta a 150 mg due volte al giorno se somministrato con un PI; <u>ad eccezione di quando associato a tipranavir/ritonavir o fosamprenavir/ritonavir, casi in cui la dose deve essere 300 mg BID.</u></b> Maraviroc non altera in modo significativo i livelli dei PI.
Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 4,88 (3,28, 6,49) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,67 (1,52, 3,90) Le concentrazioni di atazanavir/ritonavir non sono state misurate; nessun effetto previsto.	
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 3,95 (2,32, 5,52) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 1,97 (1,26, 2,70) Le concentrazioni di lopinavir/ritonavir non sono state misurate; nessun effetto previsto.	
Saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg BID (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 9,77 (5,42, 20,5) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 4,78 (2,11, 9,88) Le concentrazioni di saquinavir/ritonavir non sono state misurate; nessun effetto previsto.	
Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg BID (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 4,05 (2,10, 21,2) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,29 (0,74, 17,8) Le concentrazioni di darunavir e ritonavir sono state in linea con i dati storici.	
Nelfinavir	Sono disponibili dati limitati sulla co-somministrazione con nelfinavir. Nelfinavir è un inibitore potente del CYP3A4 e si prevede che aumenti le concentrazioni di maraviroc.	
Indinavir	Sono disponibili dati limitati sulla co-somministrazione con indinavir. Indinavir è un inibitore potente del CYP3A4. L'analisi farmacocinetica di popolazione negli studi di fase 3 suggerisce che una riduzione della dose di maraviroc quando co-somministrato con indinavir consente un'appropriata esposizione a maraviroc.	
Fosamprenavir/ritonavir	Fosamprenavir è considerato un inibitore moderato del CYP3A4. L'analisi farmacocinetica di popolazione suggerisce che non è necessario un aggiustamento della dose di maraviroc.	
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg BID (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,02 (0,65, 1,87) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↔ 0,86 (0,37, 3,20) Le concentrazioni di tipranavir/ritonavir sono state in linea con i dati storici.	

<b>NNRTI + PI</b>		
Efavirenz 600 mg QD + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,53 (1,71, 3,15) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 1,25 (0,87, 2,82) Le concentrazioni di efavirenz, lopinavir/ritonavir non sono state misurate; nessun effetto previsto.	<b>La dose di CELSENTRI deve essere ridotta a 150 mg due volte al giorno quando somministrato con efavirenz in presenza di un PI (ad eccezione di fosamprenavir/ritonavir, caso in cui la dose deve essere 300 mg due volte al giorno).</b>
Efavirenz 600 mg QD + saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg BID (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 5,00 (3,04, 6,31) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,26 (0,68, 4,09) Le concentrazioni di efavirenz, saquinavir/ritonavir non sono state misurate; nessun effetto previsto.	
Efavirenz e atazanavir/ritonavir o darunavir/ritonavir	Non sono stati studiati. In base all'estensione dell'inibizione da parte di atazanavir/ritonavir o darunavir/ritonavir in assenza di efavirenz si prevede un aumento dell'esposizione.	
<b>Antibiotici</b>		
Sulfametossazolo/Trimetoprim 800 mg/160 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,11 (0,84, 1,53) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↔ 1,19 (0,69, 1,73) Le concentrazioni di Sulfametossazolo/trimetoprim non sono state misurate; nessun effetto previsto.	<b>CELSENTRI 300 mg due volte al giorno e sulfametossazolo/trimetoprim possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.</b>
Rifampicina 600 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc AUC: ↓ 0,37 (90 % IC: 0,33, 0,41) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,34 (90 % IC: 0,26, 0,43) Le concentrazioni di rifampicina non sono state misurate; nessun effetto previsto.	<b>La dose di CELSENTRI deve essere aumentata a 600 mg due volte al giorno quando somministrato con rifampicina in assenza di un inibitore potente del CYP3A4</b> Questo aggiustamento della posologia non è stato studiato in pazienti HIV. Vedere anche paragrafo 4.4.
Rifampicina + efavirenz	La combinazione con due induttori non è stata studiata. Può esservi il rischio di livelli subottimali, con il rischio di perdita della risposta virologica e lo sviluppo di resistenza.	<b>L'uso concomitante di CELSENTRI e rifampicina + efavirenz non è raccomandato.</b>
Rifabutina + PI	Non sono stati studiati. La rifabutina è considerata un induttore più debole della rifampicina. Quando la rifabutina viene associata agli inibitori delle proteasi che sono inibitori potenti del CYP3A4 si prevede un effetto inibitorio netto su maraviroc.	<b>La dose di CELSENTRI deve essere ridotta a 150 mg due volte al giorno quando somministrato con rifabutina in presenza di un PI (ad eccezione di tipranavir/ritonavir o fosamprenavir/ritonavir, casi in cui la dose deve essere di 300 mg due volte al giorno). Vedere anche paragrafo 4.4.</b>
Claritromicina, Telitromicina	Non sono stati studiati, ma sono entrambi inibitori potenti del CYP3A4 ed è prevedibile che aumentino le concentrazioni di maraviroc.	<b>La dose di CELSENTRI deve essere ridotta a 150 mg due volte al giorno quando co-somministrato con claritromicina e telitromicina.</b>
<b>Antimicotici</b>		
Chetoconazolo 400 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>tau</sub> : ↑ 5,00 (2,40, 9,62) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 3,38 (1,11, 7,68) Le concentrazioni di chetoconazolo non sono state misurate; nessun effetto previsto.	<b>La dose di CELSENTRI deve essere ridotta a 150 mg due volte al giorno quando co-somministrato con chetoconazolo.</b>
Itraconazolo,	Non è stato studiato. Itraconazolo è un inibitore potente del CYP3A4 ed è prevedibile che	<b>La dose di CELSENTRI deve essere ridotta a 150 mg due volte al giorno</b>

	aumenti l'esposizione a maraviroc.	<b>quando co-somministrato con itraconazolo.</b>
Fluconazolo	Fluconazolo è considerato un inibitore moderato del CYP3A4. Gli studi di farmacocinetica di popolazione suggeriscono che non è necessario un aggiustamento della dose di maraviroc.	<b>CESENTRI 300 mg due volte al giorno deve essere somministrato con cautela quando co-somministrato con fluconazolo.</b>
<b>Antivirali</b>		
<b>Agenti HCV</b>	Interferone pegilato e ribavirina non sono stati studiati; non si prevede alcuna interazione.	<b>CESENTRI 300 mg due volte al giorno e interferone pegilato o ribavirina possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.</b>
<b>FARMACI PER LA DIPENDENZA</b>		
Metadone	Non è stato studiato; nessuna interazione prevista	<b>CESENTRI 300 mg due volte al giorno e metadone possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.</b>
Buprenorfina	Non è stata studiata; nessuna interazione prevista	<b>CESENTRI 300 mg due volte al giorno e buprenorfina possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.</b>
<b>FARMACI IPOLIPEMIZZANTI</b>		
<b>Statine</b>	Non sono state studiate; nessuna interazione prevista	<b>CESENTRI 300 mg due volte al giorno e le statine possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.</b>
<b>CONTRACCETTIVI ORALI</b>		
Etinilestradiolo 30 mcg QD (maraviroc 100 mg BID)	Etinilestradiolo. $AUC_t$ : $\leftrightarrow$ 1,00 (0,79, 1,20) Etinilestradiolo. $C_{max}$ : $\leftrightarrow$ 0,99 (0,61, 1,32) Le concentrazioni di maraviroc non sono state misurate; nessuna interazione prevista.	<b>CESENTRI 300 mg due volte al giorno e etinilestradiolo possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.</b>
Levonorgestrel 150 mcg QD (maraviroc 100 mg BID)	Levonorgestrel. $AUC_{12}$ : $\leftrightarrow$ 0,99 (0,70, 1,31) Levonorgestrel. $C_{max}$ : $\leftrightarrow$ 1,01 (0,66, 1,51) Le concentrazioni di maraviroc non sono state misurate; nessuna interazione prevista.	<b>CESENTRI 300 mg due volte al giorno e levonorgestrel possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.</b>
<b>SEDATIVI</b>		
<b>Benzodiazepine</b>		
Midazolam 7,5 mg Dose Singola (maraviroc 300 mg BID)	Midazolam. $AUC$ : $\leftrightarrow$ 1,18 (0,68, 1,77) Midazolam. $C_{max}$ : $\leftrightarrow$ 1,21 (0,51, 2,97) Le concentrazioni di maraviroc non sono state misurate; nessuna interazione prevista.	<b>CESENTRI 300 mg due volte al giorno e midazolam possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.</b>

<b>PRODOTTI A BASE DI ERBE</b>		
<b>Erba di S. Giovanni</b>	E' prevedibile che la somministrazione di maraviroc con l'erba di S. Giovanni riduca considerevolmente le concentrazioni di maraviroc e determini livelli subottimali di maraviroc, causando una perdita della risposta virologica ed una possibile resistenza a maraviroc	<b>L'uso concomitante di maraviroc e l'erba di S. Giovanni (<i>hypericum perforatum</i>) o di prodotti contenenti l'erba di S. Giovanni non è raccomandato.</b>

#### 4.6 Gravidanza e allattamento

Non sono disponibili dati clinici significativi sull'esposizione in gravidanza. Gli studi su ratti e conigli hanno evidenziato tossicità riproduttiva ad esposizioni elevate. La principale attività farmacologica (affinità per il recettore CCR5) era limitata in queste specie (vedere paragrafo 5.3). CELSENTRI deve essere utilizzato in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio potenziale per il feto.

Gli studi sui ratti durante l'allattamento indicano che maraviroc viene ampiamente escreto nel latte materno. L'attività farmacologica primaria (affinità per il recettore CCR5) in queste specie era limitata. Non è noto se maraviroc venga escreto nel latte umano. Le madri devono essere informate che non devono allattare se sono in terapia con CELSENTRI, poiché c'è il rischio di trasmissione del virus HIV e di qualunque possibile effetto indesiderato al neonato in allattamento.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. CELSENTRI può causare capogiri. I pazienti devono essere informati che se si presentano capogiri devono evitare di svolgere attività potenzialmente pericolose come guidare veicoli e usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Il profilo di sicurezza di CELSENTRI si basa su 1349 pazienti con infezione da HIV-1 trattati con almeno una dose di CELSENTRI nel corso degli studi clinici. Questi includono 427 pazienti trattati alla dose raccomandata di 300 mg due volte al giorno ed altri 401 pazienti trattati con 300 mg una volta al giorno per almeno 24 settimane. La valutazione delle reazioni avverse correlate al trattamento si basa sui dati aggregati ottenuti con la dose raccomandata nei due studi di fase 3 (MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2) effettuati in pazienti con infezione da virus HIV-1 CCR5-tropico.

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza verificatisi negli studi di fase 3 alla dose raccomandata, indipendentemente dall'incidenza rispetto al Trattamento di Base Ottimizzato (*Optimised Background Therapy*, OBT) da solo, sono state diarrea, nausea e cefalea. Queste reazioni avverse sono state comuni ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

Le frequenze segnalate per questi eventi, come anche le percentuali di interruzione del trattamento a causa di qualsiasi reazione avversa, sono state simili nei pazienti in trattamento con CELSENTRI 300 mg due volte al giorno + OBT rispetto a quelli in terapia con OBT da solo.

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di gravità decrescente. Le frequenze sono definite come molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) e non comune ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ). Le reazioni avverse e le alterazioni dei parametri di laboratorio di seguito riportate non sono aggiustate per l'esposizione.

Nella seguente tabella sono riportate le reazioni avverse che si sono verificate con una percentuale numerica superiore tra i pazienti in trattamento con CELSENTRI 300 mg due volte al giorno + OBT rispetto ai pazienti trattati con OBT da solo, con un'incidenza  $\geq 1$  %.

**Tabella 3. Reazioni avverse che si sono verificate con una percentuale numerica superiore tra i pazienti in trattamento con CELSENTRI 300 mg due volte al giorno + OBT rispetto ai pazienti trattati con OBT da solo, con un'incidenza  $\geq 1\%$ .**

<u>Classificazione per sistemi e organi</u>	<u>Reazione Avversa</u>	<u>Frequenza</u>
Esami diagnostici	aumento di alanina aminotransferasi, aumento di aspartato aminotransferasi, aumento di gamma-glutamilttransferasi, riduzione di peso	comune
Patologie del sistema nervoso	capogiri, parestesia, disgeusia, sonnolenza	comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	tosse	comune
Patologie gastrointestinali	nausea vomito, dolore addominale, distensione addominale, dispesia, stipsi	molto comune comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	eruzione cutanea, prurito	comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	spasmi muscolari, dolore alla schiena	comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	astenia	comune
Disturbi psichiatrici	insonnia	comune

Sono di seguito riportate reazioni avverse clinicamente importanti che si sono verificate in meno dell'1% dei pazienti adulti in trattamento con CELSENTRI negli studi clinici di fase 3.

**Tabella 4. Reazioni avverse clinicamente importanti che si sono verificate in meno dell'1 % dei pazienti adulti in trattamento con CELSENTRI negli studi clinici di fase 3.**

<u>Classificazione per sistemi e organi</u>	<u>Reazione Avversa</u>	<u>Frequenza</u>
Patologie cardiache	infarto del miocardio, ischemia miocardica	non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	pancitopenia, neutropenia, linfadenopatia	non comune
Patologie del sistema nervoso	perdita di coscienza, epilessia, epilessia da piccolo male, convulsioni, paralisi facciale, polineuropatia, areflessia	non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	sofferenza respiratoria, broncospasmo	non comune
Patologie gastrointestinali	pancreatite, emorragia del retto	non comune
Patologie renali e urinarie	insufficienza renale, poliuria	non comune

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	miosite	non comune
Infezioni ed infestazioni	polmonite	non comune
Patologie epatobiliari	cirrosi epatica	non comune
Disturbi psichiatrici	allucinazioni	non comune

In pazienti con infezioni da HIV e grave immunodeficienza quando viene istituita la terapia antiretrovirale combinata (CART), può verificarsi una reazione infiammatoria alle infezioni opportunistiche asintomatiche o residue (vedere paragrafo 4.4).

#### Alterazioni dei parametri di laboratorio

La tabella 5 illustra l'incidenza  $\geq 1\%$  delle alterazioni di Grado 3-4 (Criteri ACTG) sulla base della variazione massima dei valori dei test di laboratorio, indipendentemente dai valori al basale.

**Tabella 5: Incidenza  $\geq 1\%$  delle alterazioni di Grado 3-4 (Criteri ACTG) sulla base della variazione massima dei valori dei test di laboratorio, indipendentemente dai valori al basale negli studi MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2 (analisi dei dati aggregati, fino a 48 settimane)**

Parametro di laboratorio	Limite	Celsentri 300 mg due volte e + OBT N =421* (%)	OBT da solo N =207* (%)
Aspartato aminotransferasi	>5,0 x ULN	4,5	2,9
Alanina aminotransferasi	>5,0 x ULN	2,4	3,4
Bilirubina totale	>5,0 x ULN	5,7	5,3
Amilasi	>2,0 x ULN	5,5	5,8
Lipasi	>2,0 x ULN	4,9	6,3
Conta totale dei neutrofili	<750/mm <sup>3</sup>	3,8	1,9

ULN: Limite normale superiore

\* Percentuale basata sul totale dei pazienti valutati per ogni parametro di laboratorio

Casi di osteonecrosi sono stati segnalati in particolare in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, in pazienti con malattia HIV avanzata o esposti ad un trattamento a lungo termine con terapia antiretrovirale combinata (CART). La frequenza di questo evento non è nota (vedere paragrafo 4.4.).

#### **4.9 Sovradosaggio**

La dose massima somministrata negli studi clinici è stata di 1200 mg. La reazione avversa dose-limitante è stata l'ipotensione posturale.

Un prolungamento dell'intervallo QT è stato osservato nei cani e nelle scimmie a concentrazioni plasmatiche rispettivamente 6 e 12 volte superiori a quelle previste nell'uomo alla massima dose raccomandata di 300 mg due volte al giorno. Tuttavia, non è stato osservato un prolungamento dell'intervallo QT clinicamente significativo rispetto al gruppo con solo OBT quando la dose raccomandata di maraviroc è stata utilizzata negli studi clinici di fase 3 oppure in uno studio specifico di farmacocinetica effettuato per valutare il potenziale di CELSENTRI nel prolungare l'intervallo QT.

Non è disponibile un antidoto specifico per il sovradosaggio di CELSENTRI. Il trattamento del sovradosaggio deve includere misure generali di supporto, incluso il mantenimento del paziente in posizione supina, una valutazione attenta dei segni vitali del paziente, della pressione del sangue e dell'ECG.

Se indicato, l'eliminazione del maraviroc attivo non assorbito deve essere effettuata attraverso l'emesi o la lavanda gastrica. Anche la somministrazione di carbone attivo può essere utilizzata quale ausilio per rimuovere il farmaco non assorbito. Poiché maraviroc si lega alle protetine plasmatiche in misura moderata, la dialisi può essere utile per l'eliminazione del medicinale.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirali per uso sistemico, Altri Antivirali Codice ATC: J05AX09

#### **Meccanismo d'azione**

Maraviroc appartiene alla classe terapeutica denominata antagonisti CCR5. Maraviroc si lega in modo selettivo al recettore CCR5 umano per le chemochine, impedendo al virus dell'HIV-1 CCR-tropico di entrare nelle cellule.

#### **Attività antivirale *in vitro*:**

Maraviroc non possiede un'attività antivirale *in vitro* nei confronti dei virus che possono utilizzare il CXCR4 quale co-recettore di ingresso (virus con tropismo duplice o virus CXCR4 tropici, di seguito chiamati complessivamente virus "CXCR4-tropici"). In 43 isolati clinici primari di HIV-1 la concentrazione sierica di EC<sub>90</sub> è stata di 0,57 (0,06-10,7) ng/mL, senza variazioni significative tra i diversi sottotipi testati. L'attività antivirale di maraviroc per l'HIV-2 non è stata valutata. Per ulteriori dettagli consultare <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/eparintro>.

Quando utilizzata con altri medicinali antiretrovirali in colture cellulari, l'associazione di maraviroc non è stata antagonista con diversi NRTI, NNRTI, PI o con l'inibitore della fusione dell'HIV enfuvirtide.

#### **Resistenza:**

La fuga del virus da maraviroc può verificarsi attraverso 2 vie: la selezione del virus che può utilizzare il CXCR4 come suo co-recettore di ingresso (virus CXCR4-tropici) o la selezione del virus che continua ad utilizzare esclusivamente il CCR5 (virus CCR5-tropici).

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

Le varianti HIV-1 con sensibilità ridotta al maraviroc sono state selezionate *in vitro*, a seguito di passaggio seriale di due virus CCR-5 tropici (0 isolati di laboratorio, 2 isolati clinici). I virus resistenti a maraviroc sono rimasti CCR-5 tropici e non vi è stata una conversione dal virus CCR5-tropico ad un virus CXCR4-tropico.

Resistenza fenotipica: le curve di risposta alla concentrazione per i virus resistenti a maraviroc sono state caratterizzate per il fenotipo mediante curve che non hanno raggiunto il 100% di inibizione nei test che hanno utilizzato diluizioni seriali di maraviroc. Il tradizionale parametro che riflette la modifica di  $n$  volte dei valori di IC<sub>50</sub>/IC<sub>90</sub> non è stato utile per misurare la resistenza fenotipica, perché quei valori sono talvolta rimasti invariati pur in presenza di una sensibilità significativamente ridotta.

Resistenza genotipica: è stato osservato che le mutazioni si accumulano nell'involucro della glicoproteina gp120 (la proteina virale che si lega al co-recettore CCR5). La posizione di queste mutazioni non è stata coerente tra i diversi isolati. Pertanto, non è nota la rilevanza di queste mutazioni alla sensibilità di maraviroc in altri virus.

#### **Resistenza crociata *in vitro*:**

Gli isolati clinici dell'HIV-1 resistenti agli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI), agli inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), agli inibitori delle proteasi (PI) e a enfuvirtide erano tutti sensibili a maraviroc in coltura cellulare. I virus resistenti a maraviroc emersi *in vitro* sono rimasti sensibili all'inibitore di fusione enfuvirtide ed all'inibitore delle proteasi saquinavir.

### In vivo:

#### *Pazienti non trattati in precedenza*

Il profilo di resistenza in pazienti non trattati in precedenza non è stato caratterizzato.

#### *Pazienti trattati in precedenza*

Negli studi principali (MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2) il 7,6 % dei pazienti ha presentato un cambiamento nel tropismo da CCR5-tropico a CXCR4-tropico o tropismo duplice/misto tra lo screening ed il basale (periodo di 4-6 settimane).

#### Fallimento in pazienti con virus CXCR-4 tropico:

Il virus CXCR4-tropico è stato individuato al fallimento virologico in circa il 60 % dei soggetti che hanno fallito il trattamento con CELSENTRI, rispetto al 6 % di quelli che hanno fallito il trattamento nel braccio con OBT da solo. Per studiare la probabile origine del virus CXCR4-tropico in corso di trattamento, è stata effettuata una dettagliata analisi clonale sul virus di 20 soggetti rappresentativi (16 soggetti dei bracci di trattamento con CELSENTRI e 4 soggetti del braccio di trattamento con OBT da solo) nei quali un virus CXCR4-tropico è stato rilevato al fallimento del trattamento. Questa analisi ha indicato che il virus CXCR-4 era emerso da un preesistente serbatoio di CXCR-4 tropico non rilevato al basale, piuttosto che dalla mutazione del virus CCR5-tropico presente al basale. Un'analisi del tropismo a seguito di fallimento della terapia con CELSENTRI con virus CXCR4-tropico ha dimostrato che la popolazione virale è ritornata ad un tropismo CCR5 nella maggior parte dei pazienti durante il periodo di follow-up a seguito di interruzione del trattamento con CELSENTRI. Dei 44 pazienti studiati, la popolazione virale in 30 soggetti è ritornata ad un tropismo esclusivamente CCR5 durante un follow-up mediano di 203 giorni; 14 pazienti hanno continuato ad avere un virus CXCR4-tropico documentabile. Tuttavia, il periodo di follow-up in questi pazienti è stato più breve (mediana di 16 giorni).

Al momento del fallimento con il virus CXCR4-tropico, sulla base dei dati disponibili il modello di resistenza ad altri antiretrovirali sembra simile a quello della popolazione con virus CCR5-tropico al basale. Pertanto, nella selezione di un regime terapeutico si deve supporre che i virus che formano una parte della popolazione con virus CXCR4-tropico precedentemente non identificata (popolazione virale minore) presentino lo stesso profilo di resistenza della popolazione con virus CCR5-tropico.

#### Fallimento in pazienti virus CCR-5 tropico:

Resistenza fenotipica: nei pazienti con virus CCR-5 tropico al momento del fallimento terapeutico con CELSENTRI, 15 su 36 pazienti avevano il virus con sensibilità ridotta a maraviroc. Nei restanti 21 pazienti non è stata osservata un'evidenza di virus con sensibilità ridotta, identificata mediante analisi virologiche esplorative effettuate su un gruppo rappresentativo. Non è stato ancora stabilito un valore di cut-off clinicamente validato per una risposta virologica ridotta. Pertanto, il proseguimento della terapia con maraviroc dopo fallimento del trattamento non può essere generalmente raccomandato, indipendentemente dal tropismo virale osservato.

Resistenza genotipica: il profilo di resistenza del virus dei pazienti trattati in precedenza non è stato ancora pienamente caratterizzato. Sono state identificate specifiche mutazioni associate ad una ridotta sensibilità a maraviroc nei virus di 5 pazienti, ma per ogni paziente è stato osservato un profilo di mutazioni diverso.

### **Risultati clinici**

#### Studi in pazienti con CCR5-tropico trattati in precedenza:

L'efficacia clinica di CELSENTRI (in combinazione con altri medicinali antiretrovirali) sui livelli plasmatici di HIV RNA e sulla conta di cellule CD4+ è stata studiata in due studi clinici principali attualmente in corso, randomizzati, in doppio cieco, multicentrici (MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2, n= 1076) in pazienti con infezione da HIV-1 CCR-5 tropico, determinato con il Test Trofile della Monogram.

I pazienti elegibili per questi studi erano stati precedentemente esposti ad almeno 3 classi di medicinali antiretrovirali [ $\geq 1$  inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI),  $\geq 1$  inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI),  $\geq 2$  inibitori delle proteasi (PI), e/o enfurvirtide] o avevano una resistenza documentata ad almeno un membro di ogni classe. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:2:1 al gruppo con CELSENTRI 300 mg (equivalenza di dose) una volta al giorno, due volte al giorno o placebo in combinazione con un trattamento ottimizzato costituito da 3-6 medicinali antiretrovirali (escluso ritonavir a bassi dosaggi). Il trattamento ottimizzato (OBT) è stato scelto sulla base dei precedenti trattamenti del paziente e delle misurazioni della resistenza genotipica e fenotipica al basale.

**Tabella 6: Caratteristiche demografiche e basali dei pazienti arruolati negli studi MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2 (Analisi Aggregata)**

<b>Caratteristiche demografiche e basali</b>	<b>CELSENTRI 300 mg due volte al giorno + OBT</b>	<b>OBT da solo</b>
	<b>N = 426</b>	<b>N = 209</b>
Età (anni) (Range, anni)	46,3 21-73	45,7 29-72
Sesso maschile	89,7 %	88,5 %
Razza (Bianca/Nera/Altro)	85,2 % / 12 % / 2,8 %	85,2 % / 12,4 % / 2,4 %
HIV-1 RNA medio basale ( $\log_{10}$ copie/mL)	4,85	4,86
Conta di cellule CD4+ mediana basale (cellule/mm <sup>3</sup> ) (range, cellule/mm <sup>3</sup> )	166,8 (2,0-820,0)	171,3 (1,0-675,0)
Carica virale allo screening $\geq 100.000$ copie/ml	179 (42,0%)	84 (40,2%)
Conta di cellule CD4+ al basale $\leq 200$ cellule/mm <sup>3</sup>	250 (58,7%)	118 (56,5%)
Numero (Percentuale) di pazienti con punteggio GSS:		
0	102 (23,9 %)	51 (24,4 %)
1	138 (32,4 %)	53 (25,4 %)
2	80 (18,8 %)	41 (19,6 %)
$\geq 3$	104 (24,4 %)	59 (28,2 %)

Test di resistenza GeneSeq

Un numero limitato di pazienti di razze diverse da quella caucasica sono stati inclusi negli studi clinici principali e pertanto sono disponibili dati limitati su queste popolazioni di pazienti.

L'incremento medio della conta di cellule CD4+ rispetto al basale, in pazienti che hanno fallito con viraggio del tropismo a tropismo duplice/misto o CXCR4, è stato maggiore nel gruppo CELSENTRI 300 mg due volte al giorno + OBT (+56 cellule/mm<sup>3</sup>) rispetto a quanto osservato nei pazienti che hanno fallito con la sola OBT (+13,8 cellule/mm<sup>3</sup>) indipendentemente dal tropismo.

**Tabella 7. Risultati del trattamento randomizzato alla 48<sup>a</sup> settimana (Studi aggregati MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2)**

<b>Risultati</b>	<b>CESENTRI 300 mg due volte al giorno + OBT N=426</b>	<b>OBT da solo N=209</b>	<b>Differenza del trattamento<sup>1</sup> (Intervallo di Confidenza<sup>2</sup>)</b>
HIV-1 RNA Variazione rispetto al basale (log <sub>10</sub> copie/ml)	-1,84	-0,78	-1,05 (-1,33, -0,78)
Proporzione di pazienti con HIV RNA <400 copie/ml	56,1%	22,5 %	Odds ratio: 4,76 (3,24, 7,00)
Proporzione di pazienti con HIV RNA <50 copie/ml	45,5 %	16,7 %	Odds ratio: 4,49 (2,96, 6,83)
Variazione dal basale della conta delle cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> )	124,07	60,93	63,13 (44,28, 81,99)

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

<sup>2</sup> Per tutti gli endpoint di efficacia gli intervalli di confidenza sono stati del 95%, ad esclusione della variazione di HIV-1 RNA rispetto al basale che è stata del 97,5%

CESENTRI 300 mg due volte al giorno + OBT è stato superiore a OBT da solo in tutti i sottogruppi di pazienti presi in esame (vedere Tabella 8). I pazienti con una conta CD4+ molto bassa al basale (< 50 cell/uL) hanno avuto un esito meno favorevole. Questo sottogruppo presentava un numero elevato di indicatori di prognosi negativa, ovvero una resistenza diffusa ed elevate cariche virali al basale. Tuttavia, è stato comunque dimostrato un significativo beneficio del trattamento con CESENTRI rispetto a OBT da solo (vedere Tabella 8).

**Tabella 8. Proporzione di pazienti che hanno raggiunto <50 copie/ml alla 48<sup>a</sup> settimana suddivisi per sottogruppo (Studi aggregati MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2, ITT)**

<b>Sottogruppi</b>	<b>HIV-1 RNA &lt;50 copie/ml</b>	
	<b>CESENTRI 300 mg due volte al giorno + OBT N=426</b>	<b>OBT da solo N=209</b>
HIV-1 RNA al basale:		
< 5,0 log <sub>10</sub> copie/ml	58,4 %	26,0 %
≥ 5,0 log <sub>10</sub> copie/ml	34,7 %	9,5 %
CD4+ al basale (cellule/uL):		
< 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
Numero di ARV attivi in OBT <sup>1,2</sup> :		
0	32,7%	2,0 %
1	44,5%	7,4 %
2	58,2%	31,7 %
≥ 3	62 %	38,6 %

<sup>1</sup>La sospensione o l'insuccesso virologico sono stati considerati come insuccessi

<sup>2</sup>Sulla base del punteggio GSS.

### Studi in pazienti non-CCR5-tropici trattati in precedenza

Lo studio A4001029 è uno studio esplorativo condotto in pazienti con infezione da HIV-1 con tropismo duplice/misto o tropismo CXCR4 con un disegno simile a quello degli studi MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2. In questo studio, non sono state dimostrate né una superiorità né una non-inferiorità rispetto a OBT da solo, sebbene non sia stato rilevato un esito negativo sulla carica virale o sulla conta di cellule CD4+.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Assorbimento: l'assorbimento di maraviroc è variabile con picchi multipli. Le concentrazioni plasmatiche mediane di picco di maraviroc vengono raggiunte a distanza di 2 ore (range 0,5-4 ore) dopo somministrazione singola di dosi orali da 300 mg in compresse commerciali somministrate a volontari sani. La farmacocinetica di maraviroc per via orale non è proporzionale alla dose nell'ambito del range posologico. La biodisponibilità assoluta di una dose da 100 mg è del 23 % ed è prevedibile che sia del 33 % con il dosaggio da 300 mg. Maraviroc è un substrato della pompa di efflusso glicoproteina-P.

La somministrazione concomitante di una compressa da 300 mg con una colazione ricca di grassi ha ridotto la  $C_{max}$  e la AUC di maraviroc del 33 % in volontari sani. Negli studi di efficacia e sicurezza di CELSENTRI non ci sono state restrizioni alimentari (vedere paragrafo 5.1). Pertanto, CELSENTRI può essere assunto con o senza cibo alle dosi raccomandate (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione: maraviroc si lega (circa il 76 %) alle proteine plasmatiche dell'uomo e presenta un'affinità moderata per l'albumina e per la glicoproteina alfa-1 acida. Il volume di distribuzione di maraviroc è di circa 194 l.

Metabolismo: gli studi sull'uomo e gli studi *in vitro* effettuati utilizzando microsomi epatici umani ed enzimi espressi hanno dimostrato che maraviroc viene principalmente metabolizzato dal sistema del citocromo P450 in metaboliti che sono essenzialmente inattivi nei confronti del virus HIV-1. Gli studi *in vitro* indicano che il CYP3A4 è il principale enzima responsabile del metabolismo di maraviroc. Gli studi *in vitro* indicano inoltre che gli enzimi polimorfici CYP2C9, CYP2D6 e CYP2C19 non contribuiscono in misura significativa al metabolismo di maraviroc.

Maraviroc è il principale componente in circolazione (circa il 42 % della radioattività) a seguito di una singola dose orale da 300 mg. Il metabolita in circolazione più significativo nell'uomo è un'ammina secondaria (circa il 22 % della radioattività) formata attraverso N-dealchilazione. Questo metabolita polare non possiede un'attività farmacologica significativa. Altri metaboliti sono i prodotti della mono-ossidazione e sono solo componenti di minima importanza della radioattività plasmatica.

Eliminazione: è stato effettuato uno studio di bilancio di massa/escrezione utilizzando una dose da 300 mg di maraviroc marcata con  $^{14}C$ . Circa il 20 % della dose radiomarcata è stata individuata nelle urine ed il 76 % nelle feci per un periodo di oltre 168 ore. Maraviroc è stato il principale componente presente nelle urine (media dell'8% della dose) e nelle feci (media del 25 % della dose). Il resto è stato eliminato sotto forma di metaboliti. Dopo somministrazione endovenosa (30 mg) l'emivita di maraviroc era di 13,2 ore ed il 22 % della dose è stato escreto immodificato nelle urine ed i valori della clearance totale e della clearance renale erano rispettivamente di 44,0 l/h e 10,17 l/h.

Bambini: la farmacocinetica di maraviroc nei pazienti pediatrici non è stata stabilita (vedere paragrafo 4.2).

Anziani: è stata effettuata un'analisi di popolazione degli studi di Fase 1/2a e di Fase 3 (16-65 anni) e non sono stati osservati effetti dell'età (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale: la farmacocinetica di maraviroc non è stata studiata in pazienti con compromissione renale. Tuttavia, la clearance renale contribuisce per meno del 25 % della clearance totale di maraviroc in assenza di inibitori del CYP3A4; pertanto l'impatto della compromissione renale sull'eliminazione di maraviroc dovrebbe essere minimo. In presenza di inibitori metabolici la clearance renale può rappresentare fino al 70 % della clearance totale di maraviroc e pertanto in questo caso la compromissione renale può causare un aumento dell'esposizione a maraviroc (vedere paragrafi 4.2 e 4.4.).

Compromissione epatica: maraviroc viene principalmente metabolizzato ed eliminato dal fegato. Uno studio ha confrontato la farmacocinetica di una singola dose di CELSENTRI 300 mg in pazienti con compromissione epatica lieve (Classe Child-Pugh A, n=8) e moderata (Classe Child-Pugh B, n=8) rispetto a volontari sani (n=8). I rapporti della media geometrica della  $C_{max}$  e della  $AUC_{last}$  sono stati rispettivamente dell'11 % e del 25 % più elevati per i soggetti con compromissione epatica lieve, e rispettivamente del 32 % e del 46 % più elevati per i soggetti con compromissione epatica moderata rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale. In questi soggetti gli effetti della compromissione epatica moderata possono essere sottostimati a causa dei dati limitati sui pazienti con ridotta capacità metabolica e maggiore clearance renale. I risultati devono quindi essere interpretati con cautela. La farmacocinetica di maraviroc non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Razza: non sono state osservate differenze tra i soggetti Caucasici, Asiatici e Neri. La farmacocinetica di altre razze non è stata valutata.

Sesso: non sono state osservate differenze significative nella farmacocinetica.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'attività farmacologica primaria (affinità del recettore CCR5) era presente nella scimmia (100 % di occupazione del recettore) e limitata nel topo, ratto, coniglio e cane. Nei topi e negli esseri umani che non esprimono i recettori CCR5 per delezione genetica non sono state segnalate conseguenze avverse significative.

Gli studi *in vitro* ed *in vivo* hanno evidenziato che maraviroc può comportare un incremento dell'intervallo QTc, senza evidenze di aritmia, quando impiegato a dosi superiori a quelle terapeutiche.

Gli studi di tossicità a dosi ripetute nei ratti hanno identificato nel fegato l'organo bersaglio primario di tossicità (aumento delle transaminasi, iperplasia del dotto biliare, necrosi).

Il potenziale carcinogeno di maraviroc è stato valutato con uno studio della durata di 6 mesi sul topo transgenico ed uno studio di 24 mesi sui ratti. Nei topi, maraviroc non ha causato un incremento statisticamente significativo nell'incidenza di tumori con esposizioni sistemiche nel range di 7-39 volte l'esposizione nell'uomo (basata sulla AUC del farmaco libero nell'arco di 0-24 ore) alla dose di 300 mg due volte al giorno. Nei ratti, la somministrazione di maraviroc ad un'esposizione sistemica 21 volte quella prevista nell'uomo ha prodotto adenomi alla tiroide insieme ad alterazioni epatiche adattative. Questi risultati sono considerati di scarsa rilevanza per l'uomo. Inoltre, nello studio sul ratto con un'esposizione sistemica di almeno 15 volte quella prevista nell'uomo, sono stati riportati colangiocarcinomi (2/60 maschi alla dose di 900 mg/kg) e colangioma (1/60 femmine alla dose di 500 mg/kg).

Maraviroc non ha evidenziato un'attività mutagena o genotossica in una batteria di test *in vitro* ed *in vivo* incluso il test di mutazione batterica inversa, il test delle aberrazioni cromosomiche nei linfociti umani e nei micronuclei del midollo spinale del ratto.

Maraviroc non ha compromesso l'accoppiamento o la fertilità dei ratti maschi o femmine e non ha avuto effetti sullo sperma dei ratti maschi trattati con dosi fino a 1000 mg/kg. L'esposizione a questo livello di dose corrispondeva a 39 volte la AUC del farmaco libero stimata in clinica per una dose da 300 mg due volte al giorno.

Gli studi sullo sviluppo embrio-fetale sono stati condotti nei ratti e nei conigli con dosi fino a 39 e 34 volte la AUC del farmaco libero stimata in clinica per una dose da 300 mg due volte al giorno. Nel coniglio, a dosi tossiche per la madre, 7 feti hanno evidenziato anomalie esterne e in 1 feto questo è stato osservato con l'impiego di metà dose (75 mg/kg).

Gli studi sullo sviluppo pre e post-natale sono stati condotti sui ratti con dosi fino a 27 volte la AUC del farmaco libero stimata in clinica per una dose da 300 mg due volte al giorno. È stato osservato un lieve incremento dell'attività motoria in ratti maschi trattati con dosi elevate, sia al momento dello svezzamento sia da adulti, mentre non sono stati osservati effetti sui ratti femmine. Altri parametri sullo sviluppo di questa prole, inclusi gli effetti sulla fertilità e sulla riproduzione, non sono stati alterati dalla somministrazione materna di maraviroc.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina  
Calcio idrogeno fosfato anidro  
Amido sodio glicolato  
Magnesio stearato

#### Rivestimento:

Alcol polivinilico  
Diossido di titanio  
Macrogol 3350  
Talco  
Lecitina di soia  
Lacca di alluminio contenente indaco carminio (E132)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura in polipropilene a prova di bambino ed un foglio di alluminio/sigillo in polietilene ad induzione di calore contenente 180 compresse rivestite con film.

Blister in polivinilcloruro con foglio di alluminio in confezione da 30, 60, 90 compresse rivestite con film e confezioni multiple da 180 (2 x 90) compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Regno Unito

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/418/001  
EU/1/07/418/002  
EU/1/07/418/003  
EU/1/07/418/004  
EU/1/07/418/005

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

18 settembre 2007

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu>

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CELSENTRI 300 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di maraviroc.

### Eccipienti

Ogni compressa da 300 mg contiene 1,68 mg di lecitina di soia.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film di colore blu, biconvesse, di forma ovale con impresso "Pfizer" su un lato e "MVC 300" dall'altro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

CELSENTRI, in combinazione con altri medicinali antiretrovirali, è indicato per il trattamento di pazienti adulti già trattati che presentano un'infezione documentata causata solo dal virus HIV-1 CCR5-tropico (vedere paragrafo 4.2).

Questa indicazione si basa sui dati di sicurezza e di efficacia di due studi clinici in doppio cieco, controllati verso placebo effettuati in pazienti già trattati (vedere paragrafo 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La terapia deve essere iniziata da un medico esperto nel trattamento dell'infezione da HIV.

Prima di iniziare il trattamento con CELSENTRI è necessario confermare che è presente solo un'infezione causata dal virus HIV-1 CCR5-tropico (ovvero che il virus CXCR4 o con tropismo duplice/misto non sia stato individuato) utilizzando un test adeguatamente validato e sensibile su un campione di sangue appena prelevato. Negli studi clinici di CELSENTRI è stato utilizzato il test Trofile della Monogram (vedere paragrafi 4.4. e 5.1). Sono attualmente in corso di valutazione altri test fenotipici e genotipici. Il tropismo virale non può essere previsto in modo sicuro in base all'anamnesi sui trattamenti precedenti ed alla valutazione di campioni di sangue già precedentemente conservati.

Non sono attualmente disponibili dati sul riutilizzo di CELSENTRI in pazienti che al momento presentano solo un'infezione causata dal virus HIV-1 CCR5-tropico, ma che hanno una storia di fallimento con CELSENTRI (o con altri antagonisti CCR5) con un virus CXCR4 o con tropismo duplice/misto. Non sono disponibili dati sul passaggio da un medicinale di una classe antiretrovirale diversa a CELSENTRI in pazienti virologicamente soppressi. Devono essere prese in considerazione altre alternative terapeutiche.

Adulti: la dose raccomandata di CELSENTRI è 150 mg, 300 mg o 600 mg due volte al giorno in base alle interazioni con le terapie antiretrovirali concomitanti e con altri medicinali (vedere Tabella 2 nel paragrafo 4.5). CELSENTRI può essere assunto con o senza cibo.

Bambini: l'uso di CELSENTRI non è raccomandato nei bambini a causa della mancanza di dati di sicurezza, efficacia e farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2).

Anziani: l'esperienza nei pazienti di età > 65 anni è limitata (vedere paragrafo 5.2), pertanto CELSENTRI deve essere impiegato con cautela in questa popolazione.

Compromissione renale: si raccomanda una modifica della posologia solo nei pazienti con compromissione renale che assumono potenti inibitori del CYP3A4 quali:

- inibitori delle proteasi (ad eccezione di tipranavir/ritonavir)
- chetoconazolo, itraconazolo, claritromicina, telitromicina.

CELSENTRI deve essere impiegato con cautela in pazienti con compromissione renale (CLcr < 80 ml/min) in trattamento con inibitori potenti del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Nella Tabella 1 che segue sono riportate le linee guida per l'aggiustamento dell'intervallo posologico sulla base di simulazioni di un peggioramento della compromissione renale in pazienti che assumono contemporaneamente gli inibitori potenti del CYP3A4. La sicurezza e l'efficacia di questi aggiustamenti di intervallo posologico non sono state valutate clinicamente. Pertanto, la risposta clinica al trattamento deve essere attentamente monitorata in questi pazienti.

**Tabella 1. Aggiustamenti degli intervalli posologici in base alla simulazione di un peggioramento della compromissione renale (per le raccomandazioni posologiche vedere la Tabella 2 al paragrafo 4.5)**

Intervallo posologico raccomandato di CELSENTRI	Clearance della creatinina (CLcr) (ml/min)		
	50- 80 ml/min	<50 – 30 ml/min	<30 ml/min
In assenza di inibitori potenti del CYP3A4 o di somministrazione concomitante con tipranavir/ritonavir	Non è necessario un aggiustamento dell'intervallo posologico		
Se somministrato insieme agli inibitori potenti del CYP3A4, ad es. lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, chetoconazolo (vedere anche paragrafo 4.5)	Ogni 24 ore		
Se somministrato insieme a saquinavir/ritonavir	Ogni 24 ore	Ogni 48 ore	Ogni 72 ore

Compromissione epatica: sono disponibili dati limitati in pazienti con compromissione epatica, pertanto CELSENTRI deve essere impiegato con cautela in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafi 4.4. e 5.2).

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, alle arachidi o alla soia oppure ad uno qualsiasi degli eccipienti.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

CELSENTRI deve essere assunto nell'ambito di un regime di associazione con farmaci antiretrovirali. CELSENTRI deve essere associato in modo ottimale ad altri antiretrovirali verso i quali il virus del paziente è sensibile (vedere paragrafo 5.1).

CELSENTRI deve essere utilizzato solo quando viene identificata un'infezione causata dal virus HIV-1 CCR5-tropico (ovvero quando il virus CXCR4 o con tropismo duplice/misto non sia stato individuato) documentata con un test adeguatamente validato e sensibile (vedere paragrafi 4.1, 4.2. e 5.1). Negli studi clinici di CELSENTRI è stato utilizzato il test Trofile della Monogram. Sono attualmente in corso di valutazione altri test fenotipici e genotipici. Il tropismo virale non può essere previsto in base all'anamnesi dei trattamenti precedenti o alla valutazione di campioni di sangue già precedentemente conservati.

Cambiamenti nel tropismo virale si verificano nel corso dell'infezione in pazienti infetti con il virus HIV-1. Pertanto, è necessario iniziare il trattamento subito dopo il test del tropismo.

E' stato osservato che la resistenza ad altre classi antiretrovirali è risultata simile nel virus CXCR4-tropico precedentemente non documentato ed appartenente alla popolazione virale minore, rispetto a quella riscontrata nel virus CCR5-tropico.

Aggiustamento posologico: i medici devono assicurare che venga effettuato un appropriato aggiustamento del dosaggio di CELSENTRI quando CELSENTRI viene somministrato insieme agli inibitori e/o agli induttori del CYP3A4 dal momento che le concentrazioni di maraviroc ed i suoi effetti terapeutici possono esserne influenzati (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). Vedere anche i rispettivi Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto degli altri medicinali antiretrovirali utilizzati nell'associazione.

Informazioni per i pazienti: i pazienti devono essere informati del fatto che i farmaci antiretrovirali, incluso CELSENTRI, non hanno dimostrato di prevenire il rischio di trasmissione dell'HIV attraverso rapporti sessuali oppure sangue infetto. I pazienti devono continuare ad usare le opportune precauzioni. Inoltre, i pazienti devono essere informati del fatto che CELSENTRI non è un trattamento per la guarigione dall'infezione da HIV-1.

Ipotensione posturale: quando CELSENTRI è stato somministrato in studi condotti su volontari sani a dosi superiori alla dose raccomandata, i casi di ipotensione posturale sintomatica sono stati osservati ad una frequenza superiore a quella del placebo. Tuttavia, quando CELSENTRI è stato somministrato alla dose raccomandata in pazienti con infezione da HIV in studi clinici di fase 3, gli episodi di ipotensione posturale sono stati osservati ad una frequenza simile al placebo (circa 0,5 %). Occorre prestare attenzione quando CELSENTRI viene somministrato in pazienti con anamnesi di ipotensione posturale o che assumono medicinali concomitanti per ridurre la pressione.

Potenziati effetti sull'immunità: gli antagonisti CCR5 possono compromettere la risposta immunitaria ad alcune infezioni. Ciò deve essere tenuto in considerazione quando si trattano infezioni come la tubercolosi in fase attiva e le infezioni micotiche invasive. Negli studi principali, l'incidenza delle infezioni che definiscono l'AIDS è stata simile tra i bracci di trattamento con CELSENTRI e placebo.

Sicurezza cardiovascolare: i dati sull'uso di CELSENTRI in pazienti con grave malattia cardiovascolare sono limitati; pertanto, è necessario prestare particolare attenzione quando questi pazienti vengono trattati con CELSENTRI.

Sindrome da riattivazione immunitaria: in pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunistici asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le prime settimane o mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Esempi rilevanti di ciò sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite causata da *Pneumocystis jirovecii* (precedentemente noto come *Pneumocystis carinii*). Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e, se necessario, deve essere iniziato un trattamento.

Osteonecrosi: sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (incluso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni o difficoltà nel movimento.

Sicurezza epatica: la sicurezza e l'efficacia di CELSENTRI non sono state studiate in modo specifico in pazienti con disturbi epatici di base significativi.

Un caso di epatotossicità associata a reazioni allergiche e con possibile correlazione a CELSENTRI è stato segnalato in uno studio condotto su volontari sani. Inoltre, un aumento delle reazioni avverse epatiche è stato osservato con CELSENTRI nell'ambito degli studi condotti su soggetti con infezioni da HIV già trattati, sebbene non si sia verificato un aumento complessivo delle alterazioni dei test di funzionalità epatica di Grado 3/4 secondo i criteri ACTG (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con disfunzione epatica preesistente, inclusi quelli con epatite cronica in fase attiva, possono presentare un aumento della frequenza di alterazioni della funzionalità epatica durante la terapia antiretrovirale combinata e devono essere monitorati in base alla pratica standard.

L'interruzione del trattamento con CELSENTRI deve essere presa in considerazione in tutti i pazienti che presentano segni o sintomi di epatite acuta, in particolare se si sospetta un'ipersensibilità farmaco-correlata, o nei pazienti con aumento delle transaminasi epatiche associato a rash o ad altri sintomi sistemici di possibile ipersensibilità (ad es. rash con prurito, eosinofilia o IgE elevate).

Poiché sono disponibili dati molto limitati in pazienti con co-infezioni da epatite B/C, è necessario prestare particolare attenzione quando questi pazienti vengono trattati con CELSENTRI. In caso di terapia antivirale concomitante per l'epatite B e/o C, vedere anche i relativi Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto di questi medicinali.

Sono disponibili solo dati limitati su pazienti con ridotta funzionalità epatica e pertanto CELSENTRI deve essere utilizzato con cautela in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Compromissione renale: la sicurezza e l'efficacia di CELSENTRI non sono state studiate in modo specifico nei pazienti con compromissione renale e pertanto CELSENTRI deve essere utilizzato con cautela in questa popolazione di pazienti.

In assenza di inibitori del metabolismo, la clearance renale rappresenta meno del 25 % della clearance totale di maraviroc e pertanto la compromissione renale non dovrebbe alterare in modo significativo l'esposizione a maraviroc.

In presenza di inibitori del metabolismo, la clearance renale può rappresentare il 70 % della clearance totale di maraviroc e quindi in questo caso una compromissione renale può causare un aumento dell'esposizione a maraviroc. Pertanto, CELSENTRI deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione renale (CLcr < 80ml/min) che assumono contemporaneamente potenti inibitori del CYP3A4. Nella Tabella 1 sono riportate le linee guida per l'aggiustamento dell'intervallo posologico sulla base di simulazioni di un peggioramento della compromissione renale in pazienti che assumono contemporaneamente gli inibitori potenti del CYP3A4. La sicurezza e l'efficacia degli aggiustamenti dell'intervallo posologico non sono state valutate clinicamente. Pertanto, la risposta clinica al trattamento deve essere attentamente monitorata in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Lecitina di soia: CELSENTRI contiene lecitina di soia. CELSENTRI non deve essere utilizzato se un paziente è ipersensibile alle arachidi o alla soia.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Maraviroc è un substrato del citocromo P450 CYP3A4. La somministrazione concomitante di CELSENTRI con i medicinali che inducono il CYP3A4 può ridurre le concentrazioni di maraviroc ed i suoi effetti terapeutici. La somministrazione concomitante di CELSENTRI e medicinali che inibiscono il CYP3A4 può aumentare le concentrazioni plasmatiche di maraviroc. Si raccomanda un aggiustamento della dose di CELSENTRI quando somministrato insieme agli inibitori e/o induttori del CYP3A4. Ulteriori dettagli sui medicinali somministrati insieme a CELSENTRI sono riportati di seguito (vedere Tabella 2).

Gli studi condotti sui microsomi epatici umani e sui sistemi enzimatici ricombinanti hanno evidenziato che maraviroc non inibisce alcuno dei principali enzimi P450 a concentrazioni clinicamente rilevanti (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4). Maraviroc non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica del midazolam, sui contraccettivi orali etinilestradiolo e levonorgestrel o sul rapporto 6 $\beta$ -idrossicortisolo/cortisolo urinari e ciò suggerisce che non vi è né inibizione né induzione del CYP3A4 *in vivo*. Con concentrazioni più elevate di maraviroc non è possibile escludere una potenziale inibizione del CYP2D6. I dati *in vitro* e i dati clinici evidenziano che la probabilità che maraviroc possa modificare la farmacocinetica dei medicinali somministrati insieme a maraviroc è bassa.

La clearance renale rappresenta circa il 23 % della clearance totale di maraviroc quando maraviroc viene somministrato in assenza di inibitori del CYP3A4. Poiché sono coinvolti entrambi i processi passivo ed attivo, è possibile una competizione per l'eliminazione con altri principi attivi eliminati per via renale. Tuttavia, la somministrazione concomitante di CELSENTRI con tenofovir (substrato per l'eliminazione renale) e co-trimossazolo (contiene trimetoprim, un inibitore del trasporto cationico a livello renale) non ha evidenziato alcun effetto sulla farmacocinetica di maraviroc. Inoltre, la somministrazione concomitante di CELSENTRI e lamivudina/zidovudina non ha evidenziato un effetto di maraviroc sulla farmacocinetica di lamivudina (eliminata principalmente per via renale) o di zidovudina (metabolismo non-P450 e clearance renale). L'effetto di maraviroc sulla glicoproteina-P non è stato valutato. Non può essere escluso un effetto inibitorio.

**Tabella 2. Interazioni e raccomandazioni posologiche con altri medicinali**

Medicinali suddivisi per area terapeutica (dose di CELSENTRI utilizzata nello studio)	Effetti sui livelli di farmaco Rapporto della media geometrica ( <i>range</i> ), se non diversamente indicato	Raccomandazioni sulla somministrazione concomitante
<b>ANTINFETTIVI</b>		
<b>Antiretrovirali</b>		
<b>NRTI</b>		
Lamivudina 150 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Lamivudina AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,13 (0,82, 2,09) Lamivudina C <sub>max</sub> : ↔ 1,16 (0,46, 2,55) Le concentrazioni di maraviroc non sono state misurate; nessun effetto previsto.	Nessuna interazione significativa osservata/prevista. <b>CELSENTRI 300 mg due volte al giorno e NRTI possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.</b>
Tenofovir 300 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,03 (0,83, 1,19) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↔ 1,03 (0,68, 1,45) Le concentrazioni di tenofovir non sono state misurate; nessun effetto previsto.	
Zidovudina 300 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Zidovudina AUC <sub>12</sub> : ↔ 0,98 (0,45, 1,88) Zidovudina C <sub>max</sub> : ↔ 0,93 (0,38, 2,70) Le concentrazioni di maraviroc non sono state misurate; nessun effetto previsto.	
<b>NNRTI</b>		
Efavirenz 600 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,55 (90 % IC: 0,49, 0,62) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,49 (90 % IC : 0,38, 0,63) Le concentrazioni di efavirenz non sono state misurate; nessun effetto previsto.	<b>La dose di CELSENTRI deve essere aumentata a 600 mg due volte al giorno quando somministrato con efavirenz in assenza di un PI o di un altro potente inibitore del CYP3A4.</b> Per la combinazione di

		efavirenz + PI vedere di seguito.
Nevirapina 200 mg BID (maraviroc 300 mg Singola Dose)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ rispetto ai controlli storici Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ rispetto ai controlli storici Le concentrazioni di nevirapina non sono state misurate; nessun effetto previsto.	Il confronto con l'esposizione nei controlli storici suggerisce che <b>CELSENTRI 300 mg due volte al giorno e nevirapina possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.</b>
<b>PI</b>		
Atazanavir 400 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 3,57 (2,55, 4,45) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,09 (1,31, 4,19) Le concentrazioni di atazanavir non sono state misurate; nessun effetto previsto.	<b>La dose di CELSENTRI deve essere ridotta a 150 mg due volte al giorno se somministrato con un PI; <u>ad eccezione di quando associato a tipranavir/ritonavir o fosamprenavir/ritonavir, casi in cui la dose deve essere 300 mg BID.</u></b> Maraviroc non altera in modo significativo i livelli dei PI.
Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 4,88 (3,28, 6,49) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,67 (1,52, 3,90) Le concentrazioni di atazanavir/ritonavir non sono state misurate; nessun effetto previsto.	
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 3,95 (2,32, 5,52) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 1,97 (1,26, 2,70) Le concentrazioni di lopinavir/ritonavir non sono state misurate; nessun effetto previsto.	
Saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg BID (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 9,77 (5,42, 20,5) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 4,78 (2,11, 9,88) Le concentrazioni di saquinavir/ritonavir non sono state misurate; nessun effetto previsto.	
Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg BID (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 4,05 (2,10, 21,2) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,29 (0,74, 17,8) Le concentrazioni di darunavir e ritonavir sono state in linea con i dati storici.	
Nelfinavir	Sono disponibili dati limitati sulla co-somministrazione con nelfinavir. Nelfinavir è un inibitore potente del CYP3A4 e si prevede che aumenti le concentrazioni di maraviroc.	
Indinavir	Sono disponibili dati limitati sulla co-somministrazione con indinavir. Indinavir è un inibitore potente del CYP3A4. L'analisi farmacocinetica di popolazione negli studi di fase 3 suggerisce che una riduzione della dose di maraviroc quando co-somministrato con indinavir consente un'appropriata esposizione a maraviroc.	
Fosamprenavir/ritonavir	Fosamprenavir è considerato un inibitore moderato del CYP3A4. L'analisi farmacocinetica di popolazione suggerisce che non è necessario un aggiustamento della dose di maraviroc.	
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg BID (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,02 (0,65, 1,87) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↔ 0,86 (0,37, 3,20) Le concentrazioni di tipranavir/ritonavir sono state in linea con i dati storici.	

<b>NNRTI + PI</b>		
Efavirenz 600 mg QD + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,53 (1,71, 3,15) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 1,25 (0,87, 2,82) Le concentrazioni di efavirenz, lopinavir/ritonavir non sono state misurate; nessun effetto previsto.	<b>La dose di CELSENTRI deve essere ridotta a 150 mg due volte al giorno quando somministrato con efavirenz in presenza di un PI (ad eccezione di fosamprenavir/ritonavir, caso in cui la dose deve essere 300 mg due volte al giorno).</b>
Efavirenz 600 mg QD + saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg BID (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 5,00 (3,04, 6,31) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,26 (0,68, 4,09) Le concentrazioni di efavirenz, saquinavir/ritonavir non sono state misurate; nessun effetto previsto.	
Efavirenz e atazanavir/ritonavir o darunavir/ritonavir	Non sono stati studiati. In base all'estensione dell'inibizione da parte di atazanavir/ritonavir o darunavir/ritonavir in assenza di efavirenz si prevede un aumento dell'esposizione.	
<b>Antibiotici</b>		
Sulfametossazolo/ Trimetoprim 800 mg/160 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,11 (0,84, 1,53) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↔ 1,19 (0,69, 1,73) Le concentrazioni di Sulfametossazolo/trimetoprim non sono state misurate; nessun effetto previsto.	<b>CELSENTRI 300 mg due volte al giorno e sulfametossazolo/trimetoprim possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.</b>
Rifampicina 600 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc AUC: ↓ 0,37 (90 % IC: 0,33, 0,41) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,34 (90 % IC: 0,26, 0,43) Le concentrazioni di rifampicina non sono state misurate; nessun effetto previsto.	<b>La dose di CELSENTRI deve essere aumentata a 600 mg due volte al giorno quando somministrato con rifampicina in assenza di un inibitore potente del CYP3A4</b> Questo aggiustamento della posologia non è stato studiato in pazienti HIV. Vedere anche paragrafo 4.4.
Rifampicina + efavirenz	La combinazione con due induttori non è stata studiata. Può esservi il rischio di livelli subottimali, con il rischio di perdita della risposta virologica e lo sviluppo di resistenza.	<b>L'uso concomitante di CELSENTRI e rifampicina + efavirenz non è raccomandato.</b>
Rifabutina + PI	Non sono stati studiati. La rifabutina è considerata un induttore più debole della rifampicina. Quando la rifabutina viene associata agli inibitori delle proteasi che sono inibitori potenti del CYP3A4 si prevede un effetto inibitorio netto su maraviroc.	<b>La dose di CELSENTRI deve essere ridotta a 150 mg due volte al giorno quando somministrato con rifabutina in presenza di un PI (ad eccezione di tipranavir/ritonavir o fosamprenavir/ritonavir, casi in cui la dose deve essere di 300 mg due volte al giorno).</b> Vedere anche paragrafo 4.4.
Claritromicina, Telitromicina	Non sono stati studiati, ma sono entrambi inibitori potenti del CYP3A4 ed è prevedibile che aumentino le concentrazioni di maraviroc.	<b>La dose di CELSENTRI deve essere ridotta a 150 mg due volte al giorno quando co-somministrato con claritromicina e telitromicina.</b>
<b>Antimicotici</b>		
Chetoconazolo 400 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>tau</sub> : ↑ 5,00 (2,40, 9,62) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 3,38 (1,11, 7,68) Le concentrazioni di chetoconazolo non sono state misurate; nessun effetto previsto.	<b>La dose di CELSENTRI deve essere ridotta a 150 mg due volte al giorno quando co-somministrato con chetoconazolo.</b>
Itraconazolo,	Non è stato studiato. Itraconazolo è un inibitore potente del CYP3A4 ed è prevedibile che	<b>La dose di CELSENTRI deve essere ridotta a 150 mg due volte al giorno</b>

	aumenti l'esposizione a maraviroc.	<b>quando co-somministrato con itraconazolo.</b>
Fluconazolo	Fluconazolo è considerato un inibitore moderato del CYP3A4. Gli studi di farmacocinetica di popolazione suggeriscono che non è necessario un aggiustamento della dose di maraviroc.	<b>CESENTRI 300 mg due volte al giorno deve essere somministrato con cautela quando co-somministrato con fluconazolo.</b>
<b>Antivirali</b>		
<b>Agenti HCV</b>	Interferone pegilato e ribavirina non sono stati studiati; non si prevede alcuna interazione.	<b>CESENTRI 300 mg due volte al giorno e interferone pegilato o ribavirina possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.</b>
<b>FARMACI PER LA DIPENDENZA</b>		
Metadone	Non è stato studiato; nessuna interazione prevista	<b>CESENTRI 300 mg due volte al giorno e metadone possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.</b>
Buprenorfina	Non è stata studiata; nessuna interazione prevista	<b>CESENTRI 300 mg due volte al giorno e buprenorfina possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.</b>
<b>FARMACI IPOLIPEMIZZANTI</b>		
<b>Statine</b>	Non sono state studiate; nessuna interazione prevista	<b>CESENTRI 300 mg due volte al giorno e le statine possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.</b>
<b>CONTRACCETTIVI ORALI</b>		
Etinilestradiolo 30 mcg QD (maraviroc 100 mg BID)	Etinilestradiolo. $AUC_t$ : $\leftrightarrow$ 1,00 (0,79, 1,20) Etinilestradiolo. $C_{max}$ : $\leftrightarrow$ 0,99 (0,61, 1,32) Le concentrazioni di maraviroc non sono state misurate; nessuna interazione prevista.	<b>CESENTRI 300 mg due volte al giorno e etinilestradiolo possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.</b>
Levonorgestrel 150 mcg QD (maraviroc 100 mg BID)	Levonorgestrel. $AUC_{12}$ : $\leftrightarrow$ 0,99 (0,70, 1,31) Levonorgestrel. $C_{max}$ : $\leftrightarrow$ 1,01 (0,66, 1,51) Le concentrazioni di maraviroc non sono state misurate; nessuna interazione prevista.	<b>CESENTRI 300 mg due volte al giorno e levonorgestrel possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.</b>
<b>SEDATIVI</b>		
<b>Benzodiazepine</b>		
Midazolam 7,5 mg Dose Singola (maraviroc 300 mg BID)	Midazolam. $AUC$ : $\leftrightarrow$ 1,18 (0,68, 1,77) Midazolam. $C_{max}$ : $\leftrightarrow$ 1,21 (0,51, 2,97) Le concentrazioni di maraviroc non sono state misurate; nessuna interazione prevista.	<b>CESENTRI 300 mg due volte al giorno e midazolam possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.</b>

<b>PRODOTTI A BASE DI ERBE</b>		
<b>Erba di S. Giovanni</b>	E' prevedibile che la somministrazione di maraviroc con l'erba di S. Giovanni riduca considerevolmente le concentrazioni di maraviroc e determini livelli subottimali di maraviroc, causando una perdita della risposta virologica ed una possibile resistenza a maraviroc	<b>L'uso concomitante di maraviroc e l'erba di S. Giovanni (<i>hypericum perforatum</i>) o di prodotti contenenti l'erba di S. Giovanni non è raccomandato.</b>

#### 4.6 Gravidanza e allattamento

Non sono disponibili dati clinici significativi sull'esposizione in gravidanza. Gli studi su ratti e conigli hanno evidenziato tossicità riproduttiva ad esposizioni elevate. La principale attività farmacologica (affinità per il recettore CCR5) era limitata in queste specie (vedere paragrafo 5.3). CELSENTRI deve essere utilizzato in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio potenziale per il feto.

Gli studi sui ratti durante l'allattamento indicano che maraviroc viene ampiamente escreto nel latte materno. L'attività farmacologica primaria (affinità per il recettore CCR5) in queste specie era limitata. Non è noto se maraviroc venga escreto nel latte umano. Le madri devono essere informate che non devono allattare se sono in terapia con CELSENTRI, poiché c'è il rischio di trasmissione del virus HIV e di qualunque possibile effetto indesiderato al neonato in allattamento.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. CELSENTRI può causare capogiri. I pazienti devono essere informati che se si presentano capogiri devono evitare di svolgere attività potenzialmente pericolose come guidare veicoli e usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Il profilo di sicurezza di CELSENTRI si basa su 1349 pazienti con infezione da HIV-1 trattati con almeno una dose di CELSENTRI nel corso degli studi clinici. Questi includono 427 pazienti trattati alla dose raccomandata di 300 mg due volte al giorno ed altri 401 pazienti trattati con 300 mg una volta al giorno per almeno 24 settimane. La valutazione delle reazioni avverse correlate al trattamento si basa sui dati aggregati ottenuti con la dose raccomandata nei due studi di fase 3 (MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2) effettuati in pazienti con infezione da virus HIV-1 CCR5-tropico.

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza verificatisi negli studi di fase 3 alla dose raccomandata, indipendentemente dall'incidenza rispetto al Trattamento di Base Ottimizzato (*Optimised Background Therapy*, OBT) da solo, sono state diarrea, nausea e cefalea. Queste reazioni avverse sono state comuni ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

Le frequenze segnalate per questi eventi, come anche le percentuali di interruzione del trattamento a causa di qualsiasi reazione avversa, sono state simili nei pazienti in trattamento con CELSENTRI 300 mg due volte al giorno + OBT rispetto a quelli in terapia con OBT da solo.

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di gravità decrescente. Le frequenze sono definite come molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) e non comune ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ). Le reazioni avverse e le alterazioni dei parametri di laboratorio di seguito riportate non sono aggiustate per l'esposizione.

Nella seguente tabella sono riportate le reazioni avverse che si sono verificate con una percentuale numerica superiore tra i pazienti in trattamento con CELSENTRI 300 mg due volte al giorno + OBT rispetto ai pazienti trattati con OBT da solo, con un'incidenza  $\geq 1$  %.

**Tabella 3. Reazioni avverse che si sono verificate con una percentuale numerica superiore tra i pazienti in trattamento con CELSENTRI 300 mg due volte al giorno + OBT rispetto ai pazienti trattati con OBT da solo, con un'incidenza  $\geq 1\%$ .**

<u>Classificazione per sistemi e organi</u>	<u>Reazione Avversa</u>	<u>Frequenza</u>
Esami diagnostici	aumento di alanina aminotransferasi, aumento di aspartato aminotransferasi, aumento di gamma-glutamilttransferasi, riduzione di peso	comune
Patologie del sistema nervoso	capogiri, parestesia, disgeusia, sonnolenza	comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	tosse	comune
Patologie gastrointestinali	nausea vomito, dolore addominale, distensione addominale, dispesia, stipsi	molto comune comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	eruzione cutanea, prurito	comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	spasmi muscolari, dolore alla schiena	comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	astenia	comune
Disturbi psichiatrici	Insonnia	comune

Sono di seguito riportate reazioni avverse clinicamente importanti che si sono verificate in meno dell'1% dei pazienti adulti in trattamento con CELSENTRI negli studi clinici di fase 3.

**Tabella 4. Reazioni avverse clinicamente importanti che si sono verificate in meno dell'1 % dei pazienti adulti in trattamento con CELSENTRI negli studi clinici di fase 3.**

<u>Classificazione per sistemi e organi</u>	<u>Reazione Avversa</u>	<u>Frequenza</u>
Patologie cardiache	infarto del miocardio, ischemia miocardica	non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	pancitopenia, neutropenia, linfadenopatia	non comune
Patologie del sistema nervoso	perdita di coscienza, epilessia, epilessia da piccolo male, convulsioni, paralisi facciale, polineuropatia, areflessia	non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	sofferenza respiratoria, broncospasmo	non comune
Patologie gastrointestinali	pancreatite, emorragia del retto	non comune

Patologie renali e urinarie	insufficienza renale, poliuria	non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Miosite	non comune
Infezioni ed infestazioni	Polmonite	non comune
Patologie epatobiliari	cirrosi epatica	non comune
Disturbi psichiatrici	Allucinazioni	non comune

In pazienti con infezioni da HIV e grave immunodeficienza quando viene istituita la terapia antiretrovirale combinata (CART), può verificarsi una reazione infiammatoria alle infezioni opportunistiche asintomatiche o residue (vedere paragrafo 4.4).

#### Alterazioni dei parametri di laboratorio

La tabella 5 illustra l'incidenza  $\geq 1\%$  delle alterazioni di Grado 3-4 (Criteri ACTG) sulla base della variazione massima dei valori dei test di laboratorio, indipendentemente dai valori al basale.

**Tabella 5: Incidenza  $\geq 1\%$  delle alterazioni di Grado 3-4 (Criteri ACTG) sulla base della variazione massima dei valori dei test di laboratorio, indipendentemente dai valori al basale negli studi MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2 (analisi dei dati aggregati, fino a 48 settimane)**

Parametro di laboratorio	Limite	Celsentri 300 mg due volte e + OBT N =421* (%)	OBT da solo N =207* (%)
Aspartato aminotransferasi	>5,0 x ULN	4,5	2,9
Alanina aminotransferasi	>5,0 x ULN	2,4	3,4
Bilirubina totale	>5,0 x ULN	5,7	5,3
Amilasi	>2,0 x ULN	5,5	5,8
Lipasi	>2,0 x ULN	4,9	6,3
Conta totale dei neutrofili	<750/mm <sup>3</sup>	3,8	1,9

ULN: Limite normale superiore

\* Percentuale basata sul totale dei pazienti valutati per ogni parametro di laboratorio

Casi di osteonecrosi sono stati segnalati in particolare in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, in pazienti con malattia HIV avanzata o esposti ad un trattamento a lungo termine con terapia antiretrovirale combinata (CART). La frequenza di questo evento non è nota (vedere paragrafo 4.4.).

#### **4.9 Sovradosaggio**

La dose massima somministrata negli studi clinici è stata di 1200 mg. La reazione avversa dose-limitante è stata l'ipotensione posturale.

Un prolungamento dell'intervallo QT è stato osservato nei cani e nelle scimmie a concentrazioni plasmatiche rispettivamente 6 e 12 volte superiori a quelle previste nell'uomo alla massima dose raccomandata di 300 mg due volte al giorno. Tuttavia, non è stato osservato un prolungamento dell'intervallo QT clinicamente significativo rispetto al gruppo con solo OBT quando la dose raccomandata di maraviroc è stata utilizzata negli studi clinici di fase 3 oppure in uno studio specifico di farmacocinetica effettuato per valutare il potenziale di CELSENTRI nel prolungare l'intervallo QT.

Non è disponibile un antidoto specifico per il sovradosaggio di CELSENTRI. Il trattamento del sovradosaggio deve includere misure generali di supporto, incluso il mantenimento del paziente in posizione supina, una valutazione attenta dei segni vitali del paziente, della pressione del sangue e dell'ECG.

Se indicato, l'eliminazione del maraviroc attivo non assorbito deve essere effettuata attraverso l'emesi o la lavanda gastrica. Anche la somministrazione di carbone attivo può essere utilizzata quale ausilio per rimuovere il farmaco non assorbito. Poiché maraviroc si lega alle protetine plasmatiche in misura moderata, la dialisi può essere utile per l'eliminazione del medicinale.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirali per uso sistemico, Altri Antivirali Codice ATC: J05AX09

#### **Meccanismo d'azione**

Maraviroc appartiene alla classe terapeutica denominata antagonisti CCR5. Maraviroc si lega in modo selettivo al recettore CCR5 umano per le chemochine, impedendo al virus dell'HIV-1 CCR-tropico di entrare nelle cellule.

#### **Attività antivirale *in vitro*:**

Maraviroc non possiede un'attività antivirale *in vitro* nei confronti dei virus che possono utilizzare il CXCR4 quale co-recettore di ingresso (virus con tropismo duplice o virus CXCR4 tropici, di seguito chiamati complessivamente virus "CXCR4-tropici"). In 43 isolati clinici primari di HIV-1 la concentrazione sierica di EC90 è stata di 0,57 (0,06-10,7) ng/mL, senza variazioni significative tra i diversi sottotipi testati. L'attività antivirale di maraviroc per l'HIV-2 non è stata valutata. Per ulteriori dettagli consultare <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/eparintro>.

Quando utilizzata con altri medicinali antiretrovirali in colture cellulari, l'associazione di maraviroc non è stata antagonista con diversi NRTI, NNRTI, PI o con l'inibitore della fusione dell'HIV enfuvirtide.

#### **Resistenza:**

La fuga del virus da maraviroc può verificarsi attraverso 2 vie: la selezione del virus che può utilizzare il CXCR4 come suo co-recettore di ingresso (virus CXCR4-tropici) o la selezione del virus che continua ad utilizzare esclusivamente il CCR5 (virus CCR5-tropici).

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

Le varianti HIV-1 con sensibilità ridotta al maraviroc sono state selezionate *in vitro*, a seguito di passaggio seriale di due virus CCR-5 tropici (0 isolati di laboratorio, 2 isolati clinici). I virus resistenti a maraviroc sono rimasti CCR-5 tropici e non vi è stata una conversione dal virus CCR5-tropico ad un virus CXCR4-tropico.

Resistenza fenotipica: le curve di risposta alla concentrazione per i virus resistenti a maraviroc sono state caratterizzate per il fenotipo mediante curve che non hanno raggiunto il 100% di inibizione nei test che hanno utilizzato diluizioni seriali di maraviroc. Il tradizionale parametro che riflette la modifica di  $n$  volte dei valori di IC<sub>50</sub> e/o IC<sub>90</sub> non è stato utile per misurare la resistenza fenotipica, perchè quei valori sono talvolta rimasti invariati pur in presenza di una sensibilità significativamente ridotta.

Resistenza genotipica: è stato osservato che le mutazioni si accumulano nell'involucro della glicoproteina gp120 (la proteina virale che si lega al co-recettore CCR5). La posizione di queste mutazioni non è stata coerente tra i diversi isolati. Pertanto, non è nota la rilevanza di queste mutazioni alla sensibilità di maraviroc in altri virus.

#### Resistenza crociata *in vitro*:

Gli isolati clinici dell'HIV-1 resistenti agli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI), agli inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), agli inibitori delle proteasi (PI) e a enfuvirtide erano tutti sensibili a maraviroc in coltura cellulare. I virus resistenti a maraviroc emersi *in vitro* sono rimasti sensibili all'inibitore di fusione enfuvirtide ed all'inibitore delle proteasi saquinavir.

#### *In vivo*:

##### *Pazienti non trattati in precedenza*

Il profilo di resistenza in pazienti non trattati in precedenza non è stato caratterizzato.

##### *Pazienti trattati in precedenza*

Negli studi principali (MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2) il 7,6 % dei pazienti ha presentato un cambiamento nel tropismo da CCR5-tropico a CXCR4-tropico o tropismo duplice/misto tra lo screening ed il basale (periodo di 4-6 settimane).

#### Fallimento in pazienti con virus CXCR-4 tropico:

Il virus CXCR4-tropico è stato individuato al fallimento virologico in circa il 60 % dei soggetti che hanno fallito il trattamento con CELSENTRI, rispetto al 6 % di quelli che hanno fallito il trattamento nel braccio con OBT da solo. Per studiare la probabile origine del virus CXCR4-tropico in corso di trattamento, è stata effettuata una dettagliata analisi clonale sul virus di 20 soggetti rappresentativi (16 soggetti dei bracci di trattamento con CELSENTRI e 4 soggetti del braccio di trattamento con OBT da solo) nei quali un virus CXCR4-tropico è stato rilevato al fallimento del trattamento. Questa analisi ha indicato che il virus CXCR-4 era emerso da un preesistente serbatoio di CXCR-4 tropico non rilevato al basale, piuttosto che dalla mutazione del virus CCR5-tropico presente al basale. Un'analisi del tropismo a seguito di fallimento della terapia con CELSENTRI con virus CXCR4-tropico ha dimostrato che la polazione virale è ritornata ad un tropismo CCR5 nella maggior parte dei pazienti durante il periodo di follow-up a seguito di interruzione del trattamento con CELSENTRI. Dei 44 pazienti studiati, la popolazione virale in 30 soggetti è ritornata ad un tropismo esclusivamente CCR5 durante un follow-up mediano di 203 giorni; 14 pazienti hanno continuato ad avere un virus CXCR4-tropico documentabile. Tuttavia, il periodo di follow-up in questi pazienti è stato più breve (mediana di 16 giorni).

Al momento del fallimento con il virus CXCR4-tropico, sulla base dei dati disponibili il modello di resistenza ad altri antiretrovirali sembra simile a quello della popolazione con virus CCR5-tropico al basale. Pertanto, nella selezione di un regime terapeutico si deve supporre che i virus che formano una parte della popolazione con virus CXCR4-tropico precedentemente non identificata (popolazione virale minore) presentino lo stesso profilo di resistenza della popolazione con virus CCR5-tropico.

#### Fallimento in pazienti virus CCR-5 tropico:

Resistenza fenotipica: nei pazienti con virus CCR-5 tropico al momento del fallimento terapeutico con CELSENTRI, 15 su 36 pazienti avevano il virus con sensibilità ridotta a maraviroc. Nei restanti 21 pazienti non è stata osservata un'evidenza di virus con sensibilità ridotta, identificata mediante analisi virologiche esplorative effettuate su un gruppo rappresentativo. Non è stato ancora stabilito un valore di cut-off clinicamente validato per una risposta virologica ridotta. Pertanto, il proseguimento della terapia con maraviroc dopo fallimento del trattamento non può essere generalmente raccomandato, indipendentemente dal tropismo virale osservato.

Resistenza genotipica: il profilo di resistenza del virus dei pazienti trattati in precedenza non è stato ancora pienamente caratterizzato. Sono state identificate specifiche mutazioni associate ad una ridotta sensibilità a maraviroc nei virus di 5 pazienti, ma per ogni paziente è stato osservato un profilo di mutazioni diverso.

## **Risultati clinici**

### Studi in pazienti con CCR5-tropico trattati in precedenza:

L'efficacia clinica di CELSENTRI (in combinazione con altri medicinali antiretrovirali) sui livelli plasmatici di HIV RNA e sulla conta di cellule CD4+ è stata studiata in due studi clinici principali attualmente in corso, randomizzati, in doppio cieco, multicentrici (MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2, n= 1076) in pazienti con infezione da HIV-1 CCR-5 tropico, determinato con il Test Trofile della Monogram.

I pazienti eleggibili per questi studi erano stati precedentemente esposti ad almeno 3 classi di medicinali antiretrovirali [ $\geq 1$  inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI),  $\geq 1$  inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI),  $\geq 2$  inibitori delle proteasi (PI), e/o enfurvirtide] o avevano una resistenza documentata ad almeno un membro di ogni classe. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:2:1 al gruppo con CELSENTRI 300 mg (equivalenza di dose) una volta al giorno, due volte al giorno o placebo in combinazione con un trattamento ottimizzato costituito da 3-6 medicinali antiretrovirali (escluso ritonavir a bassi dosaggi). Il trattamento ottimizzato (OBT) è stato scelto sulla base dei precedenti trattamenti del paziente e delle misurazioni della resistenza genotipica e fenotipica al basale.

**Tabella 6: Caratteristiche demografiche e basali dei pazienti arruolati negli studi MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2 (Analisi Aggregata)**

<b>Caratteristiche demografiche e basali</b>	<b>CELSENTRI 300 mg due volte al giorno + OBT</b>	<b>OBT da solo</b>
	<b>N = 426</b>	<b>N = 209</b>
Età (anni) (Range, anni)	46,3 21-73	45,7 29-72
Sesso maschile	89,7 %	88,5 %
Razza (Bianca/Nera/Altro)	85,2 % / 12 % / 2,8 %	85,2 % / 12,4 % / 2,4 %
HIV-1 RNA medio basale (log <sub>10</sub> copie/mL)	4,85	4,86
Conta di cellule CD4+ mediana basale (cellule/mm <sup>3</sup> ) (range, cellule/mm <sup>3</sup> )	166,8 (2,0-820,0)	171,3 (1,0-675,0)
Carica virale allo screening $\geq 100.000$ copie/ml	179 (42,0%)	84 (40,2%)
Conta di cellule CD4+ al basale $\leq 200$ cellule/mm <sup>3</sup>	250 (58,7%)	118 (56,5%)
Numero (Percentuale) di pazienti con punteggio GSS:		
0	102 (23,9 %)	51 (24,4 %)
1	138 (32,4 %)	53 (25,4 %)
2	80 (18,8 %)	41 (19,6 %)
$\geq 3$	104 (24,4 %)	59 (28,2 %)

Test di resistenza GeneSeq

Un numero limitato di pazienti di razze diverse da quella caucasica sono stati inclusi negli studi clinici principali e pertanto sono disponibili dati limitati su queste popolazioni di pazienti.

L'incremento medio della conta di cellule CD4+ rispetto al basale, in pazienti che hanno fallito con viraggio del tropismo a tropismo duplice/misto o CXCR4, è stato maggiore nel gruppo CELSENTRI 300 mg due volte al giorno + OBT (+56 cellule/mm<sup>3</sup>) rispetto a quanto osservato nei pazienti che hanno fallito con la sola OBT (+13,8 cellule/mm<sup>3</sup>) indipendentemente dal tropismo.

**Tabella 7. Risultati del trattamento randomizzato alla 48<sup>a</sup> settimana (Studi aggregati MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2)**

<b>Risultati</b>	<b>CESENTRI 300 mg due volte al giorno + OBT N=426</b>	<b>OBT da solo N=209</b>	<b>Differenza del trattamento<sup>1</sup> (Intervallo di Confidenza<sup>2</sup>)</b>
HIV-1 RNA Variazione rispetto al basale (log <sub>10</sub> copie/ml)	-1,84	-0,78	-1,05 (-1,33, -0,78)
Proporzione di pazienti con HIV RNA <400 copie/ml	56,1%	22,5 %	Odds ratio: 4,76 (3,24, 7,00)
Proporzione di pazienti con HIV RNA <50 copie/ml	45,5 %	16,7 %	Odds ratio: 4,49 (2,96, 6,83)
Variazione dal basale della conta delle cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> )	124,07	60,93	63,13 (44,28, 81,99)

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

<sup>2</sup> Per tutti gli endpoint di efficacia gli intervalli di confidenza sono stati del 95%, ad esclusione della variazione di HIV-1 RNA rispetto al basale che è stata del 97,5%

CESENTRI 300 mg due volte al giorno + OBT è stato superiore a OBT da solo in tutti i sottogruppi di pazienti presi in esame (vedere Tabella 8). I pazienti con una conta CD4+ molto bassa al basale (<50 cell/uL) hanno avuto un esito meno favorevole. Questo sottogruppo presentava un numero elevato di indicatori di prognosi negativa, ovvero una resistenza diffusa ed elevate cariche virali al basale. Tuttavia, è stato comunque dimostrato un significativo beneficio del trattamento con CESENTRI rispetto a OBT da solo (vedere Tabella 8).

**Tabella 8. Proporzioni di pazienti che hanno raggiunto <50 copie/ml alla 48<sup>a</sup> settimana suddivisi per sottogruppo (Studi aggregati MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2, ITT)**

<b>Sottogruppi</b>	<b>HIV-1 RNA &lt;50 copie/ml</b>	
	<b>CESENTRI 300 mg due volte al giorno + OBT N=426</b>	<b>OBT da solo N=209</b>
HIV-1 RNA al basale:		
< 5,0 log <sub>10</sub> copie/ml	58,4 %	26,0 %
≥ 5,0 log <sub>10</sub> copie/ml	34,7 %	9,5 %
CD4+ al basale (cellule/uL):		
< 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
Numero di ARV attivi in OBT <sup>1,2</sup> :		
0	32,7%	2,0 %
1	44,5%	7,4 %
2	58,2%	31,7 %
≥ 3	62 %	38,6 %

<sup>1</sup>La sospensione o l'insuccesso virologico sono stati considerati come insuccessi

<sup>2</sup>Sulla base del punteggio GSS.

### Studi in pazienti non-CCR5-tropici trattati in precedenza

Lo studio A4001029 è uno studio esplorativo condotto in pazienti con infezione da HIV-1 con tropismo duplice/misto o tropismo CXCR4 con un disegno simile a quello degli studi MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2. In questo studio, non sono state dimostrate né una superiorità né una non-inferiorità rispetto a OBT da solo, sebbene non sia stato rilevato un esito negativo sulla carica virale o sulla conta di cellule CD4+.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Assorbimento: l'assorbimento di maraviroc è variabile con picchi multipli. Le concentrazioni plasmatiche mediane di picco di maraviroc vengono raggiunte a distanza di 2 ore (range 0,5-4 ore) dopo somministrazione singola di dosi orali da 300 mg in compresse commerciali somministrate a volontari sani. La farmacocinetica di maraviroc per via orale non è proporzionale alla dose nell'ambito del range posologico. La biodisponibilità assoluta di una dose da 100 mg è del 23 % ed è prevedibile che sia del 33 % con il dosaggio da 300 mg. Maraviroc è un substrato della pompa di efflusso glicoproteina-P.

La somministrazione concomitante di una compressa da 300 mg con una colazione ricca di grassi ha ridotto la  $C_{max}$  e la AUC di maraviroc del 33 % in volontari sani. Negli studi di efficacia e sicurezza di CELSENTRI non ci sono state restrizioni alimentari (vedere paragrafo 5.1). Pertanto, CELSENTRI può essere assunto con o senza cibo alle dosi raccomandate (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione: maraviroc si lega (circa il 76 %) alle proteine plasmatiche dell'uomo e presenta un'affinità moderata per l'albumina e per la glicoproteina alfa-1 acida. Il volume di distribuzione di maraviroc è di circa 194 l.

Metabolismo: gli studi sull'uomo e gli studi *in vitro* effettuati utilizzando microsomi epatici umani ed enzimi espressi hanno dimostrato che maraviroc viene principalmente metabolizzato dal sistema del citocromo P450 in metaboliti che sono essenzialmente inattivi nei confronti del virus HIV-1. Gli studi *in vitro* indicano che il CYP3A4 è il principale enzima responsabile del metabolismo di maraviroc. Gli studi *in vitro* indicano inoltre che gli enzimi polimorfici CYP2C9, CYP2D6 e CYP2C19 non contribuiscono in misura significativa al metabolismo di maraviroc.

Maraviroc è il principale componente in circolazione (circa il 42 % della radioattività) a seguito di una singola dose orale da 300 mg. Il metabolita in circolazione più significativo nell'uomo è un'ammina secondaria (circa il 22 % della radioattività) formata attraverso N-dealchilazione. Questo metabolita polare non possiede un'attività farmacologica significativa. Altri metaboliti sono i prodotti della mono-ossidazione e sono solo componenti di minima importanza della radioattività plasmatica.

Eliminazione: è stato effettuato uno studio di bilancio di massa/escrezione utilizzando una dose da 300 mg di maraviroc marcata con  $^{14}C$ . Circa il 20 % della dose radiomarcata è stata individuata nelle urine ed il 76 % nelle feci per un periodo di oltre 168 ore. Maraviroc è stato il principale componente presente nelle urine (media dell'8% della dose) e nelle feci (media del 25 % della dose). Il resto è stato eliminato sotto forma di metaboliti. Dopo somministrazione endovenosa (30 mg) l'emivita di maraviroc era di 13,2 ore ed il 22 % della dose è stato escreto immodificato nelle urine ed i valori della clearance totale e della clearance renale erano rispettivamente di 44,0 l/h e 10,17 l/h.

Bambini: la farmacocinetica di maraviroc nei pazienti pediatrici non è stata stabilita (vedere paragrafo 4.2).

Anziani: è stata effettuata un'analisi di popolazione degli studi di Fase 1/2a e di Fase 3 (16-65 anni) e non sono stati osservati effetti dell'età (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale: la farmacocinetica di maraviroc non è stata studiata in pazienti con compromissione renale. Tuttavia, la clearance renale contribuisce per meno del 25 % della clearance totale di maraviroc in assenza di inibitori del CYP3A4; pertanto l'impatto della compromissione renale sull'eliminazione di maraviroc dovrebbe essere minimo. In presenza di inibitori metabolici la clearance renale può rappresentare fino al 70 % della clearance totale di maraviroc e pertanto in questo caso la compromissione renale può causare un aumento dell'esposizione a maraviroc (vedere paragrafi 4.2 e 4.4.).

Compromissione epatica: maraviroc viene principalmente metabolizzato ed eliminato dal fegato. Uno studio ha confrontato la farmacocinetica di una singola dose di CELSENTRI 300 mg in pazienti con compromissione epatica lieve (Classe Child-Pugh A, n=8) e moderata (Classe Child-Pugh B, n=8) rispetto a volontari sani (n=8). I rapporti della media geometrica della  $C_{max}$  e della  $AUC_{last}$  sono stati rispettivamente dell'11 % e del 25 % più elevati per i soggetti con compromissione epatica lieve, e rispettivamente del 32 % e del 46 % più elevati per i soggetti con compromissione epatica moderata rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale. In questi soggetti gli effetti della compromissione epatica moderata possono essere sottostimati a causa dei dati limitati sui pazienti con ridotta capacità metabolica e maggiore clearance renale. I risultati devono quindi essere interpretati con cautela. La farmacocinetica di maraviroc non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Razza: non sono state osservate differenze tra i soggetti Caucasici, Asiatici e Neri. La farmacocinetica di altre razze non è stata valutata.

Sesso: non sono state osservate differenze significative nella farmacocinetica.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'attività farmacologica primaria (affinità del recettore CCR5) era presente nella scimmia (100 % occupazione del recettore) e limitata nel topo, ratto, coniglio e cane. Nei topi e negli esseri umani che non esprimono i recettori CCR5 per delezione genetica non sono state segnalate conseguenze avverse significative.

Gli studi *in vitro* ed *in vivo* hanno evidenziato che maraviroc può comportare un incremento dell'intervallo QTc, senza evidenze di aritmia, quando impiegato a dosi superiori a quelle terapeutiche.

Gli studi di tossicità a dosi ripetute nei ratti hanno identificato nel fegato l'organo bersaglio primario di tossicità (aumento delle transaminasi, iperplasia del dotto biliare, necrosi).

Il potenziale carcinogeno di maraviroc è stato valutato con uno studio della durata di 6 mesi sul topo transgenico ed uno studio di 24 mesi sui ratti. Nei topi, maraviroc non ha causato un incremento statisticamente significativo nell'incidenza di tumori con esposizioni sistemiche nel range di 7-39 volte l'esposizione nell'uomo (basata sulla AUC del farmaco libero nell'arco di 0-24 ore) alla dose di 300 mg due volte al giorno. Nei ratti, la somministrazione di maraviroc ad un'esposizione sistemica 21 volte quella prevista nell'uomo ha prodotto adenomi alla tiroide insieme ad alterazioni epatiche adattative. Questi risultati sono considerati di scarsa rilevanza per l'uomo. Inoltre, nello studio sul ratto con un'esposizione sistemica di almeno 15 volte quella prevista nell'uomo, sono stati riportati colangiocarcinomi (2/60 maschi alla dose di 900 mg/kg) e colangioma (1/60 femmine alla dose di 500 mg/kg).

Maraviroc non ha evidenziato un'attività mutagenica o genotossica in una batteria di test *in vitro* ed *in vivo* incluso il test di mutazione batterica inversa, il test delle aberrazioni cromosomiche nei linfociti umani e nei micronuclei del midollo spinale del ratto.

Maraviroc non ha compromesso l'accoppiamento o la fertilità dei ratti maschi o femmine e non ha avuto effetti sullo sperma dei ratti maschi trattati con dosi fino a 1000 mg/kg. L'esposizione a questo livello di dose corrispondeva a 39 volte la AUC del farmaco libero stimata in clinica per una dose da 300 mg due volte al giorno.

Gli studi sullo sviluppo embrio-fetale sono stati condotti nei ratti e nei conigli con dosi fino a 39 e 34 volte la AUC del farmaco libero stimata in clinica per una dose da 300 mg due volte al giorno. Nel coniglio, a dosi tossiche per la madre, 7 feti hanno evidenziato anomalie esterne e in 1 feto questo è stato osservato con l'impiego di metà dose (75 mg/kg).

Gli studi sullo sviluppo pre e post-natale sono stati condotti sui ratti con dosi fino a 27 volte la AUC del farmaco libero stimata in clinica per una dose da 300 mg due volte al giorno. È stato osservato un lieve incremento dell'attività motoria in ratti maschi trattati con dosi elevate, sia al momento dello svezzamento sia da adulti, mentre non sono stati osservati effetti sui ratti femmine. Altri parametri sullo sviluppo di questa prole, inclusi gli effetti sulla fertilità e sulla riproduzione, non sono stati alterati dalla somministrazione materna di maraviroc.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina  
Calcio idrogeno fosfato anidro  
Amido sodio glicolato  
Magnesio stearato

#### Rivestimento:

Acido polivinilico  
Diossido di titanio  
Macrogol 3350  
Talco  
Lecitina di soia  
Lacca di alluminio contenente indaco carminio (E132)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura in polipropilene a prova di bambino ed un foglio di alluminio/sigillo in polietilene ad induzione di calore contenente 180 compresse rivestite con film.

Blister in polivinilcloruro con foglio di alluminio in confezione da 30, 60, 90 compresse rivestite con film e confezioni multiple da 180 (2 x 90) compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Regno Unito

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/418/006  
EU/1/07/418/007  
EU/1/07/418/008  
EU/1/07/418/009  
EU/1/07/418/010

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

18 settembre 2007

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE  
RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
  
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE  
IN COMMERCIO**

## **A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Gödecke GmbH  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Germania

## **B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

### **• CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

### **• ALTRE CONDIZIONI**

#### **Sistema di farmacovigilanza**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che il sistema di farmacovigilanza, come descritto nella versione 1.3 del Modulo 1.8.1 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, sia operativo e funzionante prima e durante la commercializzazione del prodotto.

#### **Piano di gestione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna a condurre gli studi e ad effettuare le ulteriori attività di farmacovigilanza dettagliate nel Piano di Farmacovigilanza, come concordato nella versione 1.3 del Piano di Gestione del Rischio (*Risk Management Plan*, RMP) presentato nel Modulo 1.8.2 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e nei successivi aggiornamenti del RMP approvato dal CHMP.

Come previsto dalla linea guida del CHMP sui Sistemi di Gestione del Rischio per i medicinali per uso umano, il Piano di Gestione del Rischio aggiornato deve essere presentato contemporaneamente alla successiva Relazione Periodica di Aggiornamento sulla Sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR).

Inoltre, un Piano di Gestione del Rischio aggiornato deve essere presentato

- Quando si rendono disponibili nuove informazioni che possono influenzare le attuali Specifiche di Sicurezza, il Piano di Farmacovigilanza o le attività per la minimizzazione del rischio
- Entro 60 giorni dal raggiungimento di un risultato importante (farmacovigilanza o minimizzazione del rischio)
- Su richiesta dell'EMA

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

Etichetta del flacone – compresse rivestite con film da 150 mg

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CELSENTRI 150 mg compresse rivestite con film  
maraviroc

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di maraviroc.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lecitina di soia: per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

180 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

SCAD {MM-AAAA }

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON  
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE  
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
CT13 9NJ  
Regno Unito

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/418/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto: {numero}

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Celsentri 150 mg

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

Etichetta del flacone – compresse rivestite con film da 300 mg

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CELSENTRI 300 mg compresse rivestite con film  
maraviroc

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di maraviroc.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lecitina di soia: per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

180 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

SCAD {MM-AAAA }

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
CT13 9NJ  
Regno Unito

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/418/006

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto: {numero}

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Celsentri 300 mg

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

Confezione per blister contenente maraviroc 150 mg compresse rivestite con film

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CELSENTRI 150 mg compresse rivestite con film  
maraviroc

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di maraviroc.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lecitina di soia: per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse rivestite con film

60 compresse rivestite con film

90 compresse rivestite con film

Confezione multipla contenente 180 (2 confezioni da 90) compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Confezione dotata di chiusura di protezione.

Non utilizzare se la confezione è stata già aperta.

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD {MM-AAAA }

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
CT13 9NJ  
Regno Unito

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/418/002  
EU/1/07/418/003  
EU/1/07/418/004  
EU/1/07/418/005

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto: {numero}

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Celsentri 150 mg

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

Confezione per blister contenente maraviroc 300 mg compresse rivestite con film

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CELSENTRI 300 mg compresse rivestite con film  
maraviroc

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di maraviroc.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lecitina di soia: per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse rivestite con film

60 compresse rivestite con film

90 compresse rivestite con film

Confezione multipla contenente 180 (2 confezioni da 90) compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Confezione dotata di chiusura di protezione.

Non utilizzare se la confezione è stata già aperta.

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD {MM-AAAA }

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
CT13 9NJ  
Regno Unito

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/418/007  
EU/1/07/418/008  
EU/1/07/418/009  
EU/1/07/418/010

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto: {numero}

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Celsentri 300 mg

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO INTERMEDIO**

Confezioni multiple da 180 compresse rivestite con film da 150 mg (2 confezioni da 90 compresse rivestite con film) – senza blue-box

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CELSENTRI 150 mg compresse rivestite con film  
maraviroc

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di maraviroc.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lecitina di soia: per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Componente di una confezione multipla contenente 2 confezioni, ciascuna da 90 compresse rivestite con film

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### **6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Confezione dotata di chiusura di protezione.  
Non utilizzare se la confezione è stata già aperta.

### **8. DATA DI SCADENZA**

SCAD {MM-AAAA }

### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
CT13 9NJ  
Regno Unito

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/418/005

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto: {numero}

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Celsentri 150 mg

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO INTERMEDIO**

Confezioni multiple da 180 compresse rivestite con film da 300 mg (2 confezioni da 90 compresse rivestite con film) – senza blue-box

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CELSENTRI 300 mg compresse rivestite con film  
maraviroc

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di maraviroc.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lecitina di soia: per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Componente di una confezione multipla contenente 2 confezioni, ciascuna da 90 compresse rivestite con film

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### **6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Confezione dotata di chiusura di protezione.  
Non utilizzare se la confezione è stata già aperta.

### **8. DATA DI SCADENZA**

SCAD {MM-AAAA }

### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
CT13 9NJ  
Regno Unito

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/418/010

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto: {numero}

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Celsentri 300 mg

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

Etichetta per avvolgere le confezioni multiple da 180 compresse rivestite con film da 150 mg (2 confezioni da 90 compresse rivestite con film), avvolte in una pellicola trasparente – inclusiva di blue-box

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CELSENTRI 150 mg compresse rivestite con film  
maraviroc

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di maraviroc.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lecitina di soia: per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Confezione multipla contenente 2 confezioni, ciascuna da 90 compresse rivestite con film

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### **6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Confezione dotata di chiusura di protezione.  
Non utilizzare se la confezione è stata già aperta.

### **8. DATA DI SCADENZA**

SCAD {MM-AAAA }

### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
CT13 9NJ  
Regno Unito

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/418/005

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto: {numero}

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

Etichetta per avvolgere le confezioni multiple da 180 compresse rivestite con film da 300 mg (2 confezioni da 90 compresse rivestite con film), avvolte in una pellicola trasparente – inclusiva di blue-box

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CELSENTRI 300 mg compresse rivestite con film  
Maraviroc

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di maraviroc.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lecitina di soia: per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Confezione multipla contenente 2 confezioni, ciascuna da 90 compresse rivestite con film

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### **6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Confezione dotata di chiusura di protezione.  
Non utilizzare se la confezione è stata già aperta.

### **8. DATA DI SCADENZA**

SCAD {MM-AAAA }

### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
CT13 9NJ  
Regno Unito

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/418/010

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto: {numero}

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

Confezione per blister da 10 x 150 mg compresse rivestite con film di maraviroc

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CELSENTRI 150 mg compresse rivestite con film  
maraviroc

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**

Pfizer (logo)

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD {MM-AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto {numero}

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

Confezione per blister da 10 x 300 mg compresse rivestite con film di maraviroc

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CELSENTRI 300 mg compresse rivestite con film  
maraviroc

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**

Pfizer (logo)

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD {MM-AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto {numero}

**5. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### **CELSENTRI 150 mg compresse rivestite con film CELSENTRI 300 mg compresse rivestite con film maraviroc**

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è CELSENTRI e a che cosa serve
2. Prima di prendere CELSENTRI
3. Come prendere CELSENTRI
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare CELSENTRI
6. Altre informazioni

#### **1. CHE COS'È CELSENTRI E A CHE COSA SERVE**

CELSENTRI è un medicinale antiretrovirale utilizzato nel trattamento delle infezioni causate dal Virus dell'Immunodeficienza Umana di tipo-1 (HIV-1). Il principio attivo, maraviroc, appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati CCR5 antagonisti.

CELSENTRI impedisce l'ingresso del virus HIV-1 nelle cellule del sangue aggredite dall'HIV (denominate CD4 o linfociti T). CELSENTRI agisce bloccando un recettore denominato CCR5 che il virus HIV utilizza per entrare in queste cellule. CELSENTRI riduce la quantità del virus HIV nell'organismo e rafforza il sistema immunitario.

CELSENTRI deve essere assunto in associazione ad altri medicinali utilizzati per il trattamento delle infezioni da HIV.

#### **2. PRIMA DI PRENDERE CELSENTRI**

**Non prenda CELSENTRI** se è allergico (ipersensibile) al maraviroc, alle arachidi o alla soia o ad uno qualsiasi degli eccipienti di CELSENTRI (vedere paragrafo 2, Informazioni importanti su alcuni eccipienti di CELSENTRI).

#### **Faccia particolare attenzione con CELSENTRI:**

Il medico deve prelevare dei campioni di sangue per verificare se CELSENTRI è un trattamento appropriato per lei.

Prima di prendere questo medicinale, si accerti che il medico sappia se lei:

- ha problemi al fegato, inclusa l'epatite cronica B o C, perché l'esperienza in pazienti con problemi al fegato è limitata. Può essere necessario controllare attentamente la funzionalità del suo fegato. Se nota sintomi di epatite [perdita dell'appetito, febbre, malessere (nausea/vomito) e/o ingiallimento della pelle o degli occhi], eruzione cutanea e/o prurito, deve interrompere l'utilizzo di CELSENTRI e informare immediatamente il medico
- ha o ha precedentemente avuto la pressione bassa e/o se sta assumendo altri medicinali che abbassano la pressione del sangue
- Ha la tubercolosi o delle gravi infezioni fungine perché a causa delle modalità con cui CELSENTRI agisce su alcune cellule immunitarie, CELSENTRI può aumentare il rischio di sviluppare infezioni. Tuttavia, negli studi clinici non è stato osservato un aumento di infezioni correlate all'AIDS associate all'uso di CELSENTRI.
- ha o ha precedentemente avuto problemi ai reni, in particolare se sta assumendo alcuni antibiotici (claritromicina, telitromicina), medicinali antifungini (chetoconazolo, itraconazolo) e/o inibitori delle proteasi (ad eccezione di tipranavir/ritonavir)
- ha problemi al cuore o al sistema circolatorio perché l'esperienza in pazienti con problemi gravi di questo tipo è limitata.

Non è noto se CELESENTRI sia efficace nei bambini. Pertanto, l'uso di CELSENTRI non è raccomandato nei bambini.

CELESENTRI è stato impiegato in un numero limitato di pazienti di età uguale o superiore a 65 anni. Se rientra in questa fascia d'età verifichi con il medico la possibilità di assumere CELSENTRI.

CELESENTRI non è una cura per l'infezione da HIV o per l'AIDS (infezione HIV in fase avanzata). CELSENTRI non riduce il rischio di trasmissione dell'HIV ad altri tramite rapporti sessuali, l'uso di siringhe già utilizzate da altri o il contatto con il vostro sangue. E' importante continuare a prendere le dovute precauzioni per prevenire la trasmissione dell'HIV ad altri.

In alcuni pazienti con AIDS e con una storia di infezione opportunistica (un'infezione che può verificarsi quando il sistema immunitario viene compromesso), subito dopo aver iniziato il trattamento anti-HIV possono insorgere segni e sintomi infiammatori di precedenti infezioni. Si ritiene che tali sintomi siano dovuti ad un miglioramento della risposta immunitaria dell'organismo, che permette all'organismo stesso di combattere le infezioni che potevano essere presenti senza chiari sintomi. Se nota qualsiasi sintomo di infezione, ne informi immediatamente il medico.

Alcuni pazienti che assumono terapia antiretrovirale di combinazione possono sviluppare una malattia dell'osso chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata da un mancato afflusso di sangue all'osso). La durata della terapia antiretrovirale di combinazione, l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, una grave immunosoppressione, un più elevato indice di massa corporea, tra gli altri, possono essere alcuni dei numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia. Segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni, fastidio e dolore (specialmente alle anche, alle ginocchia e alle spalle) e difficoltà nel movimento. Si rivolga al medico se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi.

## **Assunzione di altri medicinali**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica. Alcuni medicinali possono modificare i livelli di CELSENTRI nell'organismo quando assunti insieme a CELSENTRI. Pertanto, può essere necessario adattare la dose di CELSENTRI. Informi il medico se sta assumendo qualsiasi medicinale, inclusi altri medicinali per il trattamento delle infezioni da HIV (ad es. efavirenz, lopinavir, saquinavir, darunavir, atazanavir, nelfinavir, indinavir), antibiotici (claritromicina, telitromicina, rifampicina) e antimicotici (chetoconazolo, itraconazolo). Questo permetterà al medico di prescrivere la dose di CELSENTRI più adatta a lei.

E' probabile che i medicinali contenenti l'Erba di S. Giovanni (*Hypericum Perforatum*) possano impedire il corretto funzionamento di CELSENTRI e non devono quindi essere assunti insieme a CELSENTRI.

## **Assunzione di CELSENTRI con cibi e bevande**

CELSENTRI può essere assunto con o senza cibo.

## **Gravidanza**

Informi il medico se è in gravidanza, se sta programmando una gravidanza o se resta incinta durante il trattamento con questo medicinale. Se è incinta, CELSENTRI deve essere utilizzato solo dopo averne parlato attentamente con il medico. L'uso sicuro di CELSENTRI durante la gravidanza non è stato stabilito.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

## **Allattamento**

Non è noto se il principio attivo di CELSENTRI passi nel latte materno. Pertanto, le donne non devono allattare durante il trattamento con CELSENTRI. In generale, le donne infettate dall'HIV non devono allattare il loro bambino a causa della possibilità che il virus venga trasmesso al bambino attraverso il latte materno.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

CELSENTRI può causare capogiri. In caso di capogiri durante il trattamento con CELSENTRI non deve guidare veicoli o utilizzare macchinari.

## **Informazioni importanti su alcuni eccipienti di CELSENTRI**

CELSENTRI contiene lecitina di soia. Se è allergico alle arachidi o alla soia non deve assumere questo medicinale.

## **3. Come prendere CELSENTRI**

Prenda sempre CELSENTRI seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi su come prendere CELSENTRI deve consultare il medico o il farmacista.

**La dose abituale di CELSENTRI è 150 mg, 300 mg o 600 mg due volte al giorno**, in base agli altri medicinali che sta assumendo contemporaneamente a CELSENTRI. Assuma sempre la dose raccomandata dal medico.

**CELSENTRI può essere assunto con o senza cibo.** CELSENTRI deve essere sempre assunto per via orale (per bocca).

Deve proseguire l'assunzione di CELSENTRI fino a quando le ha detto il medico.

CELSENTRI deve essere assunto in associazione con altri medicinali per il trattamento dell'HIV. Faccia riferimento al Foglio Illustrativo di questi medicinali per le istruzioni su come assumerli.

### **Se prende più CELSENTRI di quanto deve**

Se accidentalmente prende una dose di CELSENTRI superiore a quella prescritta, contatti immediatamente il medico o l'ospedale più vicino. Può provare capogiri o una sensazione di testa vuota quando si alza o si siede velocemente. Ciò è dovuto ad un calo improvviso della pressione del sangue. Se ciò si verifica, si sdrai fino a quando non si sente meglio. Quando si alza lo faccia il più lentamente possibile.

### **Se dimentica di prendere CELSENTRI**

Se dimentica di prendere una dose di CELSENTRI, prenda la dose dimenticata non appena possibile ed assuma la dose successiva quando previsto. Se è quasi ora di assumere la dose successiva non prenda la dose dimenticata. Aspetti ed assuma la dose successiva all'ora prevista. **Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza di una dose.**

### **Se interrompe il trattamento con CELSENTRI**

E' stato dimostrato che l'assunzione di tutte le dosi all'ora giusta può aumentare notevolmente l'efficacia dei medicinali antiretrovirali che assume. Pertanto, a meno che il medico non le dia disposizione di sospendere il trattamento, è importante proseguire il trattamento con CELSENTRI in modo corretto, come sopra descritto.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, CELSENTRI può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Quando si tratta l'infezione da HIV, non è sempre facile identificare quali effetti indesiderati siano causati da CELSENTRI, dagli altri medicinali che sta assumendo, o dalla stessa infezione HIV. Informi il medico se nota qualcosa di insolito nel suo stato di salute.

**Un effetto indesiderato molto comune** (può verificarsi in più di 1 paziente su 10) è la nausea.

**Gi effetti indesiderati comuni** (possono verificarsi in meno di 1 paziente su 10) includono:

- diarrea, malessere (vomito), mal di stomaco, sensazione di gonfiore, indigestione, stipsi, perdita di peso
- mal di testa, capogiri, alterazione del gusto, sonnolenza, problemi del sonno, sensazioni anomale nel corpo come formicolio
- eruzione cutanea, prurito, spasmi muscolari, mal di schiena, debolezza, tosse
- aumento dei livelli di sostanze che misurano la funzionalità del fegato e del pancreas. Questi possono essere osservati attraverso i risultati degli esami del sangue e possono essere un segno di ridotta funzionalità o danno di questi organi. Se si presentano sintomi come perdita dell'appetito, malessere (nausea/vomito) e/o ingiallimento della pelle o degli occhi deve informare il medico.

**Gi effetti indesiderati non comuni** (possono verificarsi in meno di 1 paziente su 100) includono:

- riduzione del numero di globuli bianchi e rossi, ingrossamento dei linfonodi, attacchi di cuore, riduzione del flusso di sangue al cuore
- infiammazione del pancreas, sanguinamento del retto, malattia del fegato, fastidi e dolori muscolari
- svenimenti, epilessia, attacchi convulsivi, incapacità a muovere i muscoli del viso, formicolio o sensazione di bruciore alle mani o ai piedi, perdita dei riflessi, allucinazioni
- insufficienza renale, produzione di una quantità di urine superiore al normale
- polmonite, difficoltà della respirazione come respiro corto

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

## **5. COME CONSERVARE CELSENTRI**

- Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.
- Non usi CELSENTRI dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione, sul blister o sul flacone. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
- Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. ALTRE INFORMAZIONI**

### **Cosa contiene CELSENTRI**

- Il principio attivo di CELSENTRI è maraviroc. Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg o 300 mg di maraviroc.
- Gli eccipienti sono:

Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, calcio idrogeno fosfato anidro, amido sodio glicolato, magnesio stearato.

Rivestimento: alcol polivinilico, diossido di titanio, macrogol 3350, talco, lecitina di soia, lacca di alluminio contenente indaco carminio (E132).

### **Descrizione dell'aspetto di CELSENTRI e contenuto della confezione**

Le compresse rivestite con film di CELSENTRI sono di colore blu ed hanno impressa la scritta "Pfizer" su un lato e "MVC 150" oppure "MVC 300" sull'altro lato.

Le compresse rivestite con film di CELSENTRI da 150 mg e 300 mg sono disponibili in flaconi da 180 compresse rivestite con film o in confezioni in blister da 30, 60, 90 compresse rivestite con film e in confezioni multiple da 180 (2 x 90) compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

### Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è:

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Regno Unito.

### Il produttore è:

Gödecke GmbH (stabilimento farmaceutico di proprietà di Pfizer GmbH), Mooswaldallee 1, 79090 Friburgo, Germania.

Per ulteriori informazioni su CELSENTRI, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

Pfizer S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

#### **България**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

тел.: +3592 970 43 33

#### **Magyarország**

Pfizer Kft.

Tel. + 36 1 488 37 00

#### **Česká republika**

Pfizer s.r.o.

Tel: +420-283-004-111

#### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel : +356 21 22 01 74

#### **Danmark**

Pfizer ApS

Tel: +45 44 20 11 00

#### **Nederland**

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 4064 301

#### **Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)721 6101 9000

#### **Norge**

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

#### **Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel.: +372 6 405 328

#### **Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

#### **Ελλάδα**

Pfizer Hellas A.E.

Τηλ: +30 210 6785 800

#### **Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.:+48 22 335 61 00

#### **España**

Pfizer S.A.

Tel: +34 91 490 99 00

#### **Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda

Tel: + 351 214 235 500

#### **France**

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

#### **România**

Pfizer România S.R.L.

Tel: + 40 (0)21 207 28 00

#### **Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1 800 633 363

#### **Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

Pfizer Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD  
Τηλ: +35722818087

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Filiāle Latvijā  
Tel: + 371 670 35 775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL, filialas Lietuvoje  
Tel: +3705 2514000

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: + 421-2-3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0)1737 331111

**Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.