

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CELSENTRI 25 mg compresse rivestite con film  
CELSENTRI 75 mg compresse rivestite con film  
CELSENTRI 150 mg compresse rivestite con film  
CELSENTRI 300 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### CELSENTRI 25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di maraviroc.

Eccipienti con effetti noti: ogni compressa rivestita con film da 25 mg contiene 0,14 mg di lecitina di soia.

### CELSENTRI 75 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di maraviroc.

Eccipienti con effetti noti: ogni compressa rivestita con film da 75 mg contiene 0,42 mg di lecitina di soia.

### CELSENTRI 150 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di maraviroc.

Eccipienti con effetti noti: ogni compressa rivestita con film da 150 mg contiene 0,84 mg di lecitina di soia.

### CELSENTRI 300 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di maraviroc.

Eccipienti con effetti noti: ogni compressa rivestita con film 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.

### CELSENTRI 25 mg compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film ovali, di colore blu, biconvesse, di circa 4,6 mm x 8,0 mm di dimensione e con impresso "MVC 25".

### CELSENTRI 75 mg compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film ovali, di colore blu, biconvesse, di circa 6,74 mm x 12,2 mm di dimensione e con impresso "MVC 75".

### CELSENTRI 150 mg compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film ovali, di colore blu, biconvesse, di circa 8,56 mm x 15,5 mm di dimensione e con impresso "MVC 150".

## CELSENTRI 300 mg compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film ovali, di colore blu, biconvesse, di circa 10,5 mm x 19,0 mm di dimensione e con impresso "MVC 300".

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

CELSENTRI, in associazione con altri medicinali antiretrovirali, è indicato per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini dai 2 anni di età in poi e che pesano almeno 10 kg, già trattati che presentano un'infezione documentata causata solo dal virus HIV-1 con tropismo per il recettore C-C per le chemochine di tipo 5 (CCR5) (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

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

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

##### Posologia

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). Il tropismo virale non può essere previsto in modo sicuro in base all'anamnesi sui trattamenti precedenti e 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 (con potente inibitore del CYP3A con o senza un potente induttore del CYP3A), 300 mg (senza potenti inibitori o induttori del CYP3A) o 600 mg due volte al giorno (con potente induttore del CYP3A senza un potente inibitore del CYP3A) in base ad interazioni con terapia antiretrovirale concomitante ed altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

##### *Bambini dai 2 anni di età e di peso corporeo di almeno 10 kg*

La dose raccomandata di CELSENTRI deve essere basata sul peso corporeo (kg) e non deve superare la dose raccomandata degli adulti. Se un bambino non è in grado di deglutire efficacemente le compresse di CELSENTRI, deve essere prescritta la soluzione orale (20 mg per mL) (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di CELSENTRI soluzione orale).

La dose raccomandata di CELSENTRI differisce in base ad interazioni con terapia antiretrovirale concomitante ed altri medicinali. Fare riferimento al paragrafo 4.5 per il corrispondente dosaggio nell'adulto.

Molti medicinali hanno effetti marcati sulla esposizione a maraviroc a causa di interazioni farmacologiche. Prima di decidere la dose di CELSENTRI in base al peso, si prega di fare riferimento alla tabella 2 nel paragrafo 4.5 per determinare accuratamente la corrispondente dose nell'adulto. La dose pediatrica corrispondente può quindi essere ottenuta dalla tabella 1 seguente. Se l'incertezza persiste, contattare un farmacista per un consiglio.

**Tabella 1 Regime posologico raccomandato nei bambini dai due anni di età in poi e di peso di almeno 10 kg**

Dosaggio degli adulti*	Medicinali concomitanti	Dose di CELSENTRI nei bambini in base al peso			
		da 10 a meno di 20 kg	da 20 a meno di 30 kg	da 30 a meno di 40 kg	almeno 40 kg
150 mg due volte al giorno	CELSENTRI con medicinali che sono potenti inibitori del CYP3A (con o senza un induttore del CYP3A)	50 mg due volte al giorno	75 mg due volte al giorno	100 mg due volte al giorno	150 mg due volte al giorno
300 mg due volte al giorno	CELSENTRI con medicinali che non sono potenti inibitori del CYP3A o potenti induttori del CYP3A	I dati a sostegno di queste dosi sono carenti.		300 mg due volte al giorno	300 mg due volte al giorno
600 mg due volte al giorno	CELSENTRI con medicinali che sono induttori del CYP3A (senza un potente inibitore del CYP3A)	I dati a sostegno di queste dosi sono carenti e CELSENTRI non è raccomandato in bambini che assumono in concomitanza medicinali interagenti che negli adulti richiederebbero una dose di 600 mg due volte al giorno.			

\* Basato sulle interazioni farmacologiche (fare riferimento al paragrafo 4.5).

### Popolazioni speciali

#### *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*

Nei pazienti adulti con clearance della creatinina <80 mL/min, e che sono anche in trattamento con inibitori potenti del CYP3A4, l'intervallo della dose di maraviroc deve essere aggiustato a 150 mg una volta al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Esempi di agenti/regimi terapeutici con tale potente attività inibitoria del CYP3A4 sono:

- inibitori della proteasi potenziati con ritonavir (con l'eccezione di tipranavir/ritonavir)
- cobicistat
- itraconazolo, voriconazolo, claritromicina e telitromicina
- telaprevir e boceprevir.

CELSENTRI deve essere impiegato con cautela nei pazienti adulti con compromissione renale grave (CLcr < 30 mL/min) in trattamento con inibitori potenti del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Non esistono dati disponibili per raccomandare una dose specifica nei pazienti pediatrici con compromissione renale. Pertanto, CELSENTRI deve essere impiegato con cautela in questa popolazione.

#### *Compromissione epatica*

Sono disponibili dati limitati nei pazienti adulti con compromissione epatica e nessun dato è disponibile per raccomandare una dose specifica nei pazienti pediatrici. Pertanto, CELSENTRI deve essere impiegato con cautela nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Pazienti pediatrici (bambini di età inferiore a 2 anni o di peso corporeo inferiore a 10 kg)*

La sicurezza e l'efficacia di CELSENTRI nei bambini di età inferiore a 2 anni o di peso corporeo inferiore a 10 kg non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.2). Nessun dato è disponibile.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

CELSENTRI può essere assunto con o senza cibo.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, alle arachidi o alla soia oppure ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Generale

Sebbene un'efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

#### Malattia epatica

La sicurezza e l'efficacia di maraviroc non sono state studiate in modo specifico in pazienti con disturbi epatici di base significativi.

Casi di epatotossicità ed insufficienza epatica con reazioni allergiche sono stati segnalati in associazione all'uso di maraviroc. Inoltre, un aumento delle reazioni avverse epatiche è stato osservato con maraviroc 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 disturbi epatobiliari sono stati riportati in pazienti non precedentemente trattati ad una frequenza non comune e bilanciata tra i gruppi di trattamento (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 maraviroc deve essere fortemente 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).

Sono disponibili dati limitati in pazienti con co-infezioni da virus dell'epatite B e/o C (vedere paragrafo 5.1). È necessario prestare attenzione quando questi pazienti vengono trattati. In caso di terapia antivirale concomitante per l'epatite B e/o C, fare riferimento ai relativi Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto di questi medicinali.

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

### Reazioni gravi cutanee e di ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità compresi eventi gravi e potenzialmente pericolosi per la vita sono stati riportati nei pazienti che assumevano maraviroc, nella maggior parte dei casi in associazione con altri medicinali associati a tali reazioni. Queste reazioni includevano rash, febbre e talvolta disfunzione d'organo e insufficienza epatica. Sospendere immediatamente maraviroc e gli altri agenti sospetti se si sviluppano segni o sintomi di gravi reazioni cutanee e di ipersensibilità. Lo stato clinico e gli esami del sangue devono essere monitorati e deve essere iniziata una terapia sintomatica di supporto.

### Sicurezza cardiovascolare

I dati sull'uso di maraviroc in pazienti con grave malattia cardiovascolare sono limitati; pertanto, è necessario prestare particolare attenzione quando questi pazienti vengono trattati con maraviroc. Negli studi pivotal su pazienti già precedentemente trattati gli eventi di coronaropatia sono stati più comuni nei pazienti in trattamento con maraviroc rispetto a quelli in trattamento con placebo (11 eventi su 609 pazienti/anno rispetto a 0 eventi su 111 pazienti/anno al follow-up). Nel trattamento dei pazienti non precedentemente trattati tali eventi si sono verificati ad una frequenza bassa simile nei pazienti trattati con maraviroc e in quelli del gruppo di controllo (efavirenz).

### Ipotensione posturale

Quando maraviroc 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. Occorre prestare attenzione quando maraviroc viene somministrato in pazienti in trattamento concomitante con medicinali noti per abbassare la pressione del sangue. Maraviroc deve anche essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale grave e nei pazienti che hanno fattori di rischio o anamnesi di ipotensione posturale. I pazienti con co-morbidità cardiovascolari potrebbero essere ad aumentato rischio di reazioni avverse cardiovascolari scatenate dall'ipotensione posturale.

### Compromissione renale

Nei pazienti con insufficienza renale grave trattati con potenti inibitori del CYP3A o inibitori della proteasi (PI) potenziati e maraviroc può verificarsi un aumento del rischio di ipotensione posturale. Questo rischio è dovuto a potenziali incrementi delle concentrazioni massime di maraviroc quando in questi pazienti maraviroc viene co-somministrato con potenti inibitori del CYP3A o con PI potenziati.

### Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di associazione (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 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. Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato anche riportato il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

## Tropismo

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

Maraviroc 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 maraviroc è stato utilizzato il test Trofile della Monogram. 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.

È 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.

Sulla base dei risultati di uno studio clinico condotto in pazienti non trattati in precedenza, l'impiego di maraviroc non è raccomandato in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 5.1).

## Aggiustamento posologico

I medici devono assicurare che venga effettuato un appropriato aggiustamento del dosaggio di maraviroc quando maraviroc viene co-somministrato con potenti inibitori e/o 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.

## 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 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.

## 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 maraviroc e placebo.

## 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 maraviroc con i medicinali che inducono il CYP3A4 può ridurre le concentrazioni di maraviroc e i suoi effetti terapeutici. La somministrazione concomitante di maraviroc e medicinali che inibiscono il CYP3A4 può

aumentare le concentrazioni plasmatiche di maraviroc. Si raccomanda un aggiustamento della dose di maraviroc quando co-somministrato con potenti inibitori e/o induttori del CYP3A4. Ulteriori dettagli sui medicinali somministrati insieme a maraviroc 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 di 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 maraviroc 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 maraviroc 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). Maraviroc inibisce la glicoproteina-P *in vitro* (IC<sub>50</sub> è 183  $\mu$ M). Inoltre, maraviroc non interferisce in maniera significativa sulla farmacocinetica della digossina *in vivo*. Non si può escludere che maraviroc possa incrementare l'esposizione al substrato della glicoproteina-P, dabigatran etexilato.



**Tabella 2: Interazioni e raccomandazioni posologiche negli adulti <sup>a</sup> con altri medicinali**

Medicinali suddivisi per area terapeutica (dose di CELSENTRI utilizzata nello studio)	Effetti sui livelli di principio attivo Variazione della media geometrica, se non diversamente indicato	Raccomandazioni sulla co-somministrazione negli adulti
<b>ANTINFETTIVI</b>		
<b>Antiretrovirali</b>		
<b>Potenziatori farmacocinetici</b>		
Cobicistat	Interazione non studiata.  Cobicistat è un potente inibitore del CYP3A.	La dose di CELSENTRI deve essere ridotta a 150 mg due volte al giorno se co-somministrato con un regime contenente cobicistat.
<b>Inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI)</b>		
Lamivudina 150 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Lamivudina AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,13 Lamivudina C <sub>max</sub> : ↔ 1,16 Le concentrazioni di maraviroc non sono state misurate; nessun effetto previsto.	Nessuna interazione significativa osservata/prevista. CELSENTRI 300 mg due volte al giorno e NRTI possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.
Tenofovir 300 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,03 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↔ 1,03 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 Zidovudina C <sub>max</sub> : ↔ 0,92 Le concentrazioni di maraviroc non sono state misurate; nessun effetto previsto.	
<b>Inibitori dell'integrasi</b>		
Elvitegravir/ritonavir 150/100 mg QD (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,86 (2,33-3,51) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,15 (1,71-2,69) Maraviroc C <sub>12</sub> : ↑ 4,23 (3,47-5,16)  Elvitegravir AUC <sub>24</sub> : ↔ 1,07 (0,96-1,18) Elvitegravir C <sub>max</sub> : ↔ 1,01 (0,89-1,15) Elvitegravir C <sub>24</sub> : ↔ 1,09 (0,95-1,26)	Elvitegravir come singolo agente è indicato solo in combinazione con alcuni PI potenziati con ritonavir.  Elvitegravir di per sé non dovrebbe influenzare l'esposizione a maraviroc ad un livello clinicamente rilevante e l'effetto osservato è attribuito a ritonavir.  Pertanto, la dose di CELSENTRI deve essere modificata in linea con la raccomandazione per la co-somministrazione con la rispettiva combinazione PI/ritonavir (vedere 'Inibitori della proteasi dell'HIV').
Raltegravir 400 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,86 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,79  Raltegravir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,63 Raltegravir C <sub>max</sub> : ↓ 0,67 Raltegravir C <sub>12</sub> : ↓ 0,72	Nessuna interazione clinicamente significativa osservata. CELSENTRI 300 mg due volte al giorno e raltegravir possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.

<b><i>Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)</i></b>		
Efavirenz 600 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,55 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,49 Le concentrazioni di efavirenz non sono state misurate; nessun effetto previsto.	La dose di CELSENTRI deve essere aumentata a 600 mg due volte al giorno quando co-somministrato con efavirenz in assenza di un potente inibitore del CYP3A4. Per la combinazione di efavirenz + PI, vedere di seguito le raccomandazioni specifiche per questa associazione.
Etravirina 200 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,47 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,40  Etravirina AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,06 Etravirina C <sub>max</sub> : ↔ 1,05 Etravirina C <sub>12</sub> : ↔ 1,08	Etravirina è approvata solo per l'impiego in associazione con gli inibitori della proteasi potenziati. Per l'impiego in associazione a etravirina + 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 CELSENTRI 300 mg due volte al giorno e nevirapina possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.
<b><i>Inibitori della proteasi dell'HCV</i></b>		
Boceprevir 800 mg TID (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 3,02 (2,53, 3,59) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 3,33 (2,54, 4,36) Maraviroc C <sub>12</sub> : ↑ 2,78 (2,40-3,23). È possibile che le concentrazioni di boceprevir non vengano influenzate dalla co-somministrazione con maraviroc (sulla base dei dati storici e sulla via di eliminazione di boceprevir).	Maraviroc 150 mg due volte al giorno quando co-somministrato con boceprevir.
Telaprevir 750 mg TID (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 9,49 (7,94, 11,34) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 7,81 (5,92, 10,32) Maraviroc C <sub>12</sub> : ↑ 10,17 (8,73-11,85). È possibile che le concentrazioni di telaprevir non vengano influenzate dalla co-somministrazione con maraviroc (sulla base dei dati storici e sulla via di eliminazione di telaprevir).	Maraviroc 150 mg due volte al giorno quando co-somministrato con telaprevir.

<b><i>Inibitori della proteasi dell'HIV (PI)</i></b>		
Atazanavir 400 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 3,57 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,09 Le concentrazioni di atazanavir non sono state misurate; nessun effetto previsto.	La dose di CELSENTRI deve essere ridotta a 150 mg due volte al giorno se co-somministrato con un PI; ad eccezione di quando associato a tipranavir/ritonavir, casi in cui la dose di CELSENTRI deve essere 300 mg BID.
Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 4,88 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,67 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 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 1,97 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 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 4,78 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 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,29 Le concentrazioni di darunavir/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'adeguata esposizione a maraviroc.	
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg BID (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,02 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↔ 0,86 Le concentrazioni di tipranavir/ritonavir sono state in linea con i dati storici.	

Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,49 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 1,52 Maraviroc C <sub>12</sub> : ↑ 4,74  Amprenavir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,65 Amprenavir C <sub>max</sub> : ↓ 0,66 Amprenavir C <sub>12</sub> : ↓ 0,64  Ritonavir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,66 Ritonavir C <sub>max</sub> : ↓ 0,61 Ritonavir C <sub>12</sub> : ↔ 0,86	L'uso concomitante non è raccomandato. La riduzione significativa della C <sub>min</sub> di amprenavir osservata può risultare in un fallimento virologico nei pazienti.
<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 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 1,25 Le concentrazioni di efavirenz, lopinavir/ritonavir non sono state misurate; nessun effetto previsto.	La dose di CELSENTRI deve essere ridotta a 150 mg due volte al giorno quando co-somministrato con efavirenz ed un PI (ad eccezione di tipranavir/ritonavir, caso in cui la dose deve essere 600 mg due volte al giorno).
Efavirenz 600 mg QD + saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg BID (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 5,00 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,26 Le concentrazioni di efavirenz, saquinavir/ritonavir non sono state misurate; nessun effetto previsto.	L'uso concomitante di CELSENTRI e fosamprenavir/ritonavir non è raccomandato.
Efavirenz e atazanavir/ritonavir o darunavir/ritonavir	Non sono stati studiati. In base all'entità dell'inibizione da parte di atazanavir/ritonavir o darunavir/ritonavir in assenza di efavirenz si prevede un aumento dell'esposizione.	
Etravirina e darunavir/ritonavir (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 3,10 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 1,77  Etravirina AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,00 Etravirina C <sub>max</sub> : ↔ 1,08 Etravirina C <sub>12</sub> : ↓ 0,81  Darunavir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,86 Darunavir C <sub>max</sub> : ↔ 0,96 Darunavir C <sub>12</sub> : ↓ 0,77  Ritonavir AUC <sub>12</sub> : ↔ 0,93 Ritonavir C <sub>max</sub> : ↔ 1,02 Ritonavir C <sub>12</sub> : ↓ 0,74	La dose di CELSENTRI deve essere ridotta a 150 mg due volte al giorno quando co-somministrato con etravirina ed un PI.  L'uso concomitante di CELSENTRI e fosamprenavir/ritonavir non è raccomandato.
Etravirina e lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir	Non sono stati studiati. In base all'entità dell'inibizione da parte di lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir in assenza di etravirina, 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 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↔ 1,19 Le concentrazioni di sulfametossazolo/trimetoprim non sono state misurate; nessun effetto previsto.	CELSENTRI 300 mg due volte al giorno e sulfametossazolo/trimetoprim possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.
Rifampicina 600 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc AUC: ↓ 0,37 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,34 Le concentrazioni di rifampicina non sono state misurate; nessun effetto previsto.	La dose di CELSENTRI deve essere aumentata a 600 mg due volte al giorno quando co- somministrato con rifampicina in assenza di un inibitore potente del CYP3A4. Questo aggiustamento della posologia non è stato studiato in pazienti HIV. Vedere anche paragrafo 4.4.
Rifampicina + efavirenz	L'associazione 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.	L'uso concomitante di CELSENTRI e rifampicina + efavirenz non è raccomandato.
Rifabutina + PI	Non sono stati studiati. Rifabutina è considerata un induttore più debole di rifampicina. Quando rifabutina viene associata agli inibitori della proteasi che sono inibitori potenti del CYP3A4 si prevede un effetto inibitorio netto su maraviroc.	La dose di CELSENTRI deve essere ridotta a 150 mg due volte al giorno quando co-somministrato con rifabutina ed un PI (ad eccezione di tipranavir/ritonavir, casi in cui la dose deve essere di 300 mg due volte al giorno). Vedere anche paragrafo 4.4.  L'uso concomitante di CELSENTRI e fosamprenavir/ritonavir non è raccomandato.
Claritromicina, Telitromicina	Non sono stati studiati, ma sono entrambi inibitori potenti del CYP3A4 ed è prevedibile che aumentino le concentrazioni di maraviroc.	La dose di CELSENTRI deve essere ridotta a 150 mg due volte al giorno quando co-somministrato con claritromicina e telitromicina.
<b>ANTICONVULSIVANTI</b>		
Carbamazepina, Fenobarbital, Fenitoina	Non sono stati studiati, ma questi sono induttori potenti del CYP3A4 ed è prevedibile che diminuiscano le concentrazioni di maraviroc.	La dose di CELSENTRI deve essere aumentata a 600 mg due volte al giorno quando co- somministrato con carbamazepina, fenobarbital o fenitoina in assenza di un potente inibitore del CYP3A4.
<b>ANTIMICOTICI</b>		
Chetoconazolo 400 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>tau</sub> : ↑ 5,00 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 3,38 Le concentrazioni di chetoconazolo non sono state misurate; nessun effetto previsto.	La dose di CELSENTRI deve essere ridotta a 150 mg due volte al giorno quando co-somministrato con chetoconazolo.
Itraconazolo	Non è stato studiato. Itraconazolo è un inibitore potente del CYP3A4 ed è prevedibile che aumenti l'esposizione a maraviroc.	La dose di CELSENTRI deve essere ridotta a 150 mg due volte al giorno quando co-somministrato con itraconazolo.

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.	CELSENTRI 300 mg due volte al giorno deve essere somministrato con cautela quando co-somministrato con fluconazolo.
<b>ANTIVIRALI</b>		
Agenti HCV	Interferone pegilato e ribavirina non sono stati studiati; non si prevede alcuna interazione.	CELSENTRI 300 mg due volte al giorno e interferone pegilato o ribavirina possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.
<b>MEDICINALI PER LA DIPENDENZA</b>		
Metadone	Non è stato studiato; nessuna interazione prevista.	CELSENTRI 300 mg due volte al giorno e metadone possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.
Buprenorfina	Non è stata studiata; nessuna interazione prevista.	CELSENTRI 300 mg due volte al giorno e buprenorfina possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.
<b>MEDICINALI IPOLIPEMIZZANTI</b>		
Statine	Non sono state studiate; nessuna interazione prevista.	CELSENTRI 300 mg due volte al giorno e le statine possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.
<b>ANTIARITMICI</b>		
Digossina 0,25 mg Singola Dose (maraviroc 300 mg BID)	Digossina AUC <sub>t</sub> : ↔ 1,00 Digossina C <sub>max</sub> : ↔ 1,04 Le concentrazioni di maraviroc non sono state misurate; nessuna interazione prevista.	CELSENTRI 300 mg due volte al giorno e digossina possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della dose.  L'effetto di maraviroc sulla digossina alla dose di 600 mg due volte al giorno non è stato studiato.
<b>CONTRACCETTIVI ORALI</b>		
Etinilestradiolo 30 mcg QD (maraviroc 100 mg BID)	Etinilestradiolo AUC <sub>t</sub> : ↔ 1,00 Etinilestradiolo C <sub>max</sub> : ↔ 0,99 Le concentrazioni di maraviroc non sono state misurate; nessuna interazione prevista.	CELSENTRI 300 mg due volte al giorno ed etinilestradiolo possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.
Levonorgestrel 150 mcg QD (maraviroc 100 mg BID)	Levonorgestrel AUC <sub>12</sub> : ↔ 0,98 Levonorgestrel C <sub>max</sub> : ↔ 1,01 Le concentrazioni di maraviroc non sono state misurate; nessuna interazione prevista.	CELSENTRI 300 mg due volte al giorno e levonorgestrel possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.
<b>SEDATIVI</b>		
<b>Benzodiazepine</b>		
Midazolam 7,5 mg Dose Singola (maraviroc 300 mg BID)	Midazolam AUC: ↔ 1,18 Midazolam C <sub>max</sub> : ↔ 1,21 Le concentrazioni di maraviroc non sono state misurate; nessuna interazione prevista.	CELSENTRI 300 mg due volte al giorno e midazolam possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.

<b>PRODOTTI A BASE DI ERBE</b>		
Erba di S. Giovanni ( <i>Hypericum Perforatum</i> )	È 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.	L'uso concomitante di maraviroc e l'erba di S. Giovanni o di prodotti contenenti l'erba di S. Giovanni non è raccomandato.

<sup>a</sup> Fare riferimento alla Tabella 1 per le raccomandazioni sulla posologia pediatrica di maraviroc quando co-somministrato con terapia antiretrovirale ed altri medicinali.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Esistono dati limitati sull'uso di maraviroc nelle donne in gravidanza. L'effetto di maraviroc sulla gravidanza umana non è noto. Gli studi negli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva ad esposizioni elevate. La principale attività farmacologica (affinità per il recettore CCR5) era limitata in queste specie studiate (vedere paragrafo 5.3). Maraviroc deve essere utilizzato in gravidanza solo se il beneficio atteso giustifica il rischio potenziale per il feto.

##### Allattamento

Non è noto se maraviroc venga escreto nel latte materno. I dati di tossicologia disponibili negli animali hanno mostrato un'ampia escrezione di maraviroc nel latte. L'attività farmacologica primaria (affinità per il recettore CCR5) nelle specie studiate era limitata (vedere paragrafo 5.3). Un rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Si raccomanda che le madri con infezione da HIV non allattino al seno i loro bambini in nessun caso al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

##### Fertilità

Non sono presenti dati sugli effetti di maraviroc sulla fertilità nell'uomo. Nei ratti non vi è stato alcun effetto avverso sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

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

Maraviroc può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere informati che è stato riportato capogiro durante il trattamento con maraviroc. Lo stato clinico del paziente ed il profilo delle reazioni avverse di maraviroc deve essere tenuto presente quando si considera la capacità del paziente di guidare veicoli, di andare in bicicletta o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

##### *Adulti*

La valutazione delle reazioni avverse correlate al trattamento si basa sui dati aggregati ottenuti da due studi di fase 2b/3 in pazienti adulti già precedentemente trattati (MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2) e da uno studio condotto in pazienti adulti non precedentemente trattati (MERIT) con infezione da virus HIV-1 CCR5-tropico (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza verificatisi negli studi di fase 2b/3 sono state nausea, diarrea, affaticamento e cefalea. Queste reazioni avverse sono state comuni ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

#### Tabella delle reazioni avverse

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  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), non nota (non può essere stimata dai dati disponibili). Le reazioni avverse e le alterazioni dei parametri di laboratorio di seguito riportate non sono aggiustate per l'esposizione.

**Tabella 3: Reazioni avverse osservate negli studi clinici o post marketing**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Frequenza</b>
Infezioni e infestazioni	Polmonite, candidiasi esofagea	non comune
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Cancro del dotto biliare, linfoma diffuso a grandi cellule di tipo B, linfoma di Hodgkin, metastasi ossee, metastasi al fegato, metastasi del peritoneo, cancro nasofaringeo, carcinoma esofageo.	raro
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia	comune
	Pancitopenia, granulocitopenia	raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia	comune
Disturbi psichiatrici	Depressione, insonnia	comune
Patologie del sistema nervoso	Convulsioni e disturbi convulsivi	non comune
Patologie cardiache	Angina pectoris	raro
Patologie vascolari	Ipotensione posturale (vedere paragrafo 4.4)	non comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, flatulenza, nausea	comune
Patologie epatobiliari	Aumento di alanina aminotransferasi, aumento di aspartato aminotransferasi	comune
	Iperbilirubinemia, aumento di gamma-glutamilttransferasi	non comune
	Epatite tossica, insufficienza epatica, cirrosi epatica, aumento della alcalino-fosfatasi ematica	raro
	Insufficienza epatica con reazioni allergiche	molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash	comune
	Sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica	raro/non noto
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Miosite, aumento della creatin-fosfochinasi ematica	non comune
	Atrofia muscolare	raro
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale, proteinuria	non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	comune



### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità di tipo ritardato, che si manifestano generalmente entro 2-6 settimane dopo l'inizio della terapia e includono eruzione cutanea, febbre, eosinofilia e reazioni epatiche (vedere anche paragrafo 4.4). Reazioni cutanee ed epatiche possono verificarsi come eventi singoli, o in combinazione.

Nei pazienti con infezioni da HIV e grave immunodeficienza quando viene istituita la CART, può verificarsi una reazione infiammatoria alle infezioni opportunistiche asintomatiche o residue. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

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 la CART. La frequenza di questo evento non è nota (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati riportati casi di sincope causati da ipotensione posturale.

### Alterazioni dei parametri di laboratorio

La tabella 4 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 4: 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	Maraviroc 300 mg due volte al giorno + OBT N =421* (%)	Placebo + OBT  N =207* (%)
Patologie epatobiliari			
Aspartato aminotransferasi	>5,0 x ULN	4,8	2,9
Alanina aminotransferasi	>5,0 x ULN	2,6	3,4
Bilirubina totale	>5,0 x ULN	5,5	5,3
Patologie gastrointestinali			
Amilasi	>2,0 x ULN	5,7	5,8
Lipasi	>2,0 x ULN	4,9	6,3
Patologie del sistema emolinfopoietico			
Conta totale dei neutrofili	<750/mm <sup>3</sup>	4,3	1,9

ULN: Limite normale superiore

OBT: *Optimised Background Therapy* - terapia di base ottimizzata

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

Gli studi MOTIVATE sono stati estesi oltre le 96 settimane con una fase osservazionale estesa a 5 anni al fine di valutare la sicurezza a lungo termine di maraviroc. La Sicurezza a Lungo Termine/ *Endpoint* Selezionati (LTS/SE) includevano il decesso, eventi che definiscono l'AIDS, insufficienza epatica, infarto miocardico/ischemia cardiaca, tumori maligni, rbdomiolisi e altri eventi infettivi gravi con il trattamento di maraviroc. L'incidenza di questi *endpoint* selezionati per i soggetti in trattamento con maraviroc in questa fase osservazionale è risultata consistente con l'incidenza osservata nei precedenti *timepoint* negli studi.

Nei pazienti non precedentemente trattati, l'incidenza delle alterazioni di laboratorio di grado 3 e 4 avvalendosi dei criteri ACTG è stata simile tra i gruppi di trattamento con maraviroc ed efavirenz.

## Popolazione pediatrica

Il profilo delle reazioni avverse nei pazienti pediatrici si basa sui dati di sicurezza a 48 settimane dallo studio A4001031 in cui 103 pazienti di età compresa tra 2 - 18 anni, con infezione da HIV-1, già precedentemente trattati, avevano ricevuto maraviroc due volte al giorno con terapia di base ottimizzata (OBT). Nel complesso, il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici è risultato simile a quello osservato in studi clinici su adulti.

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

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 placebo + 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 maraviroc nel prolungare l'intervallo QT.

### Gestione

Non è disponibile un antidoto specifico per il sovradosaggio di maraviroc. 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 proteine plasmatiche in misura moderata, la dialisi può essere utile per l'eliminazione del medicinale. Si deve provvedere ad ulteriori trattamenti come raccomandato dal centro nazionale veleni ove disponibile.

## **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 del recettore C-C per le chemochine di tipo 5 (CCR5). Maraviroc si lega in modo selettivo al recettore umano CCR5, impedendo al virus dell'HIV-1 CCR5-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 contro l'HIV-2 non è stata valutata. Per i dettagli consultare il paragrafo di farmacologia della Relazione Pubblica di Valutazione Europea (*European Public Assessment Report - EPAR*) di CELSENTRI sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA).

Quando utilizzata con altri medicinali antiretrovirali in colture cellulari, l'associazione di maraviroc non è stata antagonista con diversi inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI), inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), inibitori della proteasi (PI) o con l'inibitore della fusione dell'HIV enfuvirtide.

### Resistenza

L'evasione 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 CCR5-tropici (0 isolati di laboratorio, 2 isolati clinici). I virus resistenti a maraviroc sono rimasti CCR5-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, 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 a NRTI, a NNRTI, a PI e ad 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 e all'inibitore della proteasi saquinavir.

### *In vivo*

### *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 CXCR4-tropico

Il virus CXCR4-tropico è stato individuato al fallimento virologico in circa il 60 % dei soggetti che hanno fallito il trattamento con maraviroc, rispetto al 6 % di quelli che hanno fallito il trattamento nel braccio con placebo + OBT. 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 maraviroc e 4 soggetti del braccio di trattamento con placebo + OBT) nei quali un virus CXCR4-tropico è stato rilevato al fallimento del trattamento. Questa analisi ha indicato che il virus CXCR4 era emerso da un preesistente serbatoio di CXCR4-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 maraviroc con virus CXCR4-tropico in pazienti con virus CCR5 presente al basale, ha dimostrato che la popolazione virale è ritornata ad un tropismo CCR5 in 33 dei 36 pazienti con un follow-up superiore ai 35 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 con virus CCR5-tropico

Resistenza fenotipica: nei pazienti con virus CCR5-tropico al momento del fallimento terapeutico con maraviroc, 22 su 58 pazienti avevano il virus con sensibilità ridotta a maraviroc. Nei restanti 36 pazienti non è stata osservata un'evidenza di virus con sensibilità ridotta, identificata mediante analisi virologiche esplorative effettuate su un gruppo rappresentativo. Quest'ultimo gruppo presentava indicatori correlati ad una bassa *compliance* (livelli di farmaco bassi e variabili e spesso una scala calcolata di elevata sensibilità residua di OBT). Nei pazienti che presentano solo il virus R5-tropico e che falliscono la terapia, maraviroc può essere considerato ancora attivo se il valore di percentuale di inibizione massima (MPI) è  $\geq 95\%$  (test *Phenosense Entry*). L'attività *in vivo* residua per i virus con valori MPI  $< 95\%$  non è stata determinata.

### Resistenza genotipica

Non è possibile al momento suggerire le mutazioni chiave (ansa V3) a causa dell'elevata variabilità della sequenza V3 e del basso numero di campioni analizzati.

### Popolazione pediatrica

In un'analisi alla settimana 48 (N=103) il virus non CCR5-tropico è stato rilevato in 5/23 (22%) soggetti in fallimento virologico. Un altro soggetto aveva il virus CCR5-tropico con ridotta sensibilità a maraviroc al fallimento virologico, anche se questo non si è mantenuto alla fine del trattamento. I soggetti con fallimento virologico in generale sembravano avere una bassa *compliance* sia a maraviroc che agli elementi antiretrovirali di *background* dei loro regimi terapeutici. Nel complesso, i meccanismi di resistenza a maraviroc osservati in questa popolazione pediatrica con esperienza di trattamento sono stati simili a quelli osservati nelle popolazioni adulte.

### Risultati clinici

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

L'efficacia clinica di maraviroc (in associazione con altri medicinali antiretrovirali) sui livelli plasmatici di HIV RNA e sulla conta di cellule CD4+ è stata studiata in due studi clinici principali, randomizzati, in doppio cieco, multicentrici (MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2, n= 1076) in pazienti con infezione da HIV-1 CCR5-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 [ $\geq 1$  NRTI,  $\geq 1$  NNRTI,  $\geq 2$  PI, e/o enfuvirtide] 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 maraviroc 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). La terapia di base ottimizzata (OBT) è stata scelta sulla base dei precedenti trattamenti del paziente e delle misurazioni della resistenza genotipica e fenotipica al basale.

**Tabella 5: Caratteristiche demografiche e basali dei pazienti arruolati (studi aggregati MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2)**

<b>Caratteristiche demografiche e basali</b>	<b>Maraviroc 300 mg due volte al giorno + OBT N = 426</b>	<b>Placebo + OBT 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 maraviroc 300 mg due volte al giorno + OBT (+56 cellule/mm<sup>3</sup>) rispetto a quanto osservato nei pazienti che hanno fallito con placebo + OBT (+13,8 cellule/mm<sup>3</sup>) indipendentemente dal tropismo.

**Tabella 6: Risultati di efficacia alla 48<sup>a</sup> settimana (studi aggregati MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2)**

<b>Risultati</b>	<b>Maraviroc 300 mg due volte al giorno + OBT N=426</b>	<b>Placebo + OBT N=209</b>	<b>Differenza<sup>1</sup> (Intervallo di Confidenza<sup>2</sup>)</b>
HIV-1 RNA Media della variazione rispetto al basale (log copie/mL)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327, -0,783)
Percentuale di pazienti con HIV-1 RNA <400 copie/mL	56,1%	22,5 %	Odds ratio: 4,76 (3,24, 7,00)
Percentuale di pazienti con HIV-1 RNA <50 copie/mL	45,5 %	16,7 %	Odds ratio: 4,49 (2,96, 6,83)
Media della variazione dal basale della conta delle cellule CD4+ (cellule/μL)	122,78	59,17	63,13 (44,28, 81,99) <sup>2</sup>

<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%

In un'analisi retrospettiva degli studi MOTIVATE con un test più sensibile per lo screening del tropismo (Trofile ES), il tasso di risposta (<50 copie/mL alla settimana 48) nei pazienti con solo virus CCR5-tropico rilevato al basale è stato del 48,2% in quelli trattati con maraviroc + OBT (n=328) e del 16,3% in quelli trattati con placebo + OBT (n=178).

Maraviroc 300 mg due volte al giorno + OBT è stato superiore a placebo + OBT in tutti i sottogruppi di pazienti presi in esame (vedere Tabella 7). I pazienti con una conta CD4+ molto bassa al basale (<50 cell./μL) 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 maraviroc rispetto a placebo + OBT (vedere Tabella 7).

**Tabella 7: 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)**

Sottogruppi	HIV-1 RNA <50 copie/mL	
	Maraviroc 300 mg due volte al giorno + OBT N=426	Placebo + OBT N=209
Screening HIV-1 RNA (copie/mL):		
<100.000	58,4%	26,0%
≥ 100.000	34,7%	9,5%
CD4+ al basale (cellule/μL):		
< 50	16,5%	2,6%
50-100	36,4%	12,0%
101-200	56,7%	21,8%
201-350	57,8%	21,0%
≥ 350	72,9%	38,5%
Numero di ARV attivi in OBT <sup>1</sup> :		
0	32,7%	2,0%
1	44,5%	7,4%
2	58,2%	31,7%
≥ 3	62 %	38,6%

<sup>1</sup>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 placebo + OBT, sebbene non sia stato rilevato un esito negativo sulla carica virale o sulla conta di cellule CD4+.

#### Studi in pazienti non trattati in precedenza

Uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco (studio MERIT), ha valutato l'impiego di maraviroc rispetto ad efavirenz, entrambi in associazione a zidovudina/lamivudina (n=721, 1:1). Dopo 48 settimane di trattamento, maraviroc non ha raggiunto la non-inferiorità rispetto ad efavirenz per l'endpoint HIV-1 RNA < 50 copie/mL (65,3 vs 69,3, rispettivamente; limite inferiore di confidenza -11,9%). Un numero maggiore di pazienti trattati con maraviroc ha interrotto il trattamento a causa di una mancanza di efficacia (43 vs 15) e tra i pazienti nei quali il farmaco ha mostrato una mancanza di efficacia, la proporzione di quelli che hanno sviluppo una resistenza NRTI (principalmente a lamivudina) è stata maggiore nel braccio di trattamento con maraviroc. Un numero inferiore di pazienti ha interrotto il trattamento con maraviroc a causa di eventi avversi (15 vs 49).

#### Studi sui pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B e/o dell'epatite C

La sicurezza epatica di maraviroc in associazione con altri medicinali antiretrovirali in soggetti con infezione da HIV-1 con HIV RNA <50 copie/mL, con infezione concomitante da virus dell'epatite C e/o B è stata valutata in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo. 70 soggetti (Classe Child-Pugh A, n=64; Classe Child-Pugh B, n=6) sono stati randomizzati al gruppo di trattamento con maraviroc e 67 soggetti (Classe Child-Pugh A, n=59; Classe Child-Pugh B, n=8) sono stati randomizzati al gruppo con placebo.

L'obiettivo primario ha valutato l'incidenza delle anomalie delle ALT di Grado 3 e 4 (>5 volte il limite superiore della norma (*upper limit of normal*-ULN) se l'ALT basale ≤ ULN; oppure >3,5 volte il basale se l'ALT basale > ULN) alla settimana 48. Un soggetto in ciascun braccio di trattamento ha raggiunto l'endpoint primario entro la settimana 48 (alla settimana 8 per il gruppo con placebo e alla settimana 36 per il gruppo di trattamento con maraviroc).

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

Lo studio A4001031 è uno studio in aperto, multicentrico in pazienti pediatrici (da 2 a meno di 18 anni di età) con infezione da virus HIV 1 CCR5-tropico, determinato con il Test Trofile di sensibilità aumentata. I soggetti dovevano avere l'HIV-1 RNA maggiore di 1000 copie per mL allo Screening.

Tutti i soggetti (n = 103) erano stati trattati con maraviroc due volte al giorno e OBT. Il dosaggio di maraviroc era basato sulla superficie corporea e le dosi venivano aggiustate a seconda che il soggetto fosse trattato con potenti inibitori e/o induttori del CYP3A.

Nei pazienti pediatrici con test di tropismo positivo, era stato rilevato il virus duplice misto/CXCR4-tropico in circa il 40% dei campioni di *screening* (circa 30% tra i 2-6 anni, e circa 45% tra i 12-18 anni), sottolineando l'importanza dei test del tropismo anche nella popolazione pediatrica.

La popolazione era costituita da 52% femmine e 69% neri, con età media di 10 anni (range: da 2 anni a 17 anni). Al basale, la media dell'HIV-1 RNA plasmatico era 4,3 log<sub>10</sub> copie/mL (range da 2,4 a 6,2 log<sub>10</sub> copie per mL), la conta media delle cellule CD4+ era di 551 cell./mm<sup>3</sup> (range da 1 a 1654 cell./mm<sup>3</sup>) e la % media dei CD4+ era 21% (range da 0% a 42%).

A 48 settimane, utilizzando un'analisi di dati mancanti, di switch o di sospensione equivalenti a fallimento, il 48% dei soggetti trattati con maraviroc e OBT ha raggiunto valori di HIV-1 RNA plasmatico inferiori a 48 copie/mL e il 65% dei soggetti ha raggiunto valori di HIV-1 RNA plasmatico inferiori a 400 copie per mL. L'aumento medio della conta delle cellule CD4+ (percentuale) dal basale a 48 settimane è stata di 247 cell./mm<sup>3</sup> (5%).

## **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 co-somministrazione di una compressa da 300 mg con una colazione ricca di grassi ha ridotto la C<sub>max</sub> e la AUC di maraviroc del 33 % e la co-somministrazione di 75 mg di soluzione orale con una colazione ricca di grassi ha ridotto l'AUC di maraviroc del 73 % in adulti volontari sani. Studi con le compresse hanno dimostrato un ridotto effetto del cibo a dosi elevate.

Non ci sono state restrizioni alimentari negli studi nell'adulto (usando le formulazioni in compresse) o nello studio pediatrico (usando entrambe le formulazioni compresse o soluzione orale). I risultati non hanno evidenziato alcun problema rilevante di efficacia o sicurezza correlati ad entrambe le condizioni, in presenza di cibo o a digiuno. Pertanto, maraviroc compresse o soluzione orale può essere assunto con o senza cibo alle dosi raccomandate negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di 2 anni di età o più e di peso corporeo di almeno 10 kg (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.

### Biotrasformazione

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 <sup>14</sup>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.

### Popolazioni speciali di pazienti

#### *Popolazione pediatrica*

La farmacocinetica intensiva di maraviroc è stata valutata nella fase di definizione della dose dello studio clinico A4001031 in 50 pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 18 anni (di peso compreso tra 10,0 e 57,6 kg), con infezione da HIV-1, CCR5-tropici, già precedentemente trattati. Le dosi venivano somministrate con il cibo nei giorni di valutazione farmacocinetica intensiva ed ottimizzate per raggiungere una concentrazione media nell'ambito dell'intervallo di dosaggio ( $C_{avg}$ ) maggiore di 100 ng/mL; oppure maraviroc veniva somministrato con o senza cibo. La dose iniziale di maraviroc era scalata dalle dosi nell'adulto usando un *body surface area* (BSA) di 1,73 m<sup>2</sup> per i bambini e adolescenti con gruppi basati su BSA (m<sup>2</sup>). Inoltre, il dosaggio si basava sul fatto che i soggetti fossero trattati con potenti inibitori del CYP3A (38/50), potenti induttori del CYP3A (2/50) o altri medicinali concomitanti che non sono potenti inibitori del CYP3A o potenti induttori del CYP3A (10/50) come parte della OBT. Ulteriori, non intensivi, dati di farmacocinetica sono stati valutati in tutti i soggetti, inclusi gli ulteriori 47 soggetti trattati con potenti inibitori del CYP3A che non hanno partecipato alla fase di definizione della dose. L'impatto dei potenti inibitori e o/induttori del CYP3A sui parametri di farmacocinetica di maraviroc nei pazienti pediatrici era simile a quello osservato negli adulti.

I gruppi di dosaggio basato su BSA (m<sup>2</sup>) sono stati modificati successivamente sulla base del peso corporeo (kg) con l'obiettivo di una semplificazione e di una riduzione dei potenziali errori di calcolo del dosaggio (vedere paragrafo 4.2). L'impiego delle dosi in base al peso (kg) nei bambini e adolescenti con infezione da HIV-1-già precedentemente trattati, comporta esposizioni di maraviroc simili a quelle osservate negli adulti già trattati che ricevono le dosi raccomandate in concomitanza ad altri medicinali. La farmacocinetica di maraviroc nei pazienti pediatrici di età inferiore a 2 anni, 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*

Uno studio ha confrontato la farmacocinetica di una singola dose di maraviroc da 300 mg in soggetti con compromissione renale grave (CL<sub>cr</sub> < 30 mL/min, n=6) e insufficienza renale terminale (ESRD) e in volontari sani (n=6). La media geometrica AUC<sub>inf</sub> (CV%) di maraviroc è stata la seguente: volontari sani (funzionalità renale normale) 1348,4 ng·h/mL (61%); pazienti con compromissione renale grave

4367,7 ng·h/mL (52%); pazienti con ESRD e somministrazione della dose dopo la dialisi 2677,4 ng·h/mL (40%); pazienti con ESRD e somministrazione della dose prima della dialisi 2805,5 ng·h/mL (45%). La  $C_{max}$  (CV%) è stata pari a 335,6 ng/mL (87%) nei volontari sani (funzionalità renale normale); 801,2 ng/mL (56%) in pazienti con compromissione renale grave; 576,7 ng/mL (51%) in pazienti con ESRD e somministrazione della dose dopo la dialisi e 478,5 ng/mL (38%) in pazienti con ESRD e somministrazione della dose prima della dialisi. La dialisi ha avuto un effetto minimo sull'esposizione nei soggetti con ESRD. Le esposizioni osservate nei soggetti con compromissione renale grave e ESRD sono state nel range osservato negli studi condotti con dosi singole di maraviroc 300 mg in volontari sani con funzionalità renale normale. Pertanto, non è necessario un aggiustamento posologico in pazienti con compromissione renale in trattamento con maraviroc che non assumono contemporaneamente un inibitore potente del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5).

Inoltre, lo studio ha confrontato la farmacocinetica di una dose multipla di maraviroc in associazione a saquinavir/ritonavir 1000/100 mg BID (inibitore potente del CYP3A4) per 7 giorni in soggetti con compromissione renale lieve ( $CL_{cr} >50$  e  $\leq 80$  mL/min, n=6) e moderata ( $CL_{cr} \geq 30$  e  $\leq 50$  mL/min, n=6) e in volontari sani (n=6). I soggetti sono stati trattati con 150 mg di maraviroc a diverse frequenze posologiche (volontari sani – ogni 12 ore; compromissione renale lieve – ogni 24 ore; compromissione renale moderata – ogni 48 ore). La concentrazione media ( $C_{avg}$ ) di maraviroc nell'arco delle 24 ore è stata rispettivamente di 445,1 ng/mL, 338,3 ng/mL e 223,7 ng/mL nei soggetti con funzionalità renale normale, compromissione renale lieve e compromissione renale moderata. La  $C_{avg}$  di maraviroc dopo 24-48 ore nei soggetti con compromissione renale moderata è stata bassa ( $C_{avg}$ : 32,8 ng/mL). Pertanto, le frequenze posologiche superiori alle 24 ore in soggetti con compromissione renale possono determinare esposizioni al farmaco inadeguate tra le 24-48 ore.

Un aggiustamento posologico è necessario in pazienti con compromissione renale in trattamento con maraviroc e con inibitori potenti del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5).

#### *Compromissione epatica*

Maraviroc viene principalmente metabolizzato ed eliminato dal fegato. Uno studio ha confrontato la farmacocinetica di una singola dose di maraviroc 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 Caucasic, 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 cancerogeno 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 (E171)  
Macrogol 3350  
Talco  
Lecitina di soia  
Lacca di alluminio contenente indaco carminio (E132)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

5 anni.

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

### CELSENTRI 25 mg compresse rivestite con film

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 120 compresse rivestite con film.

### CELSENTRI 75 mg compresse rivestite con film

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 120 compresse rivestite con film.

### CELSENTRI 150 mg compresse rivestite con film

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

### CELSENTRI 300 mg compresse rivestite con film

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

ViiV Healthcare UK Ltd  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Regno Unito

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

CELSENTRI 25 mg compresse rivestite con film  
EU/1/07/418/011

CELSENTRI 75 mg compresse rivestite con film  
EU/1/07/418/012

CELSENTRI 150 mg compresse rivestite con film  
EU/1/07/418/001 (180 compresse)  
EU/1/07/418/002 (30 compresse)  
EU/1/07/418/003 (60 compresse)  
EU/1/07/418/004 (90 compresse)  
EU/1/07/418/005 (2 x 90 compresse - confezione multipla)

CELSENTRI 300 mg compresse rivestite con film  
EU/1/07/418/006 (180 compresse)  
EU/1/07/418/007 (30 compresse)  
EU/1/07/418/008 (60 compresse)  
EU/1/07/418/009 (90 compresse)  
EU/1/07/418/010 (2 x 90 compresse - confezione multipla)

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

Data della prima autorizzazione: 18 settembre 2007  
Data del rinnovo più recente: 20 Luglio 2012

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

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

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CELSENTRI 20 mg/ml soluzione orale

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione orale contiene 20 mg di maraviroc.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale

Soluzione orale, chiara, incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

CELSENTRI, in associazione con altri medicinali antiretrovirali, è indicato per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini dai 2 anni di età in poi e che pesano almeno 10 kg, già trattati che presentano un'infezione documentata causata solo dal virus HIV-1 con tropismo per il recettore C-C per le chemochine di tipo 5 (CCR5) (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

#### Posologia

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). Il tropismo virale non può essere previsto in modo sicuro in base all'anamnesi sui trattamenti precedenti e 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 (con potente inibitore del CYP3A con o senza un potente induttore del CYP3A), 300 mg (senza potenti inibitori o induttori del CYP3A) o 600 mg due volte al giorno (con potente induttore del CYP3A senza un potente inibitore del CYP3A) in base ad interazioni con terapia antiretrovirale concomitante ed altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

### *Bambini dai 2 anni di età e di peso corporeo di almeno 10 kg*

La dose raccomandata di CELSENTRI deve essere basata sul peso corporeo (kg) e non deve superare la dose raccomandata degli adulti. La formulazione di CELSENTRI soluzione orale (20 mg per mL) deve essere prescritta se un bambino non è in grado di deglutire efficacemente le compresse di CELSENTRI.

La dose raccomandata di CELSENTRI differisce in base ad interazioni con terapia antiretrovirale concomitante ed altri medicinali. Fare riferimento al paragrafo 4.5 per il corrispondente dosaggio nell'adulto.

Molti medicinali hanno effetti marcati sulla esposizione a maraviroc a causa di interazioni farmacologiche. Prima di decidere la dose di CELSENTRI in base al peso, si prega di fare riferimento alla tabella 2 nel paragrafo 4.5 per determinare accuratamente la corrispondente dose nell'adulto. La dose pediatrica corrispondente può quindi essere ottenuta dalla tabella 1 seguente. Se l'incertezza persiste, contattare un farmacista per un consiglio.

**Tabella 1 Regime posologico raccomandato nei bambini dai due anni di età in poi e di peso di almeno 10 kg**

Dosaggio degli adulti*	Medicinali concomitanti	Dose di CELSENTRI nei bambini in base al peso			
		da 10 a meno di 20 kg	da 20 a meno di 30 kg	da 30 a meno di 40 kg	almeno 40 kg
150 mg due volte al giorno	CELSENTRI con medicinali che sono potenti inibitori del CYP3A (con o senza un induttore del CYP3A)	50 mg due volte al giorno	75 mg due volte al giorno	100 mg due volte al giorno	150 mg due volte al giorno
300 mg due volte al giorno	CELSENTRI con medicinali che non sono potenti inibitori del CYP3A o potenti induttori del CYP3A	I dati a sostegno di queste dosi sono carenti.		300 mg due volte al giorno	300 mg due volte al giorno
600 mg due volte al giorno	CELSENTRI con medicinali che sono induttori del CYP3A (senza un potente inibitore del CYP3A)	I dati a sostegno di queste dosi sono carenti e CELSENTRI non è raccomandato in bambini che assumono in concomitanza medicinali interagenti che negli adulti richiederebbero una dose di 600 mg due volte al giorno.			

\* Basato sulle interazioni farmacologiche (fare riferimento al paragrafo 4.5).

### Popolazioni speciali

#### *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*

Nei pazienti adulti con clearance della creatinina <80 mL/min, e che sono anche in trattamento con inibitori potenti del CYP3A4, l'intervallo della dose di maraviroc deve essere aggiustato a 150 mg una volta al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Esempi di agenti/regimi terapeutici con tale potente attività inibitoria del CYP3A4 sono:

- inibitori della proteasi potenziati con ritonavir (con l'eccezione di tipranavir/ritonavir),
- cobicistat,
- itraconazolo, voriconazolo, claritromicina e telitromicina,
- telaprevir e boceprevir.

CELSENTRI deve essere impiegato con cautela nei pazienti adulti con compromissione renale grave (CLcr < 30 mL/min) in trattamento con inibitori potenti del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Non esistono dati disponibili per raccomandare una dose specifica nei pazienti pediatrici con compromissione renale. Pertanto, CELSENTRI deve essere impiegato con cautela in questa popolazione.

#### *Compromissione epatica*

Sono disponibili dati limitati nei pazienti adulti con compromissione epatica e nessun dato è disponibile per raccomandare una dose specifica nei pazienti pediatrici. Pertanto, CELSENTRI deve essere impiegato con cautela nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Pazienti pediatrici (bambini di età inferiore a 2 anni o di peso corporeo inferiore a 10 kg)*

La sicurezza e l'efficacia di CELSENTRI nei bambini di età inferiore a 2 anni o di peso corporeo inferiore a 10 kg non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.2). Nessun dato è disponibile.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

CELSENTRI può essere assunto con o senza cibo.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Generale

Sebbene un'efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

#### Malattia epatica

La sicurezza e l'efficacia di maraviroc non sono state studiate in modo specifico in pazienti con disturbi epatici di base significativi.

Casi di epatotossicità ed insufficienza epatica con reazioni allergiche sono stati segnalati in associazione all'uso di maraviroc. Inoltre, un aumento delle reazioni avverse epatiche è stato osservato con maraviroc 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 disturbi epatobiliari sono stati riportati in pazienti non precedentemente trattati ad una frequenza non comune e bilanciata tra i gruppi di trattamento (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 maraviroc deve essere fortemente 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).

Sono disponibili dati limitati in pazienti con co-infezioni da virus dell'epatite B e/o C (vedere paragrafo 5.1). È necessario prestare attenzione quando questi pazienti vengono trattati. In caso di terapia antivirale concomitante per l'epatite B e/o C, fare riferimento ai relativi Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto di questi medicinali.

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

### Reazioni gravi cutanee e di ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità compresi eventi gravi e potenzialmente pericolosi per la vita sono stati riportati nei pazienti che assumevano maraviroc nella maggior parte dei casi in associazione con altri medicinali associati a tali reazioni. Queste reazioni includevano rash, febbre e talvolta disfunzione d'organo e insufficienza epatica. Sospendere immediatamente maraviroc e gli altri agenti sospetti se si sviluppano segni o sintomi di gravi reazioni cutanee e di ipersensibilità. Lo stato clinico e gli esami del sangue devono essere monitorati e deve essere iniziata una terapia sintomatica di supporto.

### Sicurezza cardiovascolare

I dati sull'uso di maraviroc in pazienti con grave malattia cardiovascolare sono limitati; pertanto, è necessario prestare particolare attenzione quando questi pazienti vengono trattati con maraviroc. Negli studi pivotal su pazienti già precedentemente trattati gli eventi di coronaropatia sono stati più comuni nei pazienti in trattamento con maraviroc rispetto a quelli in trattamento con placebo (11 eventi su 609 pazienti/anno rispetto a 0 eventi su 111 pazienti/anno al follow-up). Nel trattamento dei pazienti non precedentemente trattati tali eventi si sono verificati ad una frequenza bassa simile nei pazienti trattati con maraviroc e in quelli del gruppo di controllo (efavirenz).

### Ipotensione posturale

Quando maraviroc 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. Occorre prestare attenzione quando maraviroc viene somministrato in pazienti in trattamento concomitante con medicinali noti per abbassare la pressione del sangue. Maraviroc deve anche essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale grave e nei pazienti che hanno fattori di rischio o anamnesi di ipotensione posturale. I pazienti con co-morbidità cardiovascolari potrebbero essere ad aumentato rischio di reazioni avverse cardiovascolari scatenate dall'ipotensione posturale.

### Compromissione renale

Nei pazienti con insufficienza renale grave trattati con potenti inibitori del CYP3A o inibitori della proteasi (PI) potenziati e maraviroc può verificarsi un aumento del rischio di ipotensione posturale. Questo rischio è dovuto a potenziali incrementi delle concentrazioni massime di maraviroc quando in questi pazienti maraviroc viene co-somministrato con potenti inibitori del CYP3A o con PI potenziati.

### Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di associazione (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 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. Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato anche riportato il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

### Tropismo

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

Maraviroc 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 maraviroc è stato utilizzato il test Trofile della Monogram. 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.

È 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.

Sulla base dei risultati di uno studio clinico condotto in pazienti non trattati in precedenza, l'impiego di maraviroc non è raccomandato in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 5.1).

### Aggiustamento posologico

I medici devono assicurare che venga effettuato un appropriato aggiustamento del dosaggio di maraviroc quando maraviroc viene co-somministrato con potenti inibitori e/o 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.

### Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (includendo 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 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.

### 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 maraviroc e placebo.

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

Maraviroc è un substrato del citocromo P450 CYP3A4. La somministrazione concomitante di maraviroc con i medicinali che inducono il CYP3A4 può ridurre le concentrazioni di maraviroc e i suoi effetti terapeutici. La somministrazione concomitante di maraviroc e medicinali che inibiscono il CYP3A4 può aumentare le concentrazioni plasmatiche di maraviroc. Si raccomanda un aggiustamento della dose di

maraviroc quando co- somministrato con potenti inibitori e/o induttori del CYP3A4. Ulteriori dettagli sui medicinali somministrati insieme a maraviroc 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 di 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 maraviroc 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 maraviroc 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). Maraviroc inibisce la glicoproteina-P *in vitro* (IC<sub>50</sub> è 183  $\mu$ M). Inoltre, maraviroc non interferisce in maniera significativa sulla farmacocinetica della digossina *in vivo*. Non si può escludere che maraviroc possa incrementare l'esposizione al substrato della glicoproteina-P, dabigatran etexilato.

**Tabella 2: Interazioni e raccomandazioni posologiche negli adulti<sup>a</sup> con altri medicinali**

Medicinali suddivisi per area terapeutica (dose di CELSENTRI utilizzata nello studio)	Effetti sui livelli di principio attivo Variazione della media geometrica, se non diversamente indicato	Raccomandazioni sulla co-somministrazione negli adulti
<b>ANTINFETTIVI</b>		
<b>Antiretrovirali</b>		
<b>Potenziatori farmacocinetici</b>		
Cobicistat	Interazione non studiata.  Cobicistat è un potente inibitore del CYP3A.	La dose di CELSENTRI deve essere ridotta a 150 mg due volte al giorno se co-somministrato con un regime contenente cobicistat.
<b>Inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI)</b>		
Lamivudina 150 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Lamivudina AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,13 Lamivudina C <sub>max</sub> : ↔ 1,16 Le concentrazioni di maraviroc non sono state misurate; nessun effetto previsto.	Nessuna interazione significativa osservata/prevista. CELSENTRI 300 mg due volte al giorno e NRTI possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.
Tenofovir 300 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,03 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↔ 1,03 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 Zidovudina C <sub>max</sub> : ↔ 0,92 Le concentrazioni di maraviroc non sono state misurate; nessun effetto previsto.	
<b>Inibitori dell'integrasi</b>		
Elvitegravir/ritonavir 150/100 mg QD (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,86 (2,33-3,51) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,15 (1,71-2,69) Maraviroc C <sub>12</sub> : ↑ 4,23 (3,47-5,16)  Elvitegravir AUC <sub>24</sub> : ↔ 1,07 (0,96-1,18) Elvitegravir C <sub>max</sub> : ↔ 1,01 (0,89-1,15) Elvitegravir C <sub>24</sub> : ↔ 1,09 (0,95-1,26)	Elvitegravir come singolo agente è indicato solo in combinazione con alcuni PI potenziati con ritonavir.  Elvitegravir di per sé non dovrebbe influenzare l'esposizione a maraviroc ad un livello clinicamente rilevante e l'effetto osservato è attribuito a ritonavir.  Pertanto, la dose di CELSENTRI deve essere modificata in linea con la raccomandazione per la co-somministrazione con la rispettiva combinazione PI/ritonavir (vedere 'Inibitori della proteasi dell'HIV').
Raltegravir 400 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,86 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,79  Raltegravir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,63 Raltegravir C <sub>max</sub> : ↓ 0,67 Raltegravir C <sub>12</sub> : ↓ 0,72	Nessuna interazione clinicamente significativa osservata. CELSENTRI 300 mg due volte al giorno e raltegravir possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.

<b><i>Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)</i></b>		
Efavirenz 600 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,55 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,49 Le concentrazioni di efavirenz non sono state misurate; nessun effetto previsto.	La dose di CELSENTRI deve essere aumentata a 600 mg due volte al giorno quando co-somministrato con efavirenz in assenza di un potente inibitore del CYP3A4. Per la combinazione di efavirenz + PI, vedere di seguito le raccomandazioni specifiche per questa associazione.
Etravirina 200 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,47 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,40  Etravirina AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,06 Etravirina C <sub>max</sub> : ↔ 1,05 Etravirina C <sub>12</sub> : ↔ 1,08	Etravirina è approvata solo per l'impiego in associazione con gli inibitori della proteasi potenziati. Per l'impiego in associazione a etravirina + 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 CELSENTRI 300 mg due volte al giorno e nevirapina possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.
<b><i>Inibitori della proteasi dell'HCV</i></b>		
Boceprevir 800 mg TID (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 3,02 (2,53, 3,59) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 3,33 (2,54, 4,36) Maraviroc C <sub>12</sub> : ↑ 2,78 (2,40-3,23). È possibile che le concentrazioni di boceprevir non vengano influenzate dalla co-somministrazione con maraviroc (sulla base dei dati storici e sulla via di eliminazione di boceprevir).	Maraviroc 150 mg due volte al giorno quando co-somministrato con boceprevir.
Telaprevir 750 mg TID (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 9,49 (7,94, 11,34) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 7,81 (5,92, 10,32) Maraviroc C <sub>12</sub> : ↑ 10,17 (8,73-11,85). È possibile che le concentrazioni di telaprevir non vengano influenzate dalla co-somministrazione con maraviroc (sulla base dei dati storici e sulla via di eliminazione di telaprevir).	Maraviroc 150 mg due volte al giorno quando co-somministrato con telaprevir.

<b><i>Inibitori della proteasi dell'HIV (PI)</i></b>		
Atazanavir 400 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 3,57 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,09 Le concentrazioni di atazanavir non sono state misurate; nessun effetto previsto.	La dose di CELSENTRI deve essere ridotta a 150 mg due volte al giorno se co-somministrato con un PI; ad eccezione di quando associato a tipranavir/ritonavir, casi in cui la dose di CELSENTRI deve essere 300 mg BID.
Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 4,88 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,67 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 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 1,97 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 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 4,78 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 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,29 Le concentrazioni di darunavir/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'adeguata esposizione a maraviroc.	
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg BID (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,02 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↔ 0,86 Le concentrazioni di tipranavir/ritonavir sono state in linea con i dati storici.	

Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,49 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 1,52 Maraviroc C <sub>12</sub> : ↑ 4,74  Amprenavir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,65 Amprenavir C <sub>max</sub> : ↓ 0,66 Amprenavir C <sub>12</sub> : ↓ 0,64  Ritonavir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,66 Ritonavir C <sub>max</sub> : ↓ 0,61 Ritonavir C <sub>12</sub> : ↔ 0,86	L'uso concomitante non è raccomandato. La riduzione significativa della C <sub>min</sub> di amprenavir osservata può risultare in un fallimento virologico nei pazienti.
<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 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 1,25 Le concentrazioni di efavirenz, lopinavir/ritonavir non sono state misurate; nessun effetto previsto.	La dose di CELSENTRI deve essere ridotta a 150 mg due volte al giorno quando co-somministrato con efavirenz ed un PI (ad eccezione di tipranavir/ritonavir, caso in cui la dose deve essere 600 mg due volte al giorno).
Efavirenz 600 mg QD + saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg BID (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 5,00 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,26 Le concentrazioni di efavirenz, saquinavir/ritonavir non sono state misurate; nessun effetto previsto.	L'uso concomitante di CELSENTRI e fosamprenavir/ritonavir non è raccomandato.
Efavirenz e atazanavir/ritonavir o darunavir/ritonavir	Non sono stati studiati. In base all'entità dell'inibizione da parte di atazanavir/ritonavir o darunavir/ritonavir in assenza di efavirenz si prevede un aumento dell'esposizione.	
Etravirina e darunavir/ritonavir (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 3,10 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 1,77  Etravirina AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,00 Etravirina C <sub>max</sub> : ↔ 1,08 Etravirina C <sub>12</sub> : ↓ 0,81  Darunavir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,86 Darunavir C <sub>max</sub> : ↔ 0,96 Darunavir C <sub>12</sub> : ↓ 0,77  Ritonavir AUC <sub>12</sub> : ↔ 0,93 Ritonavir C <sub>max</sub> : ↔ 1,02 Ritonavir C <sub>12</sub> : ↓ 0,74	La dose di CELSENTRI deve essere ridotta a 150 mg due volte al giorno quando co-somministrato con etravirina ed un PI.  L'uso concomitante di CELSENTRI e fosamprenavir/ritonavir non è raccomandato.
Etravirina e lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir	Non sono stati studiati. In base all'entità dell'inibizione da parte di lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir in assenza di etravirina, 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 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↔ 1,19 Le concentrazioni di sulfametossazolo/trimetoprim non sono state misurate; nessun effetto previsto.	CELSENTRI 300 mg due volte al giorno e sulfametossazolo/trimetoprim possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.
Rifampicina 600 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc AUC: ↓ 0,37 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,34 Le concentrazioni di rifampicina non sono state misurate; nessun effetto previsto.	La dose di CELSENTRI deve essere aumentata a 600 mg due volte al giorno quando co- somministrato con rifampicina in assenza di un inibitore potente del CYP3A4. Questo aggiustamento della posologia non è stato studiato in pazienti HIV. Vedere anche paragrafo 4.4.
Rifampicina + efavirenz	L'associazione 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.	L'uso concomitante di CELSENTRI e rifampicina + efavirenz non è raccomandato.
Rifabutina + PI	Non sono stati studiati. Rifabutina è considerata un induttore più debole di rifampicina. Quando rifabutina viene associata agli inibitori della proteasi che sono inibitori potenti del CYP3A4 si prevede un effetto inibitorio netto su maraviroc.	La dose di CELSENTRI deve essere ridotta a 150 mg due volte al giorno quando co-somministrato con rifabutina ed un PI (ad eccezione di tipranavir/ritonavir , casi in cui la dose deve essere di 300 mg due volte al giorno). Vedere anche paragrafo 4.4.  L'uso concomitante di CELSENTRI e fosamprenavir/ritonavir non è raccomandato
Claritromicina, Telitromicina	Non sono stati studiati, ma sono entrambi inibitori potenti del CYP3A4 ed è prevedibile che aumentino le concentrazioni di maraviroc.	La dose di CELSENTRI deve essere ridotta a 150 mg due volte al giorno quando co-somministrato con claritromicina e telitromicina.
<b>ANTICONVULSIVANTI</b>		
Carbamazepina, Fenobarbital, Fenitoina	Non sono stati studiati, ma questi sono induttori potenti del CYP3A4 ed è prevedibile che diminuiscano le concentrazioni di maraviroc.	La dose di CELSENTRI deve essere aumentata a 600 mg due volte al giorno quando co- somministrato con carbamazepina, fenobarbital o fenitoina in assenza di un potente inibitore del CYP3A4.
<b>ANTIMICOTICI</b>		
Chetoconazolo 400 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc AUC <sub>tau</sub> : ↑ 5,00 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 3,38 Le concentrazioni di chetoconazolo non sono state misurate; nessun effetto previsto.	La dose di CELSENTRI deve essere ridotta a 150 mg due volte al giorno quando co-somministrato con chetoconazolo.
Itraconazolo	Non è stato studiato. Itraconazolo è un inibitore potente del CYP3A4 ed è prevedibile che aumenti l'esposizione a maraviroc.	La dose di CELSENTRI deve essere ridotta a 150 mg due volte al giorno quando co-somministrato con itraconazolo.



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.	CELSENTRI 300 mg due volte al giorno deve essere somministrato con cautela quando co-somministrato con fluconazolo.
<b>ANTIVIRALI</b>		
Agenti HCV	Interferone pegilato e ribavirina non sono stati studiati; non si prevede alcuna interazione.	CELSENTRI 300 mg due volte al giorno e interferone pegilato o ribavirina possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.
<b>MEDICINALI PER LA DIPENDENZA</b>		
Metadone	Non è stato studiato; nessuna interazione prevista.	CELSENTRI 300 mg due volte al giorno e metadone possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.
Buprenorfina	Non è stata studiata; nessuna interazione prevista.	CELSENTRI 300 mg due volte al giorno e buprenorfina possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.
<b>MEDICINALI IPOLIPEMIZZANTI</b>		
Statine	Non sono state studiate; nessuna interazione prevista.	CELSENTRI 300 mg due volte al giorno e le statine possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.
<b>ANTIARITMICI</b>		
Digossina 0,25 mg Singola Dose (maraviroc 300 mg BID)	Digossina. $AUC_t$ : $\leftrightarrow$ 1,00 Digossina. $C_{max}$ : $\leftrightarrow$ 1,04 Le concentrazioni di maraviroc non sono state misurate; nessuna interazione prevista.	CELSENTRI 300 mg due volte al giorno e digossina possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della dose.  L'effetto di maraviroc sulla digossina alla dose di 600 mg due volte al giorno non è stato studiato.
<b>CONTRACCETTIVI ORALI</b>		
Etinilestradiolo 30 mcg QD (maraviroc 100 mg BID)	Etinilestradiolo. $AUC_t$ : $\leftrightarrow$ 1,00 Etinilestradiolo. $C_{max}$ : $\leftrightarrow$ 0,99 Le concentrazioni di maraviroc non sono state misurate; nessuna interazione prevista.	CELSENTRI 300 mg due volte al giorno ed etinilestradiolo possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.
Levonorgestrel 150 mcg QD (maraviroc 100 mg BID)	Levonorgestrel. $AUC_{12}$ : $\leftrightarrow$ 0,98 Levonorgestrel. $C_{max}$ : $\leftrightarrow$ 1,01 Le concentrazioni di maraviroc non sono state misurate; nessuna interazione prevista.	CELSENTRI 300 mg due volte al giorno e levonorgestrel possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.
<b>SEDATIVI</b>		
<b>Benzodiazepine</b>		
Midazolam 7,5 mg Dose Singola (maraviroc 300 mg BID)	Midazolam. $AUC$ : $\leftrightarrow$ 1,18 Midazolam. $C_{max}$ : $\leftrightarrow$ 1,21 Le concentrazioni di maraviroc non sono state misurate; nessuna interazione prevista.	CELSENTRI 300 mg due volte al giorno e midazolam possono essere co-somministrati senza un aggiustamento della posologia.

<b>PRODOTTI A BASE DI ERBE</b>		
Erba di S. Giovanni ( <i>Hypericum Perforatum</i> )	È 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.	L'uso concomitante di maraviroc e l'erba di S. Giovanni o di prodotti contenenti l'erba di S. Giovanni non è raccomandato.

<sup>a</sup> Fare riferimento alla Tabella 1 per le raccomandazioni sulla posologia pediatrica di maraviroc quando co-somministrato con terapia antiretrovirale ed altri medicinali.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Esistono dati limitati sull'uso di maraviroc nelle donne in gravidanza. L'effetto di maraviroc sulla gravidanza umana non è noto. Gli studi negli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva ad esposizioni elevate. La principale attività farmacologica (affinità per il recettore CCR5) era limitata in queste specie studiate (vedere paragrafo 5.3). Maraviroc deve essere utilizzato in gravidanza solo se il beneficio atteso giustifica il rischio potenziale per il feto.

##### Allattamento

Non è noto se maraviroc venga escreto nel latte materno. I dati di tossicologia disponibili negli animali hanno mostrato un'ampia escrezione di maraviroc nel latte. L'attività farmacologica primaria (affinità per il recettore CCR5) nelle specie studiate era limitata (vedere paragrafo 5.3). Un rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Si raccomanda che le madri con infezione da HIV non allattino al seno i loro bambini in nessun caso al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

##### Fertilità

Non sono presenti dati sugli effetti di maraviroc sulla fertilità nell'uomo. Nei ratti non vi è stato alcun effetto avverso sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

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

Maraviroc può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere informati che è stato riportato capogiro durante il trattamento con maraviroc. Lo stato clinico del paziente ed il profilo delle reazioni avverse di maraviroc deve essere tenuto presente quando si considera la capacità del paziente di guidare veicoli, di andare in bicicletta o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

##### *Adulti*

La valutazione delle reazioni avverse correlate al trattamento si basa sui dati aggregati ottenuti da due studi di fase 2b/3 in pazienti adulti già precedentemente trattati (MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2) e da uno studio condotto in pazienti adulti non precedentemente trattati (MERIT) con infezione da virus HIV-1 CCR5-tropico (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza verificatisi negli studi di fase 2b/3 sono state nausea, diarrea, affaticamento e cefalea. Queste reazioni avverse sono state comuni ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

#### Tabella delle reazioni avverse

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  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), non nota (non può essere stimata dai dati disponibili). Le reazioni avverse e le alterazioni dei parametri di laboratorio di seguito riportate non sono aggiustate per l'esposizione.

**Tabella 3: Reazioni avverse osservate negli studi clinici o post marketing**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Frequenza</b>
Infezioni e infestazioni	Polmonite, candidiasi esofagea	non comune
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Cancro del dotto biliare, linfoma diffuso a grandi cellule di tipo B, linfoma di Hodgkin, metastasi ossee, metastasi al fegato, metastasi del peritoneo, cancro nasofaringeo, carcinoma esofageo.	raro
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia	comune
	Pancitopenia, granulocitopenia	raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia	comune
Disturbi psichiatrici	Depressione, insonnia	comune
Patologie del sistema nervoso	Convulsioni e disturbi convulsivi	non comune
Patologie cardiache	Angina pectoris	raro
Patologie vascolari	Ipotensione posturale (vedere paragrafo 4.4)	non comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, flatulenza, nausea	comune
Patologie epatobiliari	Aumento di alanina aminotransferasi, aumento di aspartato aminotransferasi	comune
	Iperbilirubinemia, aumento di gamma-glutamilttransferasi	non comune
	Epatite tossica, insufficienza epatica, cirrosi epatica, aumento della alcalino-fosfatasi ematica	raro
	Insufficienza epatica con reazioni allergiche	molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash	comune
	Sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica	raro/non noto
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Miosite, aumento della creatin-fosfochinasi ematica	non comune
	Atrofia muscolare	raro
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale, proteinuria	non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	comune

### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità di tipo ritardato, che si manifestano generalmente entro 2-6 settimane dopo l'inizio della terapia e includono eruzione cutanea, febbre, eosinofilia e reazioni epatiche (vedere anche paragrafo 4.4). Reazioni cutanee ed epatiche possono verificarsi come eventi singoli, o in combinazione.

Nei pazienti con infezioni da HIV e grave immunodeficienza quando viene istituita la CART, può verificarsi una reazione infiammatoria alle infezioni opportunistiche asintomatiche o residue. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

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 la CART. La frequenza di questo evento non è nota (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati riportati casi di sincope causati da ipotensione posturale.

### Alterazioni dei parametri di laboratorio

La tabella 4 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 4: 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	Maraviroc 300 mg due volte al giorno + OBT N =421* (%)	Placebo + OBT  N =207* (%)
Patologie epatobiliari			
Aspartato aminotransferasi	>5,0 x ULN	4,8	2,9
Alanina aminotransferasi	>5,0 x ULN	2,6	3,4
Bilirubina totale	>5,0 x ULN	5,5	5,3
Patologie gastrointestinali			
Amilasi	>2,0 x ULN	5,7	5,8
Lipasi	>2,0 x ULN	4,9	6,3
Patologie del sistema emolinfopoietico			
Conta totale dei neutrofili	<750/mm <sup>3</sup>	4,3	1,9

ULN: Limite normale superiore

OBT: *Optimised Background Therapy* - terapia di base ottimizzata

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

Gli studi MOTIVATE sono stati estesi oltre le 96 settimane con una fase osservazionale estesa a 5 anni al fine di valutare la sicurezza a lungo termine di maraviroc. La Sicurezza a Lungo Termine/ *Endpoint* Selezionati (LTS/SE) includevano il decesso, eventi che definiscono l'AIDS, insufficienza epatica, infarto miocardico/ischemia cardiaca, tumori maligni, rabdomiolisi e altri eventi infettivi gravi con il trattamento di maraviroc. L'incidenza di questi *endpoint* selezionati per i soggetti in trattamento con maraviroc in questa fase osservazionale è risultata consistente con l'incidenza osservata nei precedenti *timepoint* negli studi.

Nei pazienti non precedentemente trattati, l'incidenza delle alterazioni di laboratorio di grado 3 e 4 avvalendosi dei criteri ACTG è stata simile tra i gruppi di trattamento con maraviroc ed efavirenz.

## Popolazione pediatrica

Il profilo delle reazioni avverse nei pazienti pediatrici si basa sui dati di sicurezza a 48 settimane dallo studio A4001031 in cui 103 pazienti di età compresa tra 2 - 18 anni, con infezione da HIV-1, già precedentemente trattati, avevano ricevuto maraviroc due volte al giorno con terapia di base ottimizzata (OBT). Nel complesso, il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici è risultato simile a quello osservato in studi clinici su adulti.

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

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 placebo + 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 maraviroc nel prolungare l'intervallo QT.

### Gestione

Non è disponibile un antidoto specifico per il sovradosaggio di maraviroc. 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 proteine plasmatiche in misura moderata, la dialisi può essere utile per l'eliminazione del medicinale. Si deve provvedere ad ulteriori trattamenti come raccomandato dal centro nazionale veleni ove disponibile.

## **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 del recettore C-C per le chemochine di tipo 5 (CCR5). Maraviroc si lega in modo selettivo al recettore umano CCR5, impedendo al virus dell'HIV-1 CCR5-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 contro l'HIV-2 non è stata valutata. Per i dettagli consultare il paragrafo di farmacologia della Relazione Pubblica di Valutazione Europea (*European Public Assessment Report* -EPAR) di CELSENTRI sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA).

Quando utilizzata con altri medicinali antiretrovirali in colture cellulari, l'associazione di maraviroc non è stata antagonista con diversi inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI), inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), inibitori della proteasi (PI) o con l'inibitore della fusione dell'HIV enfuvirtide.

### Resistenza

L'evasione 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 CCR5-tropici (0 isolati di laboratorio, 2 isolati clinici). I virus resistenti a maraviroc sono rimasti CCR5-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, 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 a NRTI, a NNRTI, a PI e ad 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 e all'inibitore della proteasi saquinavir.

#### *In vivo*

##### *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 CXCR4-tropico

Il virus CXCR4-tropico è stato individuato al fallimento virologico in circa il 60 % dei soggetti che hanno fallito il trattamento con maraviroc, rispetto al 6 % di quelli che hanno fallito il trattamento nel braccio con placebo + OBT. 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 maraviroc e 4 soggetti del braccio di trattamento con placebo + OBT) nei quali un virus CXCR4-tropico è stato rilevato al fallimento del trattamento. Questa analisi ha indicato che il virus CXCR4 era emerso da un preesistente serbatoio di CXCR4-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 maraviroc con virus CXCR4-tropico in pazienti con virus CCR5 presente al basale, ha dimostrato che la popolazione virale è ritornata ad un tropismo CCR5 in 33 dei 36 pazienti con un follow-up superiore ai 35 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 con virus CCR5-tropico

Resistenza fenotipica: nei pazienti con virus CCR5-tropico al momento del fallimento terapeutico con maraviroc, 22 su 58 pazienti avevano il virus con sensibilità ridotta a maraviroc. Nei restanti 36 pazienti non è stata osservata un'evidenza di virus con sensibilità ridotta, identificata mediante analisi virologiche esplorative effettuate su un gruppo rappresentativo. Quest'ultimo gruppo presentava indicatori correlati ad una bassa *compliance* (livelli di farmaco bassi e variabili e spesso una scala calcolata di elevata sensibilità residua di OBT). Nei pazienti che presentano solo il virus R5-tropico e che falliscono la terapia, maraviroc può essere considerato ancora attivo se il valore di percentuale di inibizione massima (MPI) è  $\geq 95\%$  (test *Phenosense Entry*). L'attività *in vivo* residua per i virus con valori MPI  $< 95\%$  non è stata determinata.

### Resistenza genotipica

Non è possibile al momento suggerire le mutazioni chiave (ansa V3) a causa dell'elevata variabilità della sequenza V3 e del basso numero di campioni analizzati.

### Popolazione pediatrica

In un'analisi alla settimana 48 (N=103) il virus non CCR5-tropico è stato rilevato in 5/23 (22%) soggetti in fallimento virologico. Un altro soggetto aveva il virus CCR5-tropico con ridotta sensibilità a maraviroc al fallimento virologico, anche se questo non si è mantenuto alla fine del trattamento. I soggetti con fallimento virologico in generale sembravano avere una bassa *compliance* sia a maraviroc che agli elementi antiretrovirali di *background* dei loro regimi terapeutici. Nel complesso, i meccanismi di resistenza a maraviroc osservati in questa popolazione pediatrica con esperienza di trattamento sono stati simili a quelli osservati nelle popolazioni adulte.

### Risultati clinici

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

L'efficacia clinica di maraviroc (in associazione con altri medicinali antiretrovirali) sui livelli plasmatici di HIV RNA e sulla conta di cellule CD4+ è stata studiata in due studi clinici principali, randomizzati, in doppio cieco, multicentrici (MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2, n= 1076) in pazienti con infezione da HIV-1 CCR5-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 [ $\geq 1$  NRTI,  $\geq 1$  NNRTI,  $\geq 2$  PI, e/o enfuvirtide] 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 maraviroc 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). La terapia di base ottimizzata (OBT) è stata scelta sulla base dei precedenti trattamenti del paziente e delle misurazioni della resistenza genotipica e fenotipica al basale.

**Tabella 5: Caratteristiche demografiche e basali dei pazienti arruolati (studi aggregati MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2)**

<b>Caratteristiche demografiche e basali</b>	<b>Maraviroc 300 mg due volte al giorno + OBT N = 426</b>	<b>Placebo + OBT N = 209</b>
Età (anni)	46,3	45,7
(Range, anni)	21-73	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 maraviroc 300 mg due volte al giorno + OBT (+56 cellule/mm<sup>3</sup>) rispetto a quanto osservato nei pazienti che hanno fallito con placebo + OBT (+13,8 cellule/mm<sup>3</sup>) indipendentemente dal tropismo.



**Tabella 6: Risultati di efficacia alla 48<sup>a</sup> settimana (studi aggregati MOTIVATE 1 e MOTIVATE 2)**

<b>Risultati</b>	<b>Maraviroc 300 mg due volte al giorno + OBT N=426</b>	<b>Placebo + OBT N=209</b>	<b>Differenza<sup>1</sup> (Intervallo di Confidenza<sup>2</sup>)</b>
HIV-1 RNA Media della variazione rispetto al basale (log copie/mL)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327, -0,783)
Percentuale di pazienti con HIV-1 RNA <400 copie/mL	56,1%	22,5 %	Odds ratio: 4,76 (3,24, 7,00)
Percentuale di pazienti con HIV-1 RNA <50 copie/mL	45,5 %	16,7 %	Odds ratio: 4,49 (2,96, 6,83)
Media della variazione dal basale della conta delle cellule CD4+ (cellule/ $\mu$ L)	122,78	59,17	63,13 (44,28, 81,99) <sup>2</sup>

<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%

In un'analisi retrospettiva degli studi MOTIVATE con un test più sensibile per lo screening del tropismo (Trofile ES), il tasso di risposta (<50 copie/mL alla settimana 48) nei pazienti con solo virus CCR5-tropico rilevato al basale è stato del 48,2% in quelli trattati con maraviroc + OBT (n=328) e del 16,3% in quelli trattati con placebo + OBT (n=178).

Maraviroc 300 mg due volte al giorno + OBT è stato superiore a placebo + OBT in tutti i sottogruppi di pazienti presi in esame (vedere Tabella 7). I pazienti con una conta CD4+ molto bassa al basale (<50 cell./ $\mu$ L) 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 maraviroc rispetto a placebo + OBT (vedere Tabella 7).

**Tabella 7: 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)**

Sottogruppi	HIV-1 RNA <50 copie/mL	
	Maraviroc 300 mg due volte al giorno + OBT N=426	Placebo + OBT N=209
Screening HIV-1 RNA (copie/mL):		
<100.000	58,4%	26,0%
≥ 100.000	34,7%	9,5%
CD4+ al basale (cellule/μL):		
< 50	16,5%	2,6%
50-100	36,4%	12,0%
101-200	56,7%	21,8%
201-350	57,8%	21,0%
≥ 350	72,9%	38,5%
Numero di ARV attivi in OBT <sup>1</sup> :		
0	32,7%	2,0%
1	44,5%	7,4%
2	58,2%	31,7%
≥ 3	62 %	38,6%

<sup>1</sup>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 placebo + OBT, sebbene non sia stato rilevato un esito negativo sulla carica virale o sulla conta di cellule CD4+.

#### Studi in pazienti non trattati in precedenza

Uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco (studio MERIT), ha valutato l'impiego di maraviroc rispetto ad efavirenz, entrambi in associazione a zidovudina/lamivudina (n=721, 1:1). Dopo 48 settimane di trattamento, maraviroc non ha raggiunto la non-inferiorità rispetto ad efavirenz per l'endpoint HIV-1 RNA < 50 copie/mL (65,3 vs 69,3, rispettivamente; limite inferiore di confidenza -11,9%). Un numero maggiore di pazienti trattati con maraviroc ha interrotto il trattamento a causa di una mancanza di efficacia (43 vs 15) e tra i pazienti nei quali il farmaco ha mostrato una mancanza di efficacia, la proporzione di quelli che hanno sviluppo una resistenza NRTI (principalmente a lamivudina) è stata maggiore nel braccio di trattamento con maraviroc. Un numero inferiore di pazienti ha interrotto il trattamento con maraviroc a causa di eventi avversi (15 vs 49).

#### Studi sui pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B e/o dell'epatite C

La sicurezza epatica di maraviroc in associazione con altri medicinali antiretrovirali in soggetti con infezione da HIV-1 con HIV RNA <50 copie/mL, con infezione concomitante da virus dell'epatite C e/o B è stata valutata in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo. 70 soggetti (Classe Child-Pugh A, n=64; Classe Child-Pugh B, n=6) sono stati randomizzati al gruppo di trattamento con maraviroc e 67 soggetti (Classe Child-Pugh A, n=59; Classe Child-Pugh B, n=8) sono stati randomizzati al gruppo con placebo.

L'obiettivo primario ha valutato l'incidenza delle anomalie delle ALT di Grado 3 e 4 (>5 volte il limite superiore della norma (*upper limit of normal*-ULN) se l'ALT basale ≤ ULN; oppure >3,5 volte il basale se l'ALT basale > ULN) alla settimana 48. Un soggetto in ciascun braccio di trattamento ha raggiunto l'endpoint primario entro la settimana 48 (alla settimana 8 per il gruppo con placebo e alla settimana 36 per il gruppo di trattamento con maraviroc).

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

Lo studio A4001031 è uno studio in aperto, multicentrico in pazienti pediatrici (da 2 a meno di 18 anni di età) con infezione da virus HIV 1 CCR5-tropico, determinato con il Test Trofile di sensibilità aumentata. I soggetti dovevano avere l'HIV-1 RNA maggiore di 1000 copie per mL allo Screening.

Tutti i soggetti (n = 103) erano stati trattati con maraviroc due volte al giorno e OBT. Il dosaggio di maraviroc era basato sulla superficie corporea e le dosi venivano aggiustate a seconda che il soggetto fosse trattato con potenti inibitori e/o induttori del CYP3A.

Nei pazienti pediatrici con test di tropismo positivo, era stato rilevato il virus duplice misto/CXCR4 tropico in circa il 40% dei campioni di *screening* (circa 30% tra i 2-6 anni, e circa 45% tra i 12-18 anni), sottolineando l'importanza dei test del tropismo anche nella popolazione pediatrica.

La popolazione era costituita da 52% femmine e 69% neri, con età media di 10 anni (range: da 2 anni a 17 anni). Al basale, la media dell'HIV-1 RNA plasmatico era 4,3 log<sub>10</sub> copie/mL (range da 2,4 a 6,2 log<sub>10</sub> copie per mL), la conta media delle cellule CD4+ era di 551 cell./mm<sup>3</sup> (range da 1 a 1654 cell./mm<sup>3</sup>) e la % media dei CD4+ era 21% (range da 0% a 42%).

A 48 settimane, utilizzando un'analisi di dati mancanti, di switch o di sospensione equivalenti a fallimento, il 48% dei soggetti trattati con maraviroc e OBT ha raggiunto valori di HIV-1 RNA plasmatico inferiori a 48 copie/mL e il 65% dei soggetti ha raggiunto valori di HIV-1 RNA plasmatico inferiori a 400 copie per mL. L'aumento medio della conta delle cellule CD4+ (percentuale) dal basale a 48 settimane è stata di 247 cell./mm<sup>3</sup> (5%).

## **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 co-somministrazione di una compressa da 300 mg con una colazione ricca di grassi ha ridotto la C<sub>max</sub> e la AUC di maraviroc del 33 % e la co-somministrazione di 75 mg di soluzione orale con una colazione ricca di grassi ha ridotto l'AUC di maraviroc del 73 % in adulti volontari sani. Studi con le compresse hanno dimostrato un ridotto effetto del cibo a dosi elevate.

Non ci sono state restrizioni alimentari negli studi nell'adulto (usando le formulazioni in compresse) o nello studio pediatrico (usando entrambe le formulazioni compresse o soluzione orale). I risultati non hanno evidenziato alcun problema rilevante di efficacia o sicurezza correlati ad entrambe le condizioni, in presenza di cibo o a digiuno. Pertanto, maraviroc compresse o soluzione orale può essere assunto con o senza cibo alle dosi raccomandate negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di 2 anni di età o più e di peso corporeo di almeno 10 kg (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.

### Biotrasformazione

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 <sup>14</sup>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.

### Popolazioni speciali di pazienti

#### *Popolazione pediatrica*

La farmacocinetica intensiva di maraviroc è stata valutata nella fase di definizione della dose dello studio clinico A4001031 in 50 pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 18 anni (di peso compreso tra 10,0 e 57,6 kg), con infezione da HIV-1, CCR5-tropici, già precedentemente trattati. Le dosi venivano somministrate con il cibo nei giorni di valutazione farmacocinetica intensiva ed ottimizzate per raggiungere una concentrazione media nell'ambito dell'intervallo di dosaggio ( $C_{avg}$ ) maggiore di 100 ng/mL; oppure maraviroc veniva somministrato con o senza cibo. La dose iniziale di maraviroc era scalata dalle dosi nell'adulto usando un *body surface area* (BSA) di 1,73 m<sup>2</sup> per i bambini e adolescenti con gruppi basati su BSA (m<sup>2</sup>). Inoltre, il dosaggio si basava sul fatto che i soggetti fossero trattati con potenti inibitori del CYP3A (38/50), potenti induttori del CYP3A (2/50) o altri medicinali concomitanti che non sono potenti inibitori del CYP3A o potenti induttori del CYP3A (10/50) come parte della OBT. Ulteriori, non intensivi, dati di farmacocinetica sono stati valutati in tutti i soggetti, inclusi gli ulteriori 47 soggetti trattati con potenti inibitori del CYP3A che non hanno partecipato alla fase di definizione della dose. L'impatto dei potenti inibitori e o/induttori del CYP3A sui parametri di farmacocinetica di maraviroc nei pazienti pediatrici era simile a quello osservato negli adulti.

I gruppi di dosaggio basato su BSA (m<sup>2</sup>) sono stati modificati successivamente sulla base del peso corporeo (kg) con l'obiettivo di una semplificazione e di una riduzione dei potenziali errori di calcolo del dosaggio (vedere paragrafo 4.2). L'impiego delle dosi in base al peso (kg) nei bambini e adolescenti con infezione da HIV-1-già precedentemente trattati, comporta esposizioni di maraviroc simili a quelle osservate negli adulti già trattati che ricevono le dosi raccomandate in concomitanza ad altri medicinali. La farmacocinetica di maraviroc nei pazienti pediatrici di età inferiore a 2 anni, 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*

Uno studio ha confrontato la farmacocinetica di una singola dose di maraviroc da 300 mg in soggetti con compromissione renale grave (CL<sub>cr</sub> < 30 mL/min, n=6) e insufficienza renale terminale (ESRD) e in volontari sani (n=6). La media geometrica AUC<sub>inf</sub> (CV%) di maraviroc è stata la seguente: volontari sani (funzionalità renale normale) 1348,4 ng·h/mL (61%); pazienti con compromissione renale grave

4367,7 ng·h/mL (52%); pazienti con ESRD e somministrazione della dose dopo la dialisi 2677,4 ng·h/mL (40%); pazienti con ESRD e somministrazione della dose prima della dialisi 2805,5 ng·h/mL (45%). La  $C_{max}$  (CV%) è stata pari a 335,6 ng/mL (87%) nei volontari sani (funzionalità renale normale); 801,2 ng/mL (56%) in pazienti con compromissione renale grave; 576,7 ng/mL (51%) in pazienti con ESRD e somministrazione della dose dopo la dialisi e 478,5 ng/mL (38%) in pazienti con ESRD e somministrazione della dose prima della dialisi. La dialisi ha avuto un effetto minimo sull'esposizione nei soggetti con ESRD. Le esposizioni osservate nei soggetti con compromissione renale grave e ESRD sono state nel range osservato negli studi condotti con dosi singole di maraviroc 300 mg in volontari sani con funzionalità renale normale. Pertanto, non è necessario un aggiustamento posologico in pazienti con compromissione renale in trattamento con maraviroc che non assumono contemporaneamente un inibitore potente del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5).

Inoltre, lo studio ha confrontato la farmacocinetica di una dose multipla di maraviroc in associazione a saquinavir/ritonavir 1000/100 mg BID (inibitore potente del CYP3A4) per 7 giorni in soggetti con compromissione renale lieve ( $CL_{cr} >50$  e  $\leq 80$  mL/min, n=6) e moderata ( $CL_{cr} \geq 30$  e  $\leq 50$  mL/min, n=6) e in volontari sani (n=6). I soggetti sono stati trattati con 150 mg di maraviroc a diverse frequenze posologiche (volontari sani – ogni 12 ore; compromissione renale lieve – ogni 24 ore; compromissione renale moderata – ogni 48 ore). La concentrazione media ( $C_{avg}$ ) di maraviroc nell'arco delle 24 ore è stata rispettivamente di 445,1 ng/mL, 338,3 ng/mL e 223,7 ng/mL nei soggetti con funzionalità renale normale, compromissione renale lieve e compromissione renale moderata. La  $C_{avg}$  di maraviroc dopo 24-48 ore nei soggetti con compromissione renale moderata è stata bassa ( $C_{avg}$ : 32,8 ng/mL). Pertanto, le frequenze posologiche superiori alle 24 ore in soggetti con compromissione renale possono determinare esposizioni al farmaco inadeguate tra le 24-48 ore.

Un aggiustamento posologico è necessario in pazienti con compromissione renale in trattamento con maraviroc e con inibitori potenti del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.2, 4.4. e 4.5).

#### *Compromissione epatica*

Maraviroc viene principalmente metabolizzato ed eliminato dal fegato. Uno studio ha confrontato la farmacocinetica di una singola dose di maraviroc 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 Caucasic, 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 cancerogeno 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**

Acido citrico (anidro)  
Citrato di sodio biidrato  
Sucralosio  
Benzoato di sodio  
Aroma di fragola  
Acqua depurata

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

Dopo la prima apertura: 60 giorni

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

Conservare a temperatura inferiore ai 30°C. Eliminare 60 giorni dopo la prima apertura.

La data di scadenza della soluzione orale deve essere scritta sul cartone nell'apposito spazio. La data deve essere scritta appena il flacone è stato aperto per il primo utilizzo.

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

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura a prova di bambino, contenente 230 mL di soluzione di maraviroc alla concentrazione di 20 mg/mL. La confezione contiene anche un adattatore a pressione per flacone in elastomero termoplastico, e un applicatore per uso orale da 10 mL composto da un corpo cilindrico in polipropilene (con graduazioni in mL) e da uno stantuffo in polietilene.

L'applicatore per uso orale viene fornito per dosare in modo accurato la quantità prescritta di soluzione orale.

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

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

ViiV Healthcare UK Ltd  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Regno Unito

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

EU/1/07/418/013

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

Data della prima autorizzazione: 18 settembre 2007

Data del rinnovo più recente: 20 Luglio 2012

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

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

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**



## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

*Comprese*

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Germania

*Soluzione orale*

Pfizer Service Company  
Hoge Wei 10  
B 1930 Zaventem  
Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel Modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).