

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CELSENTRI 25 mg филмирани таблетки
CELSENTRI 75 mg филмирани таблетки
CELSENTRI 150 mg филмирани таблетки
CELSENTRI 300 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

CELSENTRI 25 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg маравирок (maraviroc).

Помощно вещество с известно действие: всяка филмирана таблетка от 25 mg съдържа 0,14 mg соев лецитин.

CELSENTRI 75 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg маравирок (maraviroc).

Помощно вещество с известно действие: всяка филмирана таблетка от 75 mg съдържа 0,42 mg соев лецитин.

CELSENTRI 150 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg маравирок (maraviroc).

Помощно вещество с известно действие: всяка филмирана таблетка от 150 mg съдържа 0,84 mg соев лецитин.

CELSENTRI 300 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg маравирок (maraviroc).

Помощно вещество с известно действие: всяка филмирана таблетка от 300 mg съдържа 1,68 mg соев лецитин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

CELSENTRI 25 mg филмирани таблетки

Сини, двойноизпъкнали, овални филмирани таблетки, с приблизителни размери 4,6 mm x 8,0 mm и с вдлъбнато релефно означение „MVC 25“.

CELSENTRI 75 mg филмирани таблетки

Сини, двойноизпъкнали, овални филмирани таблетки, с приблизителни размери 6,74 mm x 12,2 mm и с вдлъбнато релефно означение „MVC 75“.

CELSENTRI 150 mg филмирани таблетки

Сини, двойноизпъкнали, овални филмирани таблетки, с приблизителни размери 8,56 mm x 15,5 mm и с вдлъбнато релефно означение „MVC 150“.

CELSENTRI 300 mg филмирани таблетки

Сини, двойноизпъкнали, овални филмирани таблетки, с приблизителни размери 10,5 mm x 19,0 mm и с вдлъбнато релефно означение „MVC 300“.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

CELSENTRI, в комбинация с други антиретровирусни лекарства, е показан при възрастни, юноши и деца на и над 2-годишна възраст и с телесно тегло най-малко 10 kg, с предходно лечение, инфектирани само с откриваем CCR5-тропен HIV-1 (вж. точки 4.2 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да бъде започната от лекар с опит в лечението на HIV-инфекции.

Дозировка

Преди използването на CELSENTRI трябва да се потвърди, че се открива само CCR5-тропен HIV-1 (напр. CXCR4 или двоен/смесен тропен вирус не се открива), като се използва адекватен валидиран и чувствителен метод на определяне на наскоро взети кръвни проби. Методът, използван в клиничните проучвания на CELSENTRI, е Monogram Trofile assay (вж. точки 4.4 и 5.1). Вирусният тропизъм не може да бъде безопасно предвиден от анамнезата на лечението и оценка на съхранените проби.

Понастоящем няма данни, свързани с повторна употреба на CELSENTRI при пациенти, при които към момента се открива само CCR5-тропен HIV-1, но са с анамнеза за неуспех на CELSENTRI (или други CCR5 антагонисти) при CXCR4 или двоен/смесен тропен вирус. Няма данни, свързани с преминаването от лекарствен продукт от различен антиретровирусен клас на CELSENTRI при пациенти с вирусологична супресия. Трябва да се обмислят алтернативни възможности на лечение.

Възрастни

Препоръчителната доза CELSENTRI е 150 mg (с мощен CYP3A инхибитор със или без мощен CYP3A индуктор), 300 mg (без мощни CYP3A инхибитори или индуктори) или 600 mg два пъти дневно (с мощен CYP3A индуктор без мощен CYP3A инхибитор) в зависимост от взаимодействията със съпътстващата антиретровирусна терапия и други лекарствени продукти (вж. точка 4.5).

Деца от 2-годишна възраст и с телесно тегло най-малко 10 kg

Препоръчителната доза CELSENTRI трябва да се основава на телесното тегло (kg) и не трябва да превишава препоръчителната доза при възрастни. Ако не е сигурно, че детето ще може да погълне CELSENTRI таблетки, трябва да се предпише пероралният разтвор (20 mg/ml) (вижте Кратката характеристика на продукта на CELSENTRI перорален разтвор).

Препоръчителната доза CELSENTRI се различава в зависимост от взаимодействията със съпътстващата антиретровирусна терапия и други лекарствени продукти. Вижте точка 4.5 за съответната дозировка при възрастни.

Много лекарства имат силен ефект върху експозицията на маравирок поради взаимодействия лекарство-лекарство. Преди да определите дозата на CELSENTRI според телесното тегло, моля вижте Таблица 2 в точка 4.5, за да определите внимателно съответната доза при възрастни. Съответната педиатрична доза след това може да се определи от Таблица 1 по-долу. Ако все още съществува несигурност, обърнете се към фармацевт за съвет.

Таблица 1 Препоръчителна схема на прилагане при деца на и над 2-годишна възраст и с телесно тегло най-малко 10 kg

Дозировка при възрастни*	Съпътстващо лечение	Доза на CELSENTRI при деца въз основа на теглото			
		10 до под 20 kg	20 до под 30 kg	30 до под 40 kg	най-малко 40 kg
150 mg два пъти дневно	CELSENTRI с продукти, които са мощни CYP3A инхибитори (със или без CYP3A индуктор)	50 mg два пъти дневно	75 mg два пъти дневно	100 mg два пъти дневно	150 mg два пъти дневно
300 mg два пъти дневно	CELSENTRI с продукти, които не са мощни CYP3A инхибитори или мощни CYP3A индуктори	Липсват данни, които да подкрепят тези дози		300 mg два пъти дневно	300 mg два пъти дневно
600 mg два пъти дневно	CELSENTRI с продукти, които са CYP3A индуктори (без мощен CYP3A инхибитор)	Липсват данни, които да подкрепят тези дози и CELSENTRI не се препоръчва при деца, приемащи съпътстващи взаимодействия лекарствени продукти, които при възрастни изискват доза от 600 mg два пъти дневно.			

* Въз основа на взаимодействия лекарство-лекарство (вижте точка 4.5)

Специални популации

Старческа възраст

Опитът при пациенти > 65 години е ограничен (вж. точка 5.2), затова CELSENTRI трябва да се използва с повишено внимание при тази популация.

Бъбречно увреждане

При възрастни пациенти с креатининов клирънс <80 ml/min, които приемат също мощни CYP3A4 инхибитори, дозовият интервал на маравирик трябва да се коригира на 150 mg веднъж дневно (вж. точки 4.4 и 4.5).

Примери за средства/схеми с подобна мощна CYP3A4-инхибиторна активност са:

- „усилени“ с ритонавир протеазни инхибитори (с изключение на типранавир/ритонавир),
- кобицистат,
- итраконазол, вориконазол, кларитромицин и телитромицин,
- телапревир и боцепревир.

CELSENTRI трябва да се използва с повишено внимание при възрастни пациенти с тежко бъбречно увреждане (CL_{Cr} < 30 ml/min), които приемат мощни CYP3A4 инхибитори (вж. точки 4.4 и 5.2).

Няма налични данни, за да се препоръча специфична доза при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане. По тази причина CELSENTRI трябва да се използва с повишено внимание при тази популация.

Чернодробно увреждане

Има ограничени данни при възрастни пациенти с чернодробно увреждане и няма налични данни, за да се препоръча специфична доза при педиатрични пациенти. Затова CELSENTRI трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрични пациенти (деца под 2-годишна възраст или с телесно тегло под 10 kg)

Безопасността и ефикасността на CELSENTRI при деца под 2-годишна възраст или с телесно тегло под 10 kg не са установени (вж. точка 5.2). Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение

CELSENTRI може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към фъстъци, или към соя, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чернодробно заболяване

Безопасността и ефикасността на маравирук не са били специално проучени при пациенти със значими подлежащи чернодробни нарушения.

Съобщавани са случаи на хепатотоксичност и на чернодробна недостатъчност с алергичен характер, свързани с приема на маравирук. В допълнение се наблюдава повишаване на чернодробните нежелани реакции с маравирук по време на проучвания при пациенти с HIV-инфекции с предходно лечение, въпреки че няма общо повишаване от 3-4 степен по ASTG на стойностите на показателите за чернодробната функция (вж. точка 4.8). Хепатобилиарните нарушения, съобщавани при първично нелекувани пациенти, са били нечести и балансирани между лекуваните групи (вж. точка 4.8). При пациенти със съществуваща чернодробна дисфункция, включително хроничен активен хепатит може да има повишена честота на отклоненията в показателите за чернодробната функция по време на комбинираната антиретровирусна терапия и трябва да се проследяват според стандартната практика.

Спирането на маравирук трябва да се обмисли сериозно при всеки пациент с признаци или симптоми за остър хепатит, особено ако се предполага лекарствено свързана свръхчувствителност или с повишени чернодробни трансаминази, комбинирани с обрив или други системни симптоми, свързани с потенциална свръхчувствителност (напр. сърбящ обрив, еозинофилия или повишен IgE).

Има ограничени данни при пациенти с хепатит В и/или С вирусна коинфекция (вж. точка 5.1). Трябва да се обърне внимание, когато се лекуват тези пациенти. В случай на съпътстваща антивирусна терапия за хепатит В и/или С, моля направете справка в съответната кратка характеристика на тези лекарствени продукти.

Опитът при пациенти с намалена чернодробна функция е ограничен, поради което маравирук трябва да се използва с повишено внимание при тази популация (вж. точки 4.2 и 5.2).

Тежки кожни реакции и реакции на свръхчувствителност

Съобщавани са реакции на свръхчувствителност, включително тежки и потенциално животозастрашаващи случаи, при пациенти, приемащи маравирук, най-често едновременно с лекарствени продукти, които са свързани с развитие на подобни реакции. Тези реакции включват обрив, повишена температура и понякога органна дисфункция и чернодробна недостатъчност. При поява на признаци и симптоми на тежки кожни реакции или реакции на свръхчувствителност трябва незабавно да се спре приемът на маравирук и останалите суспектни средства. Трябва да се проследяват клиничното състояние и съответната биохимия на кръвта и да се започне подходящо симптоматично лечение.

Сърдечносъдова безопасност

Съществуват ограничени данни за употребата на маравирук при пациенти с тежко сърдечносъдово заболяване, затова трябва да се обърне специално внимание, когато се лекуват такива пациенти с маравирук. В основните проучвания при пациенти с предходно лечение, събитията, свързани с коронарна болест на сърцето, са по-чести при пациентите, лекувани с маравирук, отколкото при тези на плацебо (11 по време на 609 пациентогодини срещу 0 по време на 111 пациентогодини проследяване). При лечение на нелекувани пациенти такива случаи са били с еднакво ниска честота при маравирук и контролния продукт (ефавиренц).

Постурална хипотония

Когато маравирук е бил приложен при проучвания със здрави доброволци в дози, по-високи от препоръчителната доза, са били наблюдавани случаи на симптоматична постурална хипотония с по-висока честота, в сравнение с плацебо. Необходимо е повишено внимание, когато маравирук се прилага при пациенти, приемащи едновременно лекарствени продукти, за които е известно, че понижават кръвното налягане. Маравирук също така трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност и при пациенти, които имат рискови фактори за постурална хипотония или в миналото са имали такава. Пациенти със сърдечно-съдови заболявания могат да са с повишен риск от сърдечно-съдови нежелани реакции, предизвикани от постурална хипотония.

Бъбречно увреждане

Може да се наблюдава повишен риск от постурална хипотония при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, лекувани с мощни СУРЗА инхибитори или „усилени“ протеазни инхибитори (PIs) и маравирук. Този риск се дължи на потенциалното повишение на максималните концентрации на маравирук, когато маравирук се прилага едновременно с мощни СУРЗА инхибитори или „усилени“ PIs при тези пациенти.

Синдром на имунна реактивация

При HIV-инфектирани пациенти с тежка имунна недостатъчност по времето на започване на комбинирана антиретровирусна терапия (CART), може да възникне възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични патогени, която да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено тези реакции се наблюдават в първите няколко седмици или месеци от започване на CART. Клинично значими примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci* (известен преди като *Pneumocystis carinii*). Всички симптоми на възпаление трябва да се оценят и да се започне лечение, когато е необходимо. В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче времето до настъпването им, което се съобщава, е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението.

Тропизъм

Маравирук трябва да се използва единствено при пациенти, инфектирани само с откриваем CCR5-тропен HIV-1 (т.е. CXCR4 или двоен/смесен тропен вирус не се открива), определен чрез адекватно валидиран и чувствителен метод на откриване (вж. точки 4.1, 4.2 и 5.1). Методът, използван в клиничните проучвания на маравирук, е Monogram Trofile assay. Вирусният тропизъм не може да бъде предвиден от анамнезата на лечението и оценка на съхранените проби.

Промените във вирусния тропизъм се проявяват във времето при HIV-1 инфектираните пациенти. Затова е необходимо да се започне терапия скоро след изследване на тропизъм.

Предходната резистентност към други класове антиретровирусни лекарства показва, че е сходна при предходно неоткриваем CXCR4-тропен вирус от малка вирусна популация, като тази открита при CCR5-тропен вирус.

Не се препоръчва употребата на маравирук при първично нелекувани пациенти, въз основа на резултатите от клинично проучване при тази популация (вж. точка 5.1).

Адаптиране на дозата

Лекарите трябва да осигурят подходящо адаптиране на дозата на маравирук, когато маравирук се прилага едновременно с мощни CYP3A4-инхибитори и/или индуктори, тъй като концентрациите на маравирук и терапевтичните му ефекти може да бъдат повлияни (вж. точки 4.2 и 4.5). Моля, направете също справка в съответната кратка характеристика на продукта на другите антиретровирусни лекарства, използвани в комбинацията.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се счита за мултифакторна (вкл. приложение на кортикостероиди, алкохолна консумация, тежка имunosупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднала HIV-болест и/или продължителна експозиция на комбинирана антивирусна терапия (CART). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицински съвет, ако имат ставни болки, скованост на ставите или затруднение при движение.

Потенциален ефект върху имунитета

CCR5 антагонисти могат потенциално да нарушат имунния отговор към определени инфекции. Това трябва да се има предвид, когато се лекуват инфекции като активна туберкулоза и инвазивни гъбични инфекции. Честотата на СПИН-определени инфекции е сходна между рамената на маравирук и плацебо при основните проучвания.

Помощни вещества

CELSENTRI съдържа соев лецитин.

Ако пациентът е свръхчувствителен към фъстъци или соя, CELSENTRI не трябва да се използва.

CELSENTRI съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Маравирук се метаболизира от цитохром P450 CYP3A4 и CYP3A5. Прилагането на маравирук едновременно с лекарствени продукти, които индуцират CYP3A4, може да понижи

концентрацията на мававирик и да намали терапевтичните му ефекти. Прилагането на мававирик едновременно с лекарствени продукти, които инхибират CYP3A4, може да повиши плазмената концентрация на мававирик. Препоръчва се адаптиране на дозата на мававирик, когато мававирик се прилага едновременно с мощни CYP3A4-инхибитори и/или индуктори. По-долу са дадени допълнителни подробности за едновременно приложение на лекарствени продукти (вж. Таблица 2).

Мававирик е субстрат за транспортерите Р-гликопротеин и OATP1B1, но ефектът на тези транспортери върху експозицията на мававирик не е известен.

Въз основа на *in vitro* и клинични данни, потенциалът на мававирик да повлияе фармакокинетиката на едновременно приложени лекарствени продукти е нисък. *In vitro* проучвания са показали, че в клинично значими концентрации мававирик не инхибира OATP1B1, MRP2 или някой от главните P450 ензими (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4). Мававирик няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на мидазолам, пероралните контрацептиви етинилестрадиол и левоноргестрел или върху съотношението 6β-хидроксикортизол/кортизол в урината, което предполага, че *in vivo* няма инхибиране или индуциране на CYP3A4. Не може да се изключи възможно инхибиране на CYP2D6 при по-висока експозиция на мававирик.

Бъбречният клирънс съставлява приблизително 23 % от общия клирънс на мававирик, когато мававирик се прилага без CYP3A4-инхибитори. *In vitro* проучванията са показали, че мававирик не инхибира никой от главните бъбречни ъптейк транспортери при клинично значими концентрации (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 и OCTN2). В допълнение, едновременното прилагане на мававирик с тенофовир (субстрат на бъбречно елиминиране) и котримоксазол (съдържа триметоприм, инхибитор на бъбречния йонен транспорт) не е показало ефект върху фармакокинетиката на мававирик. В допълнение, едновременното прилагане на мававирик с ламивудин/зидовудин не е показало ефект на мававирик върху фармакокинетиката на ламивудин (елиминиран основно чрез бъбреците) или зидовудин (с независим от P450 метаболизъм и бъбречен клирънс). Мававирик инхибира Р-гликопротеин *in vitro* (IC₅₀ е 183 μM). Мававирик обаче не повлиява значимо фармакокинетиката на дигоксин *in vivo*. Не би могло да се изключи, че мававирик може да повиши експозицията на Р-гликопротеиновия субстрат дабигатран етексилат.

Таблица 2: Взаимодействия с други лекарствени продукти и препоръки по отношение на дозата при възрастни^a

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза на CELSENTRI, използвана в проучването)	Ефекти върху нивата на активното вещество Средна геометрична промяна, ако не е посочено друго	Препоръки относно едновременното приложение при възрастни
АНТИИНФЕКЦИОЗНИ		
Антиретровирусни		
Лекарства, усилващи фармакокинетиката		
Кобицистат	Взаимодействието не е проучено. Кобицистат е мощен инхибитор на CYP3A.	Когато се прилага едновременно с кобицистат съдържаща терапия, дозата на CELSENTRI трябва да се намали на 150 mg два пъти дневно.

Нуклеозидни/Нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs)		
Ламивудин 150 mg два пъти дневно (маравирук 300 mg два пъти дневно)	Ламивудин AUC ₁₂ : ↔ 1,13 Ламивудин C _{max} : ↔ 1,16 Концентрациите на маравирук не са измерени, не се очаква ефект.	Не се наблюдава/очаква значимо взаимодействие. CELSENTRI 300 mg два пъти дневно и NRTIs могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.
Тенофовир 300 mg веднъж дневно (маравирук 300 mg два пъти дневно)	Маравирук AUC ₁₂ : ↔ 1,03 Маравирук C _{max} : ↔ 1,03 Концентрациите на тенофовир не са измерени, не се очаква ефект.	
Зидовудин 300 mg два пъти дневно (маравирук 300 mg два пъти дневно)	Зидовудин AUC ₁₂ : ↔ 0,98 Зидовудин C _{max} : ↔ 0,92 Концентрациите на маравирук не са измерени, не се очаква ефект.	
Интегразни инхибитори		
Елвитегравир/ритонавир 150/100 mg веднъж дневно (маравирук 150 mg два пъти дневно)	Маравирук AUC ₁₂ : ↑ 2,86 (2,33-3,51) Маравирук C _{max} : ↑ 2,15 (1,71-2,69) Маравирук C ₁₂ : ↑ 4,23 (3,47-5,16) Елвитегравир AUC ₂₄ : ↔ 1,07 (0,96-1,18) Елвитегравир C _{max} : ↔ 1,01 (0,89-1,15) Елвитегравир C ₂₄ : ↔ 1,09 (0,95-1,26)	Елвитегравир, приложен самостоятелно, се препоръчва само в комбинация с някои „усилени“ с ритонавир протеазни инхибитори. Елвитегравир, сам по себе си, не се очаква да повлияе експозицията на маравирук в клинично значима степен и наблюдаваният ефект се дължи на ритонавир. Следователно, дозата на CELSENTRI трябва да се коригира в съответствие с препоръката за едновременно приложение със съответна комбинация от протеазен инхибитор/ритонавир (вж. „Протеазни инхибитори“).
Ралтегравир 400 mg два пъти дневно (маравирук 300 mg два пъти дневно)	Маравирук AUC ₁₂ : ↓ 0,86 Маравирук C _{max} : ↓ 0,79 Ралтегравир AUC ₁₂ : ↓ 0,63 Ралтегравир C _{max} : ↓ 0,67 Ралтегравир C ₁₂ : ↓ 0,72	Не е наблюдавано значимо клинично взаимодействие. CELSENTRI 300 mg два пъти дневно и ралтегравир могат да се прилагат едновременно, без да се адаптира дозата.
Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs)		
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно (маравирук 100 mg два пъти дневно)	Маравирук AUC ₁₂ : ↓ 0,55 Маравирук C _{max} : ↓ 0,49 Концентрациите на ефавиренц не са измерени, не се очаква ефект.	Дозата CELSENTRI трябва да се повиши до 600 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с ефавиренц при отсъствието на мощен CYP3A4 инхибитор. За комбинацията на ефавиренц +PI вижте отделни препоръки по-долу.
Етравирин 200 mg два пъти дневно (маравирук 300 mg два пъти дневно)	Маравирук AUC ₁₂ : ↓ 0,47 Маравирук C _{max} : ↓ 0,40 Етравирин AUC ₁₂ : ↔ 1,06 Етравирин C _{max} : ↔ 1,05 Етравирин C ₁₂ : ↔ 1,08	Етравирин е одобрен за употреба с „усилени“ протеазни инхибитори. За комбиниране с етравирин+PI вижте по-долу.

Невирапин 200 mg два пъти дневно (маравирук 300 mg еднократна доза)	Маравирук AUC ₁₂ : ↔ сравнено с исторически контроли Маравирук C _{max} : ↑ сравнено с исторически контроли Концентрациите на невирапин не са измерени, не се очаква ефект.	Сравнението към експозицията при исторически контроли предполага, че CELSENTRI 300 mg два пъти дневно и невирапин могат да се прилагат съвместно без адаптиране на дозата.
Протеазни инхибитори (PIs)		
Атазанавир 400 mg веднъж дневно (маравирук 300 mg два пъти дневно)	Маравирук AUC ₁₂ ↑ 3,57 Маравирук C _{max} : ↑ 2,09 Концентрациите на атазанавир не са измерени, не се очаква ефект.	Дозата CELSENTRI трябва да се намали до 150 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с PI; освен при комбинацията с типранавир/ритонавир, където дозата CELSENTRI трябва да е 300 mg два пъти дневно.
Атазанавир/ритонавир 300 mg/100 mg веднъж дневно (маравирук 300 mg два пъти дневно)	Маравирук AUC ₁₂ ↑ 4,88 Маравирук C _{max} : ↑ 2,67 Концентрациите на атазанавир/ритонавир не са измерени, не се очаква ефект.	
Лопинавир/ритонавир 400 mg/100 mg два пъти дневно (маравирук 300 mg два пъти дневно)	Маравирук AUC ₁₂ ↑ 3,95 Маравирук C _{max} : ↑ 1,97 Концентрациите на лопинавир/ритонавир не са измерени, не се очаква ефект.	
Саквинавир/ритонавир 1 000 mg/100 mg два пъти дневно (маравирук 100 mg два пъти дневно)	Маравирук AUC ₁₂ ↑ 9,77 Маравирук C _{max} : ↑ 4,78 Концентрациите на саквинавир/ритонавир не са измерени, не се очаква ефект.	
Дарунавир/ритонавир 600 mg/100 mg два пъти дневно (маравирук 150 mg два пъти дневно)	Маравирук AUC ₁₂ ↑ 4,05 Маравирук C _{max} : ↑ 2,29 Концентрациите на дарунавир/ритонавир са в съответствие с историческите данни.	
Нелфинавир	Налични са ограничени данни за едновременното приложение с нелфинавир. Нелфинавир е мощен СУРЗА4 инхибитор и може да се очаква да повиши концентрацията на маравирук.	
Индинавир	Налични са ограничени данни за едновременното приложение с индинавир. Индинавир е мощен СУРЗА4 инхибитор. Популационният фармакокинетичен анализ при проучвания Фаза III предполага намаляване на дозата на маравирук, когато едновременното приложение с индинавир дава подходяща експозиция маравирук.	
Типранавир/ритонавир 500 mg/200 mg два пъти дневно (маравирук 150 mg два пъти дневно)	Маравирук AUC ₁₂ ↔ 1,02 Маравирук C _{max} : ↔ 0,86 Концентрациите на типранавир/ритонавир са в съответствие с историческите данни.	

Фозампренавир/ ритонавир 700 mg/100 mg два пъти дневно (маравирук 300 mg два пъти дневно)	Маравирук AUC₁₂: ↑ 2,49 Маравирук C_{max}: ↑ 1,52 Маравирук C₁₂: ↑ 4,74 Ампренавир AUC₁₂: ↓ 0,65 Ампренавир C_{max}: ↓ 0,66 Ампренавир C₁₂: ↓ 0,64 Ритонавир AUC₁₂: ↓ 0,66 Ритонавир C_{max}: ↓ 0,61 Ритонавир C₁₂: ↔ 0,86	Съпътстваща употреба не се препоръчва. Наблюдаваните значителни понижения на стойностите на C _{min} на ампренавир могат да доведат до вирусологичен неуспех при пациентите.
NNRTI + PI		
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно + лопинавир/ритонавир 400 mg/100 mg два пъти дневно (маравирук 300 mg два пъти дневно)	Маравирук AUC₁₂: ↑ 2,53 Маравирук C_{max}: ↑ 1,25 Концентрациите на ефавиренц, лопинавир/ритонавир не са измерени, не се очаква ефект.	Дозата CELSENTRI трябва да се намали до 150 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с ефавиренц и PI (освен типранавир/ритонавир, където дозата трябва да е 600 mg два пъти дневно).
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно + саквинавир/ритонавир 1 000 mg/100 mg два пъти дневно (маравирук 100 mg два пъти дневно)	Маравирук AUC₁₂: ↑ 5,00 Маравирук C_{max}: ↑ 2,26 Концентрациите на ефавиренц, саквинавир/ритонавир не са измерени, не се очаква ефект.	
Ефавиренц и атазанавир/ритонавир или дарунавир/ритонавир	Не е проучено. Въз основа на степента на инхибиране чрез атазанавир/ритонавир или дарунавир/ритонавир при отсъствието на ефавиренц се очаква повишена експозиция.	
Етравирин и дарунавир/ритонавир (маравирук 150 mg два пъти дневно)	Маравирук AUC₁₂: ↑ 3,10 Маравирук C_{max}: ↑ 1,77 Етравирин AUC₁₂: ↔ 1,00 Етравирин C_{max}: ↔ 1,08 Етравирин C₁₂: ↓ 1,81 Дарунавир AUC₁₂: ↓ 0,86 Дарунавир C_{max}: ↔ 0,96 Дарунавир C₁₂: ↓ 0,77 Ритонавир AUC₁₂: ↔ 0,93 Ритонавир C_{max}: ↔ 1,02 Ритонавир C₁₂: ↓ 1,74	Дозата на CELSENTRI трябва да се намали до 150 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с етравирин и PI. Съпътстваща употреба на CELSENTRI и фосампренавир/ритонавир не се препоръчва.
Етравирин и лопинавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир или атазанавир/ритонавир	Не е проучено. Въз основа на степента на инхибиране чрез лопинавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир или атазанавир/ритонавир в отсъствие на етравирин се очаква повишена експозиция.	

АНТИБИОТИЦИ		
Сулфаметоксазол/ Триметоприм 800 mg/160 mg два пъти дневно (маравирик 300 mg два пъти дневно)	Маравирик AUC ₁₂ : ↔ 1,11 Маравирик C _{max} : ↔ 1,19 Концентрациите на сулфаметоксазол/триметоприм не са измерени, не се очаква ефект.	CELSENTRI 300 mg два пъти дневно и сулфаметоксазол/ триметоприм могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.
Рифампицин 600 mg веднъж дневно (маравирик 100 mg два пъти дневно)	Маравирик AUC: ↓ 0,37 Маравирик C _{max} : ↓ 0,34 Концентрациите на рифампицин не са измерени, не се очаква ефект.	Дозата CELSENTRI трябва да се повиши до 600 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с рифампицин при отсъствието на мощен CYP3A4 инхибитор. Това адаптиране на дозата не е проучвано при пациенти с HIV. Вижте също точка 4.4.
Рифампицин + ефавиренц	Комбинацията с два индуктора не е проучена. Може да има риск от субоптимални нива с риск от загуба на вирусологичния отговор и развитие на резистентност.	Съпътстваща употреба на CELSENTRI и рифампицин + ефавиренц не се препоръчва.
Рифабутин + PI	Не е проучено. Рифабутин се счита за по-слаб индуктор от рифампицин. Когато се комбинира рифабутин с протеазен инхибитор, който е мощен инхибитор на CYP3A4 се очаква общ инхибиращ ефект върху маравирик.	Дозата CELSENTRI трябва да се намали до 150 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с рифабутин и PI (освен типранавир/ритонавир, където дозата трябва да бъде 300 mg два пъти дневно). Вижте също точка 4.4. Съпътстваща употреба на CELSENTRI и фосампренавир/ритонавир не се препоръчва.
Кларитромицин, Телитромицин	Не е проучвано, но и двата са мощни CYP3A4 инхибитори и може да се очакват повишени концентрации на маравирик.	Дозата CELSENTRI трябва да се намали до 150 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с кларитромицин и телитромицин.
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Карбамазепин, Фенобарбитал, Фенитоин	Не е проучвано, но това са мощни CYP3A4 индуктори и може да се очаква да намалят концентрациите на маравирик.	Дозата CELSENTRI трябва да се повиши до 600 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с карбамазепин, фенобарбитал или фенитоин при отсъствието на мощен CYP3A4 инхибитор.
АНТИМИКОТИЧНИ СРЕДСТВА		
Кетоконазол 400 mg веднъж дневно (маравирик 100 mg два пъти дневно)	Маравирик AUC _{tau} : ↑ 5,00 Маравирик C _{max} : ↑ 3,38 Концентрациите на кетоконазол не са измерени, не се очаква ефект.	Дозата CELSENTRI трябва да се намали до 150 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с кетоконазол.
Итраконазол	Не е проучен. Итраконазол е мощен CYP3A4 инхибитор и може да се очаква да повиши експозицията на маравирик.	Дозата CELSENTRI трябва да се намали до 150 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с итраконазол.

Флуконазол	Флуконазол се счита за умерен СУРЗА4 инхибитор. Популационните фармакокинетични проучвания предполагат, че не се изисква адаптиране на дозата на маравирук.	CELSENTRI 300 mg два пъти дневно трябва да се прилага с повишено внимание, когато се прилага едновременно с флуконазол.
АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА		
Анти-HBV		
Пегилиран интерферон	Пегилиран интерферон не е проучван, не се очаква взаимодействие.	CELSENTRI 300 mg два пъти дневно и пегилиран интерферон могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.
Анти-HCV		
Рибавирин	Рибавирин не е проучван, не се очаква взаимодействие.	CELSENTRI 300 mg два пъти дневно и рибавирин могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.
ЛЕКАРСТВЕНА ЗЛОУПОТРЕБА		
Метадон	Не е проучен, не се очаква взаимодействие.	CELSENTRI 300 mg два пъти дневно и метадон могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.
Бупренорфин	Не е проучен, не се очаква взаимодействие.	CELSENTRI 300 mg два пъти дневно и бупренорфин могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.
ЛИПИДОПОНИЖАВЩИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Статини	Не са проучвани, не се очаква взаимодействие.	CELSENTRI 300 mg два пъти дневно и статини могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.
АНТИАРИТМИЧНИ		
Дигоксин 0,25 mg еднократна доза (маравирук 300 mg два пъти дневно)	Дигоксин. AUC_{τ} : $\leftrightarrow$ 1,00 Дигоксин. C_{max} : $\leftrightarrow$ 1,04 Концентрациите на маравирук не са измерени, не се очаква взаимодействие.	CELSENTRI 300 mg два пъти дневно и дигоксин могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата. Не е проучен ефектът на маравирук в дози 600 mg два пъти дневно.
ПЕРОРАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Етинилестрадиол 30 mcg веднъж дневно (маравирук 100 mg два пъти дневно)	Етинилестрадиол. AUC_{τ} : $\leftrightarrow$ 1,00 Етинилестрадиол. C_{max} : $\leftrightarrow$ 0,99 Концентрациите на маравирук не са измерени, не се очаква взаимодействие.	CELSENTRI 300 mg два пъти дневно и етинилестрадиол могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.
Левоноргестрел 150 mcg веднъж дневно (маравирук 100 mg два пъти дневно)	Левоноргестрел. AUC_{12} : $\leftrightarrow$ 0,98 Левоноргестрел. C_{max} : $\leftrightarrow$ 1,01 Концентрациите на маравирук не са измерени, не се очаква взаимодействие.	CELSENTRI 300 mg два пъти дневно и левоноргестрел могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.

СЕДАТИВИ		
Бензодиазепини		
Мидазолам 7,5 mg еднократна доза (маравинок 300 mg два пъти дневно)	Мидазолам. AUC: ↔ 1,18 Мидазолам. C _{max} : ↔ 1,21 Концентрациите на маравинок не са измерени, не се очаква взаимодействие.	CELSENTRI 300 mg два пъти дневно и мидазолам могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.
РАСТИТЕЛНИ ПРОДУКТИ		
Жълт кантарион (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Едновременното приложение на маравинок с жълт кантарион се очаква да понижи съществено концентрациите на маравинок и може да доведе до субоптимални нива и до загуба на вирусологичния отговор и възможна резистентност към маравинок.	Съпътстваща употреба на маравинок и жълт кантарион или продукти, съдържащи жълт кантарион, не се препоръчва.

^a Вижте Таблица 1 за препоръки за дозиране на маравинок при педиатрични пациенти при едновременно прилагане с антиретровирусна терапия и други лекарствени продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от употребата на маравинок при бременни жени. Не е известен ефектът на маравинок върху бременността при човек. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност при високи експозиции. Основната фармакологична активност (афинитет към CCR5 рецептора) е била ограничена при проучваните видове (вж. точка 5.3). Маравинок трябва да се използва по време на бременност само, ако очакваната полза оправдава потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Не е известно дали маравинок се екскретира в кърмата при човек. Наличните токсикологични данни при животни показват екстензивна екскреция на маравинок в млякото. Основната фармакологична активност (афинитет към CCR5 рецептора) е била ограничена при проучваните видове (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Препоръчва се майки, инфектирани с HIV, да не кърмят, за да се избегне предаване на HIV на кърмачето.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на маравинок върху фертилитета при хора. При плъхове не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при мъжките или женските животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Маравинок може да повлияе в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечение с маравинок е докладвано замаяване. Когато се преценява способността на пациента за шофиране, каране на колело или работа с машини, трябва да се имат предвид клиничното състояние на пациента и профилът на нежеланите реакции на маравинок.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Възрастни

Оценката на нежеланите реакции, свързани с лечението, се основава на сборни данни от две Фаза Пб/III проучвания при възрастни пациенти с предходно лечение (MOTIVATE 1 и MOTIVATE 2) и едно проучване (MERIT) при първично нелекувани възрастни пациенти, инфектирани с CCR5-тропен HIV-1 (вж. точки 4.4 и 5.1).

Най-често съобщаваните нежелани реакции, проявяващи се при Фаза Пб/III проучванията, са били гадене, диария, умора и главоболие. Тези нежелани реакции са били чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$).

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по системно-органна класификация и честота. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Нежеланите реакции и отклоненията в лабораторните показатели, представени по-долу, не са адаптирани спрямо експозицията.

Таблица 3: Нежелани реакции, наблюдавани в клинични проучвания или след разрешаване за употреба

Системо-органен клас	Нежелана лекарствена реакция	Честота
Инфекции и инфестации	Пневмония, езофагеална кандидоза	нечести
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)	Рак на жлъчните пътища, дифузен В-едроклетъчен лимфом, болест на Ходжкин, метастази в костите, метастази в черния дроб, метастази в перитонеума, рак на назофаринкса, езофагеален карцином	редки
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия	чести
	Панцитопения, гранулоцитопения	редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	чести
Психични нарушения	Депресия, безсъние	чести
Нарушения на нервната система	Епилептични пристъпи и нарушения	нечести
Сърдечни нарушения	Стенокардия	редки
Съдови нарушения	Постурална хипотония (вж. точка 4.4)	нечести
Стомашно-чревни нарушения	Болка в корема, изпускане на газове, гадене	чести
	Повишена аланин-аминотрансфераза, повишена аспартат-аминотрансфераза	чести
	Хипербилирубинемия, повишена гама-глутамил трансфераза	нечести
	Токсичен хепатит, чернодробна недостатъчност, чернодробна цироза, повишена алкална фосфатаза в кръвта	редки
	Чернодробна недостатъчност с алергичен характер*	много редки

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	чести
	Синдром на Stevens-Johnson/Токсична епидермална некролиза	редки/с неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миозит, повишена креатинин фосфокиназа в кръвта	нечести
	Атрофия на мускулите	редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречна недостатъчност, протеинурия	нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	чести

Описание на избрани нежелани реакции

Докладвани са реакции на свръхчувствителност от забавен тип, обикновено настъпващи в рамките на 2-6 седмици след започване на лечението и включващи обрив, повишена температура, еозинофилия и чернодробни реакции (вж. също точка 4.4). Кожните и чернодробните реакции могат да настъпят като единични събития или в комбинация.

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност по времето на започване на комбинираната антиретровирусна терапия (CART), може да възникне възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични инфекции. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (CART). Честотата на тези случаи е неизвестна (вж. точка 4.4).

Докладвани са случаи на синкоп, причинен от постурална хипотония.

Отклонения в лабораторните показатели

Таблица 4 показва честотата $\geq 1\%$ на отклонения 3-4 степен (ACTG Критерии), въз основа на максималната промяна в стойностите на лабораторните показатели без оглед на изходните стойности.

Таблица 4: Честота $\geq 1\%$ на отклонения 3-4 степен (ACTG Критерии), въз основа на максимална промяна в стойностите на лабораторните показатели без оглед на изходните стойности при проучвания MOTIVATE 1 и MOTIVATE 2 (сборен анализ, продължителност до 48 седмици)

Лабораторен параметър	Граница	Маравирик 300 mg два пъти дневно + ОВТ N = 421* (%)	Плацебо + ОВТ N = 207* (%)
Хепатобилиарни нарушения			
Аспартат аминотрансфераза	$> 5,0 \times \text{ULN}$	4,8	2,9
Аланин аминотрансфераза	$> 5,0 \times \text{ULN}$	2,6	3,4
Общ билирубин	$> 5,0 \times \text{ULN}$	5,5	5,3
Стомашно-чревни нарушения			
Амилаза	$> 2,0 \times \text{ULN}$	5,7	5,8
Липаза	$> 2,0 \times \text{ULN}$	4,9	6,3

Нарушения на кръвта и лимфната система			
Абсолютен брой неутрофили	< 750/mm ³	4,3	1,9

ULN: Горна Граница на Нормата

ОВТ: Оптимизирана Основна Терапия

*Проценти, основаващи се на всички пациенти, оценени за всеки лабораторен показател

Проучванията MOTIVATE са продължени над 96 седмици с фаза на наблюдение, удължена до 5 години, за да се оцени дългосрочната безопасност на маравирик. Дългосрочната безопасност/избрани крайни точки (LTS/SE) при лечение с маравирик са включвали смърт, СПИН-определящи събития, чернодробна недостатъчност, миокарден инфаркт/сърдечна исхемия, злокачествени заболявания, рабдомиолиза и други сериозни случаи на инфекция. Честотата на тези избрани крайни точки, за участници, приемащи маравирик в тази фаза на наблюдение, е била в съответствие с честотата, наблюдавана в по-ранни времеви точки в проучванията.

При първично нелекувани пациенти възникването на отклонения в лабораторните показатели от степен 3 и 4 по АСТG критериите е било еднакво при групите лекувани с маравирик и ефавиренц.

Педиатрична популация

Профилът на нежелани реакции при педиатрични пациенти се основава на данни за безопасност на 48-ма седмица от проучването A4001031, в което 103 HIV-1 инфектирани пациенти, с предходно лечение, на възраст 2 до <18 години, са приемали маравирик два пъти дневно с оптимизирана основна терапия (ОВТ). Като цяло профилът на безопасност при педиатрични пациенти е сходен с този, наблюдаван при клиничните проучвания при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Симптоми

Най-високата доза, приложена при клинични проучвания, е била 1 200 mg. Дозолимитираща нежелана реакция е била постуралната хипотония.

При кучета и маймуни е наблюдавано удължаване на QT-интервала при плазмени концентрации, съответно 6 и 12 пъти над тези, очаквани при хора при максималната препоръчвана доза от 300 mg два пъти дневно. Въпреки това, в сравнение с плацебо + ОВТ, не е наблюдавано клинично значимо удължаване на QT при клинични проучвания Фаза III, при които е използвана препоръчаната доза маравирик или при специфично фармакокинетично проучване, оценяващо потенциала на маравирик да удължава QT-интервала.

Овладяване

Няма специфичен антидот при предозиране със маравирик. Лечението на предозирането трябва да се състои от общи поддържащи мерки, включително задържане на пациента в легнало положение, внимателна преценка на виталните показатели на пациента, кръвно налягане и ЕКГ.

Ако е показано, нерезорбираният активен маравирик трябва да се елиминира чрез повръщане или промиване на стомаха. Прилагане на активен въглен също може да се използва, за да подпомогне отстраняването на нерезорбираното активно вещество. Тъй като маравирик се свързва умерено с протеините, диализата може да е от полза за отстраняването на това лекарство. Последващото лечение трябва да е според препоръките на националния токсикологичен център, при наличие на такива.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни лекарства за системно приложение, други антивирусни лекарства, АТС код: J05AX09

Механизъм на действие

Маравирик принадлежи към терапевтичен клас, наречен CCR5 антагонисти. Маравирик се свързва селективно към човешкия хемокинов рецептор CCR5, предотвратявайки навлизането на CCR5-тропния HIV-1 в клетките.

Антивирусна активност *in vitro*

Маравирик няма антивирусна активност *in vitro* срещу вируси, които могат да използват CXCR4 като техен корецептор за навлизане в клетките (двойно-тропен или CXCR4-тропен вирус, наречен по-долу с общия термин „CXCR4-използващ“ вирус). Стойността на EC90 адаптирана към серума при 43 първични HIV-1 клинични изолати е била 0,57 (0,06 - 10,7) ng/ml без значими промени между различните тествани субтипове. Антивирусната активност на маравирик срещу HIV-2 не е оценявана. За подробна информация, моля, вижте раздела за фармакологични данни в Европейския публичен оценъчен доклад (EPAR) за CELSENTRI, публикуван на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA).

Когато се прилага в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти в клетъчни култури, маравирик не проявява антагонизъм спрямо групата на NRTIs, NNRTIs, PIs или инхибитора на сливането на HIV енфувиртид.

„Изплъзване“ на вируса

„Изплъзване“ на вируса от маравирик може да настъпи по два начина: поява на съществуващ преди това вирус, който може да използва CXCR4 като корецептор за навлизане в клетката (CXCR4-използващ вирус) или селекция на вирус, който продължава да използва единствено свързания с лекарството CCR5 (CCR5-тропен вирус).

In vitro

Варианти на HIV-1 с намалена чувствителност към маравирик са селектирани *in vitro*, след серийни пасажии на два CCR5-тропни вируса (0 лабораторни щамове, 2 клинични изолати). Маравирик-резистентните вируси са останали CCR5-тропни, без да има превръщане от CCR5-тропен в CXCR4-използващ вирус.

Фенотипна резистентност

Кривите концентрация-отговор за маравирик-резистентни вируси са се характеризирали фенотипно с криви, които не са достигнали 100 % инхибиране при анализи, използващи серийни разреждания на маравирик (<100% максимален процент на инхибиране (МПИ)). Промяната в традиционното съотношение IC₅₀/IC₉₀ не е бил полезен показател за измерване на

фенотипната резистентност, тъй като тези стойности понякога са били непроменени, независимо от значимо намалената чувствителност.

Генотипна резистентност

Установено е, че мутациите кумулират в обвивния гликопротеин gp120 (вирусният протеин, който се свързва с CCR5 корецептора). Позицията на тези мутации не е била последователна между различните изолати. Следователно, значимостта на тези мутации за чувствителността към маравирик при другите вируси не е известна.

Кръстосана резистентност in vitro

HIV-1 клинични изолати, резистентни към NRTIs, NNRTIs, PIs и енфувиртид, са били чувствителни към маравирик в клетъчни култури. Маравирик-резистентни вируси, които са възникнали *in vitro*, са останали чувствителни към инхибитора на сливането енфувиртид и към PI саквинавир.

In vivo

Лечение на възрастни пациенти с предходно лечение

В основните проучвания (MOTIVATE 1 и MOTIVATE 2) 7,6 % от пациентите са имали промяна в резултата за тропизъм от CCR5 в CXCR4 или двоен/смесен тропизъм между скрининга и изходното ниво (за период от 4-6 седмици).

Неуспех при „CXCR4-използващ“ вирус

CXCR4-използващ вирус е открит при приблизително 60 % от лицата, които са имали неуспешно лечение със маравирик, в сравнение с 6 % при лицата, които са имали неуспешно лечение в рамките на плацебо + ОВТ. За да се изследва възможният произход на CXCR4-използващия вирус по време на лечението, подробен клонален анализ е проведен върху вируса от 20 представителни лица (16 лица от рамките на маравирик и 4 лица от рамките на плацебо + ОВТ), при които е открит CXCR4-използващ вирус при неуспешно лечение. Този анализ показва, че CXCR4-използващия вирус по-вероятно се е появил от съществуващ преди резервоар на CXCR4-използващ вирус, който не е открит на изходното ниво, отколкото от мутацията на CCR5-тропен вирус, наличен на изходното ниво. Анализ на тропизма, след неуспех на лечението със маравирик, при CXCR4-използващ вирус при пациенти с CCR5 вирус на изходно ниво, показва, че вирусната популация се връща обратно към CCR5 тропизъм при 33 от 36 пациенти след повече от 35 дни проследяване.

Въз основа на наличните данни, по време на неуспех при CXCR4-използващ вирус, моделът на резистентност към други антиретровирусни лекарства изглежда е сходен с този на CCR5-тропната популация на изходно ниво. Въпреки това, при избора на схема за лечение, трябва да се приеме, че вирусите, които са част от предходно неоткрита CXCR4-използваща популация (т.е. малка вирусна популация) имат същия модел на резистентност, както CCR5-тропната популация.

Неуспех при CCR5-тропен вирус

Фенотипна резистентност

При пациенти с CCR5-тропен вирус по време на терапевтичния неуспех със маравирик, 22 от 58 пациенти са имали вирус с намалена чувствителност към маравирик. При останалите 36 пациенти няма доказателства за вирус с намалена чувствителност, както е установено чрез експлоративни вирусологични анализи на представителна група пациенти. Втората група има маркери, корелиращи с нисък комплайънс (ниски и променливи нива на лекарството и често изчислен висок резултат за остатъчна чувствителност на ОВТ). При пациенти, неповлияващи се

от терапията само с CCR5- тропен вирус, маравирик може да се счита все още активен, ако стойността на МПИ е $\geq 95\%$ (PhenoSense Entry assay). Остатъчната *in vivo* активност за вируси с МПИ стойност $< 95\%$ не е определена.

Генотипна резистентност

Сравнително малък брой пациенти, получаващи терапия с маравирик, имат неуспех поради фенотипна резистентност (т.е. способността да се използва свързани с лекарството CCR5 с МПИ стойност $< 95\%$). Понастоящем не са идентифицирани сигнатурни мутации. Идентифицираните до сега gp120 аминокиселинни субституции са зависими от контекста и по своята същност непредвидими по отношение на чувствителността към маравирик.

Лечение на педиатрични пациенти с предходно лечение

При анализа на 48-ма седмица (N=103) не-CCR5-тропен вирус е установен при 5/23 (22%) пациенти с вирусологичен неуспех. Един допълнителен пациент е имал CCR5-тропен вирус с намалена чувствителност към маравирик при вирусологичен неуспех, въпреки че това не се запазва до края на лечението. Пациентите с вирусологичен неуспех като цяло изглежда, че не са спазвали добре схемата на лечение, както с маравирик, така и с основната антиретровирусна терапия. Общо, механизмите на резистентност към маравирик, наблюдавани в тази педиатрична популация с предходно лечение, са били подобни на тези, наблюдавани при популациите възрастни пациенти.

Клинични резултати

Проучвания при възрастни пациенти с предходно лечение, инфектирани с CCR5-тропен вирус

Клиничната ефикасност на маравирик (в комбинация с други антиретровирусни лекарства) върху плазмените нива на HIV-РНК и броя CD4+ клетките е била изследвана в две основни, рандомизирани, двойно-слепи, многоцентрови проучвания (MOTIVATE 1 и MOTIVATE 2, n = 1 076) при пациенти, инфектирани с CCR5-тропен HIV-1 вирус, определен чрез Monogram Trofile Assay.

Пациентите, които са отговаряли на критериите за включване в тези проучвания, са имали предходна експозиция на най-малко 3 класа антиретровирусни лекарствени продукта [≥ 1 NRTIs, ≥ 1 NNRTIs, ≥ 2 PIs и/или енфувиртид] или документирана резистентност към най-малко един представител на всеки клас. Пациентите са били рандомизирани в съотношение 2:2:1 към маравирик 300 mg (еквивалентна доза) еднократно дневно, два пъти дневно или плацебо в комбинация с оптимизирана основна терапия, състояща се от 3 до 6 антиретровирусни лекарствени продукти (с изключение на ниска доза ритонавир). ОВТ е била избрана въз основа на индивидуалната анамнеза за предшестващото лечение и изходните измервания на генотипната и фенотипната вирусна резистентност.

Таблица 5: Демографски и изходни характеристики на пациентите (сборни проучвания MOTIVATE 1 и MOTIVATE 2)

Демографски и изходни характеристики	Маравирук 300 mg два пъти дневно + ОВТ N = 426	Плацебо + ОВТ N = 209
Възраст (години) (диапазон, години)	46,3 21-73	45,7 29-72
Мъжки пол	89,7 %	88,5 %
Раса (бяла/черна/друга)	85,2 %/12 %/2,8 %	85,2 %/12,4 %/2,4 %
Средна изходна HIV-1 РНК (log ₁₀ копия/ml)	4,85	4,86
Медиана на изходния брой на CD4+ клетки (клетки/mm ³) (Диапазон, клетки/mm ³)	166,8 (2,0-820,0)	171,3 (1,0-675,0)
Пациенти с вирусен товар при скриниране ≥ 100 000 копия/ml	179 (42,0 %)	84 (40,2 %)
Пациенти с изходен брой на CD4+ клетки ≤ 200 клетки/mm ³	250 (58,7 %)	118 (56,5 %)
Брой (процент) от пациенти с GSS резултат ¹ :		
0	102 (23,9 %)	51 (24,4 %)
1	138 (32,4 %)	53 (25,4 %)
2	80 (18,8 %)	41 (19,6 %)
≥ 3	104 (24,4 %)	59 (28,2 %)

¹Въз основа на GeneSeq анализ на резистентността.

В основните проучвания са включени ограничен брой на пациенти от етноси, различни от бялата раса, затова много ограничени данни са налични за тези популации пациенти.

Средното увеличение на броя CD4+ клетки от изходното ниво при пациенти, които са имали неуспех от лечението с промяна в тропизма, водеща до двоен/смесен тропизъм или CXCR4, при групата на маравирук 300 mg два пъти дневно + ОВТ (+ 56 клетки/mm³) е било по-голямо от това, наблюдавано при пациенти, които са имали неуспех с плацебо + ОВТ (+13,8 клетки/mm³), независимо от тропизма.

Таблица 6: Резултати за ефикасност на 48-та седмица (сборни проучвания MOTIVATE 1 и MOTIVATE 2)

Резултат	Маравирук 300 mg два пъти дневно + ОВТ N = 426	Плацебо + ОВТ N = 209	Разлика ¹ (Доверителен интервал ²)
HIV-1 РНК Средна промяна от изходното ниво (log копия/ml)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327; -0,783)
Процент пациенти с HIV-1 РНК < 400 копия/ml	56,1 %	22,5 %	Отношение на разликите: 4,76 (3,24; 7,00)
Процент пациенти с HIV-1 РНК < 50 копия/ml	45,5 %	16,7 %	Отношение на разликите: 4,49 (2,96; 6,83)
Брой на CD4+ клетки Средна промяна от изходното ниво (клетки/μl)	122,78	59,17	63,13 (44,28; 81,99) ²

¹p-стойност < 0,0001

²За всички крайни точки за ефикасност доверителните интервали са били 95 %, с изключение

на този за промяната на HIV-1 РНК от изходното ниво, който е бил 97,5 %

В ретроспективен анализ в проучванията MOTIVATE с по-чувствителен метод за скрининг за тропизъм (Trofile ES), честотата на отговор (<50 копия/ml на седмица 48) при пациенти само с CCR5-тропен вирус, открит на изходно ниво, е била 48,2% при тези, лекувани с маравирик + ОВТ (n=328) и 16,3% при тези, лекувани с плацебо + ОВТ (n=178).

Маравирик 300 mg два пъти дневно + ОВТ е по-ефективен от плацебо + ОВТ при всички подгрупи от анализирания пациенти (вж. Таблица 7). Пациенти с много нисък брой на CD4+ клетки на изходно ниво (т.е. < 50 клетки/μl) са имали по-малко благоприятен изход. Тази подгрупа има по-висока степен на лоши прогностични маркери, т.е. силно изразена резистентност и висок вирусен товар на изходно ниво. Въпреки това, все още е показана значима полза от лечението със маравирик, сравнено с плацебо + ОВТ (вж. Таблица 7).

Таблица 7: Дял на пациентите, достигащи < 50 копия/ml на 48-та седмица по подгрупи (сборни проучвания MOTIVATE 1 и MOTIVATE 2)

Подгрупи	HIV-1 РНК < 50 копия/ml	
	Маравирик 300 mg два пъти дневно + ОВТ N = 426	Плацебо + ОВТ N = 209
Скрининг HIV-1 РНК (копия/ml):		
< 100 000	58,4 %	26,0 %
≥ 100 000	34,7 %	9,5 %
Изходен брой CD4+ (клетки/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 %
Брой активни ARVs при ОВТ ¹ :		
0	32,7 %	2,0 %
1	44,5 %	7,4 %
2	58,2 %	31,7 %
≥ 3	62 %	38,6 %

¹ Въз основа на GSS.

Проучвания при възрастни пациенти с предходно лечение, инфектирани с не-CCR5-тропен вирус

Проучване A4001029 е експлораторно проучване при пациенти, инфектирани с двоен/смесен или CXCR4-тропен HIV-1 със сходен дизайн, както MOTIVATE-1 и MOTIVATE 2. Употребата на маравирик при тези пациенти не е свързана със значимо понижаване на HIV 1 РНК в сравнение с плацебо и не е забелязан неблагоприятен ефект върху броя на CD4+ клетките.

Проучвания при нелекувани възрастни пациенти, инфектирани с CCR5-тропен вирус

Рандомизирано, двойно-сляпо проучване (MERIT) изследва маравирик спрямо ефавиренц, и двата в комбинация със зидовудин/ламивудин (n = 721, 1:1). След 48 седмици от лечението маравирик не достига ефикасността на ефавиренц по отношение на крайната точка HIV-1 РНК < 50 копия/ml (съответно 65,3 спрямо 69,3 %, по-ниска доверителна граница -11,9 %). Повече пациенти, лекувани със маравирик, прекъсват поради липса на ефикасност (43 спрямо 15) и между пациентите, при които липсва ефикасност, пропорцията, придобиващи резистентност към NRTI (основно ламивудин) е по-висока в рамото на маравирик. Няколко пациенти прекъсват маравирик поради нежелани събития (15 спрямо 49).

Проучвания при възрастни пациенти, коинфектирани с хепатит В и/или С вирус

Безопасността по отношение на черния дроб на маравирик в комбинация с други антиретровирусни средства при CCR5-тропен HIV-1 инфектирани участници с HIV РНК <50 копия/ml, коинфектирани с хепатит С и/или хепатит В вирус е оценена в многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване. 70 участници (Child-Pugh Клас А, n=64; Child-Pugh Клас В, n=6) са рандомизирани в групата на маравирик и 67 участници (Child-Pugh Клас А, n=59; Child-Pugh Клас В, n=8) са рандомизирани в плацебо групата.

Първичната цел оценява честотата на Степен 3 и 4 ALT аномалии (>5x горната граница на нормата (ULN) ако ALT на изходно ниво $\leq$ ULN; или >3,5x изходното ниво, ако ALT на изходно ниво > ULN) на 48-ма седмица. Един участник във всяко рамо на лечение достига първичната крайна точка до 48-ма седмица (на 8-ма седмица за плацебо и 36-та седмица за рамото на маравирик).

Проучвания при педиатрични пациенти с предходно лечение, инфектирани с CCR5-тропен вирус

Проучване A4001031 е отворено, многоцентрово проучване при педиатрични пациенти (на възраст 2 години до под 18 години), инфектирани с CCR5-тропен HIV-1, определен чрез теста Trofile с повишена чувствителност.

Участниците е трябвало да имат HIV-1 RNA повече от 1 000 копия на ml при скрининга.

Всички участници (n = 103) получават маравирик два пъти дневно и ОВТ. Дозирането на маравирик е било въз основа на телесната повърхност и дозите са коригирани въз основа на това, дали пациентът е получавал мощни СУРЗА инхибитори и/или индуктори.

При педиатрични пациенти с успешно изследване на тропизъм, двоен смесен/CXCR4-тропен вирус се установява при около 40% от скрининг пробите (8/27, 30% при 2-6-годишните, 31/81, 38% при 6-12-годишните и 41/90, 46% при 12-18-годишните), подчертавайки важността на изследването на тропизъм също и в педиатричната популация.

Популацията е 52% от женски пол и 69% чернокожи, със средна възраст 10 години (диапазон: 2 до 17 години). На изходно ниво средно HIV-1 RNA в плазмата е 4,3 log₁₀ копия/ml (диапазон 2,4 до 6,2 log₁₀ копия на ml), средният брой CD4+ клетки е 551 клетки/mm³ (диапазон 1 до 1654 клетки/mm³) и средният % CD4+ е 21% (диапазон 0% до 42%).

На 48-ма седмица, като се използва анализ, при който липса, прехвърляне или преустановяване се равняват на неуспех, 48% от пациентите на лечение с маравирик и ОВТ имат HIV-1 RNA в плазмата по-малко от 48 копия/ml и 65% от пациентите имат HIV-1 RNA в плазмата по-малко от 400 копия на ml. Средното повишение на броя на CD4+ клетки (процент) от изходно ниво до 48-ма седмица е 247 клетки/mm³ (5%).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията на маравирик е променлива с многократни пикове. Медиана на пиковите плазмени концентрации на маравирик се достига 2 часа (в рамките на 0,5-4 часа) след еднократни перорални дози от 300 mg таблетки от пазарния продукт, приложени на здрави доброволци. Фармакокинетиката на пероралния маравирик не е пропорционална на дозата в дозовия диапазон. Абсолютната бионаличност на доза от 100 mg е 23 % и се прогнозира, че при 300 mg ще бъде 33 %. Маравирик е субстрат на ефлуксияния транспортер Р-гликопротеин.

При възрастни здрави доброволци едновременният прием на таблетка от 300 mg заедно с богата на мазнини закуска намалява $C_{\max}$ и AUC на маравирук с 33 % и едновременният прием на 75 mg перорален разтвор заедно с богата на мазнини закуска намалява AUC на маравирук със 73 %. Проучвания при таблетките показват намалено влияние на храната при по-високи дози.

В проучванията при възрастни (в които са използвани таблетките) и в педиатричното проучване (в което са използвани таблетки и перорален разтвор) не е имало ограничения на храната. Резултатите не показват релевантно значение по отношение на ефикасността или безопасността при прилагане след храна или на гладно. Следователно маравирук таблетки и перорален разтвор могат да се приемат със или без храна в препоръчителните дози при възрастни, юноши и деца на възраст на и над 2 години и с телесно тегло най-малко 10 kg (вж. точка 4.2).

Разпределение

Маравирук се свързва (около 76 %) с човешките плазмени протеини и показва умерен афинитет към албумина и алфа-1 киселия гликопротеин. Обемът на разпределение на маравирук е приблизително 194 l.

Биотрансформация

Проучвания при хора, както и изследвания *in vitro* върху човешки чернодробни микrozоми и експресирани ензими, са показали, че маравирук се метаболизира главно от системата на цитохром P450 до метаболити, които практически са неактивни срещу HIV-1. Проучвания *in vitro* показват, че CYP3A4 е главният ензим, отговорен за метаболизма на маравирук. Проучвания *in vitro* също така показват, че полиморфните ензими CYP2C9, CYP2D6 и CYP2C19 не допринасят значимо за метаболизма на маравирук.

Маравирук е основното съединение в циркулацията (около 42 % от радиоактивността) след еднократна перорална доза от 300 mg. При хора, най-значимият метаболит в циркулацията е вторичен амин (около 22 % от радиоактивността), образуван чрез N-деалкилиране. Този полярен метаболит няма значима фармакологична активност. Други метаболити са продукти на монооксидиране и са само незначителна част на плазмената радиоактивност.

Елиминиране

Проучване на съотношението баланс на масата/екскреция е проведено, като е използвана еднократна доза 300 mg белязан с ^{14}C маравирук. Приблизително 20 % от изотопа се възстановява в урината, а 76 % се възстановява в изпражненията в продължение на 168 часа. Маравирук е основното съединение в урината (средно 8 % от дозата) и в изпражненията (средно 25 % от дозата). Останалата част се екскретира като метаболити. След интравенозно приложение (30 mg), полуживотът на маравирук е 13,2 часа, 22 % от дозата се екскретира непроменена в урината и стойностите на общия клирънс и бъбречния клирънс са съответно 44,0 L/час и 10,17 L/час.

Специални групи популации:

Педиатрична популация

Интензивна фармакокинетична оценка е направена при 50 CCR5-тропни, HIV-1-инфектирани педиатрични пациенти с предходно лечение, на възраст 2 до 18 години (тегло 10,0 до 57,6 kg) в етапа на определяне на дозата в клиничното изпитване A4001031. Дозите са приемани с храна в дните на интензивна фармакокинетична оценка и са оптимизирани, за да се достигне средна концентрация в дозирания интервал (C_{avg}) по-висока от 100 ng/ml; в останалите случаи маравирук е приеман със или без храна. Първоначалната доза на маравирук се изчислява на базата на

дозите за възрастни, като се използва телесна повърхност (BSA) от 1,73 m² при деца и групи в зависимост от BSA (m²) при юноши. В допълнение дозирането се определя и от това дали пациентите приемат мощни СYP3A инхибитори (38/50), мощни СYP3A индуктори (2/50) или други съпътстващи лекарствени продукти, част от ОВТ, които не са мощни СYP3A инхибитори или мощни СYP3A индуктори (10/50). Отделни фармакокинетични данни са оценени при всички пациенти, включително допълнителните 47 пациенти, приемащи мощни СYP3A инхибитори, които не са участвали в етапа на определяне на дозата. Влиянието на мощните СYP3A инхибитори и/или индуктори върху фармакокинетичните параметри на маравирик при педиатрични пациенти е сходно с това, наблюдавано при възрастни.

Групите в зависимост от BSA (m²) са модифицирани в групи в зависимост от теглото (kg), за да се олесни дозирането и да се редуцират грешките при дозиране (вж. точка 4.2). Използването на дози в зависимост от теглото (kg) при HIV-1-инфектирани деца и юноши с предходно лечение води до експозиции на маравирик, сходни с тези, наблюдавани при възрастни с предходно лечение, приемащи препоръчителните дози със съпътстващи лечения. Фармакокинетиката на маравирик при педиатрични пациенти под 2-годишна възраст не е установена (вж. точка 4.2).

Старческа възраст

При проведения популационен анализ на Фаза 1/2а и Фаза III проучвания (16-65 години) не е наблюдаван ефект от възрастта (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Проучване е сравнило фармакокинетиката на еднократна доза маравирик 300 mg при индивиди с тежко бъбречно увреждане (CL_{Cr} < 30 ml/min, n = 6) и в краен стадий на бъбречно заболяване със здрави доброволци (n = 6). Геометричната средна AUC_{inf} (CV %) за маравирик е била както следва: здрави доброволци (нормална бъбречна функция) 1 348,4 ng·h/ml (61 %); тежко бъбречно увреждане 4 367,7 ng·h/ml (52 %); краен стадий на бъбречно заболяване (дозирание след диализа) 2 677,4 ng·h/ml (40 %); и краен стадий на бъбречно заболяване (дозирание преди диализа) 2 805,5 ng·h/ml (45 %). C_{max} (CV %) е била 335,6 ng/ml (87 %) при здрави доброволци (нормална бъбречна функция); 801,2 ng/ml (56 %) при тежко бъбречно увреждане; 576,7 ng/ml (51 %) при краен стадий на бъбречно заболяване (дозирание след диализа) и 478,5 ng/ml (38 %) при краен стадий на бъбречно заболяване (дозирание преди диализа). Диализата е имала минимален ефект върху експозицията при индивиди с краен стадий на бъбречно заболяване. Експозициите, наблюдавани при индивиди с тежко бъбречно увреждане и краен стадий на бъбречно заболяване са в рамките на тези, наблюдавани при проучвания с еднократна доза маравирик 300 mg при здрави доброволци с нормална бъбречна функция. Затова не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, приемащи маравирик без мощен СYP3A4 инхибитор (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5).

В допълнение проучването е сравнило фармакокинетиката на многократна доза маравирик в комбинация със саквинавир/ритонавир 1 000/100 mg два пъти дневно (мощен СYP3A4 инхибитор) за 7 дни при индивиди с леко увреждане на бъбречната функция (CL_{Cr} > 50 и ≤ 80 ml/min, n = 6) и умерено бъбречно увреждане (CL_{Cr} ≥ 30 и ≤ 50 ml/min, n = 6) спрямо здрави доброволци (n = 6). Индивиди са приемали 150 mg маравирик при различна честота на прилагане (здрави доброволци – на всеки 12 часа; леко бъбречно увреждане – на всеки 24 часа; умерено бъбречно увреждане – на всеки 48 часа). Средните концентрации (C_{avg}) на маравирик за 24 часа са били 445,1 ng/ml, 338,3 ng/ml и 223,7 ng/ml съответно за индивиди с нормална бъбречна функция, леко бъбречно увреждане и умерено бъбречно увреждане. C_{avg} на маравирик за 24-48 часа за индивиди с умерено бъбречно увреждане е била ниска (C_{avg}: 32,8 ng/ml). Затова честота на прилагане на период над 24 часа при индивиди с бъбречно увреждане може да доведе до неадекватни експозиции между 24-48 часа.

Необходимо е адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, получаващи маравирик с мощни СYP3A4 инхибитори (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5).

Чернодробно увреждане

Маравирук се метаболизира и елиминира главно чрез черния дроб. Проучване сравнява фармакокинетиката на еднократна доза маравирук 300 mg при пациенти с леко (Child-Pugh степен А, n = 8) и умерено (Child-Pugh степен В, n = 8) чернодробно увреждане и при здрави лица (n = 8). Средните геометрични съотношения за C_{max} и $AUC_{последно}$ са били съответно 11 % и 25 % по-високи при лица с леко чернодробно увреждане и 32 % и 46 % по-високи съответно при лица с умерено чернодробно увреждане в сравнение с лица с нормална чернодробна функция. Ефектите при умерено чернодробно увреждане може да са недооценени поради ограничените данни при пациенти с намаляващ метаболитен капацитет и по-висок бързобичен клирънс при тези лица. Ето защо резултатите трябва да се тълкуват с повишено внимание. Фармакокинетиката на маравирук не е била проучена при лица с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

Раса

Не е наблюдавана значима разлика между лица от бялата, азиатската раса и чернокожи. Фармакокинетиката при други раси не е оценявана.

Пол

Не са наблюдавани значими разлики във фармакокинетиката.

Фармакогеномика

Фармакокинетиката на маравирук зависи от активността и нивото на експресия на CYP3A5, които могат да бъдат модулирани чрез генетична вариация. Установено е, че пациенти с функционален CYP3A5 (CYP3A5*1 алел) имат намалена експозиция на маравирук в сравнение с пациенти с нарушена CYP3A5 активност (напр. CYP3A5*3, CYP3A5*6, и CYP3A5*7). Алелната честота на CYP3A5 зависи от етническата принадлежност: по-голяма част от бялата раса (~90%) са слаби метаболитори на субстратите на CYP3A5 (т.е. пациенти без копие на функционални CYP3A5 алели), докато при приблизително 40% от афро-американците и 70% от африканците от Субсахарска Африка са екстензивни метаболитори (т.е. пациенти с две копия на функционални CYP3A5 алели).

При едно проучване фаза 1, проведено при здрави лица, чернокожи с генотип CYP3A5, обуславящ екстензивен метаболизъм на маравирук (2 CYP3A5*1 алела; n=12), имат с 37% и 26% по-ниска AUC при доза от 300 mg маравирук два пъти дневно в сравнение с чернокожи (n=11) и белокожи (n=12) с генотип CYP3A5, обуславящ слаб метаболизъм на маравирук (без CYP3A5*1 алел). Разликата в експозицията на маравирук между CYP3A5 екстензивни и слаби метаболитори е намалена, когато маравирук се приема заедно със силен CYP3A инхибитор: екстензивните CYP3A5 метаболитори (n=12) имат 17% по-ниска AUC в сравнение със слабите CYP3A5 метаболитори (n=11) при доза от 150 mg маравирук веднъж дневно в присъствието на дарунавир/кобицистат (800/150 mg).

Всички лица в проучването фаза 1 достигат C_{avg} концентрации, което се свързва с почти максимална вирусологична ефективност на маравирук (75 ng/ml) в проучване фаза 3 при нелекувани възрастни пациенти (MERIT). Следователно, независимо от разликите в разпространението на CYP3A5 генотипа по раса, ефектът на CYP3A5 генотипа върху експозицията на маравирук не се смята за клинично значим и не е необходимо коригиране на дозата на маравирук спрямо CYP3A5 генотипа, расата или етническата принадлежност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Първичната фармакологична активност (афинитет към CCR5 рецептора) е била пълна при маймуни (100 % рецепторна заетост) и ограничена при мишка, плъх, заек и куче. При мишки и хора, които нямат CCR5 рецептори поради генетича делеция, не са съобщавани значими нежелани последиствия.

In vitro и *in vivo* проучвания са показали, че маравирук има потенциал да удължи QTc интервала при супратерапевтични дози без доказателства за аритмия.

Проучвания за токсичност при многократно прилагане при плъхове са определили черния дроб като основен таргетен орган за токсичност (повишение на трансаминазите, хиперплазия на жлъчния канал и некроза).

Канцерогенният потенциал на маравирук е оценен в 6-месечно проучване при трансгенни мишки и 24-месечно проучване при плъхове. При мишки не се съобщава статистически значимо повишаване на честотата на появата на тумори при системни експозиции, от 7 до 39 пъти по-високи от експозицията при хора (измерени чрез AUC 0-24 часа за несвързан маравирук) при доза от 300 mg два пъти дневно. При плъхове прилагането на маравирук е причинило тиреоидни аденоми, свързани с адаптивни промени в черния дроб, при системна експозиция 21 пъти над очакваната експозиция при хора. Счита се, че тези находки са с ниска значимост при хора. В допълнение, холангиокарцином (2/60 мъжки индивиди при 900 mg/kg) и холангиом (1/60 женски индивиди при 500 mg/kg) са съобщени при проучване при плъхове при системна експозиция най-малко 15 пъти по-висока от очакваната експозиция при хора.

Маравирук не е мутагенен или генотоксичен при *in vitro* и *in vivo* серия от тестове, включително обратна мутация при бактерии, хромозомни аберации в човешки лимфоцити и костно-мозъчни микроядра от мишка.

Маравирук не нарушава чифтосването или фертилитета на мъжки или женски плъхове, а също не повлиява спермата на третирани мъжки плъхове в дози до 1 000 mg/kg. Експозицията при тази доза е съответствала на 39 пъти изчислената клинична AUC за свободен маравирук при доза 300 mg два пъти дневно.

Проучвания върху ембрио-феталното развитие са проведени върху плъхове и зайци при дози до 39 и 34 пъти изчислената клинична AUC за свободен маравирук при доза 300 mg два пъти дневно. При зайци 7 фетуса са имали външни отклонения при токсични дози за майката и 1 фетус при средната доза от 75 mg/kg.

Прочувания за пре- и постнаталното развитие са проведени при плъхове при дози до 27 пъти изчислената клинична AUC за свободен маравирук при доза 300 mg два пъти дневно. Забелязва се леко увеличение на двигателната активност при мъжките животни на висока доза, както след отбиването им, така и като зрели, докато при женските не са наблюдавани ефекти. Другите показатели на развитие при тези потомства, включително фертилитет и репродуктивна способност, не са били повлияни от прилагане на маравирук на майката.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Целулоза, микрокристална
Калциев хидрогенфосфат, безводен
Натриев нишестен гликолат

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Поли(винилов алкохол)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 3350

Талк

Соев лецитин

Индигокармин алуминиев лак (E132)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

CELSENTRI 25 mg филмирани таблетки

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленови запушалки, защитени от деца и индукционно запечатани с алуминиево фолио/полиетилен, съдържащи 120 филмирани таблетки.

CELSENTRI 75 mg филмирани таблетки

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленови запушалки, защитени от деца и индукционно запечатани с алуминиево фолио/полиетилен, съдържащи 120 филмирани таблетки.

CELSENTRI 150 mg филмирани таблетки

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленови запушалки, защитени от деца и индукционно запечатани с алуминиево фолио/полиетилен, съдържащи 60 филмирани таблетки.

Защитени от деца блистери от поливинилхлорид (PVC) с алуминиево/полиетилен терефталат (PET) покривно фолио в картонени кутии, съдържащи 30, 60, 90 филмирани таблетки и групови опаковки, съдържащи 180 (2 опаковки x 90) филмирани таблетки.

CELSENTRI 300 mg филмирани таблетки

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленови запушалки, защитени от деца и индукционно запечатани с алуминиево фолио/полиетилен, съдържащи 60 филмирани таблетки.

Защитени от деца блистери от поливинилхлорид (PVC) с алуминиево/полиетилен терефталат (PET) покривно фолио в картонени кутии, съдържащи 30, 60, 90 филмирани таблетки и групови опаковки, съдържащи 180 (2 опаковки x 90) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CELSENTRI 25 mg филмирани таблетки
EU/1/07/418/011

CELSENTRI 75 mg филмирани таблетки
EU/1/07/418/012

CELSENTRI 150 mg филмирани таблетки
EU/1/07/418/001 (60 таблетки)
EU/1/07/418/002 (30 таблетки)
EU/1/07/418/003 (60 таблетки)
EU/1/07/418/004 (90 таблетки)
EU/1/07/418/005 (2 x 90 таблетки – груповая опаковка)

CELSENTRI 300 mg филмирани таблетки
EU/1/07/418/006 (60 таблетки)
EU/1/07/418/007 (30 таблетки)
EU/1/07/418/008 (60 таблетки)
EU/1/07/418/009 (90 таблетки)
EU/1/07/418/010 (2 x 90 таблетки - груповая опаковка)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 септември 2007 г.
Дата на последно подновяване: 20 юли 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CELSENTRI 20 mg/ml перорален разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml перорален разтвор съдържа 20 mg маравирик (maraviroc).

Помощно вещество с известно действие: Всеки ml перорален разтвор съдържа 1 mg натриев бензоат (E211).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор

Бистър, безцветен, перорален разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

CELSENTRI, в комбинация с други антиретровирусни лекарства, е показан при възрастни, юноши и деца на и над 2-годишна възраст и с телесно тегло най-малко 10 kg, с предходно лечение, инфектирани само с откриваем CCR5-тропен HIV-1 (вж. точки 4.2 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да бъде започната от лекар с опит в лечението на HIV-инфекции.

Дозировка

Преди използването на CELSENTRI трябва да се потвърди, че се открива само CCR5-тропен HIV-1 (напр. CXCR4 или двоен/смесен тропен вирус не се открива), като се използва адекватен валидиран и чувствителен метод на определяне на наскоро взети кръвни проби. Методът, използван в клиничните проучвания на CELSENTRI, е Monogram Trofile assay (вж. точки 4.4 и 5.1). Вирусният тропизъм не може да бъде безопасно предвиден от анамнезата на лечението и оценка на съхранените проби.

Понастоящем няма данни, свързани с повторна употреба на CELSENTRI при пациенти, при които към момента се открива само CCR5-тропен HIV-1, но са с анамнеза за неуспех на CELSENTRI (или други CCR5 антагонисти) при CXCR4 или двоен/смесен тропен вирус. Няма данни, свързани с преминаването от лекарствен продукт от различен антиретровирусен клас на CELSENTRI при пациенти с вирусологична супресия. Трябва да се обмислят алтернативни възможности на лечение.

Възрастни

Препоръчителната доза CELSENTRI е 150 mg (с мощен CYP3A инхибитор със или без мощен CYP3A индуктор), 300 mg (без мощни CYP3A инхибитори или индуктори) или 600 mg два пъти дневно (с мощен CYP3A индуктор без мощен CYP3A инхибитор) в зависимост от взаимодействията със съпътстващата антиретровирусна терапия и други лекарствени продукти (вж. точка 4.5).

Деца от 2-годишна възраст и с телесно тегло най-малко 10 kg

Препоръчителната доза CELSENTRI трябва да се основава на телесното тегло (kg) и не трябва да превишава препоръчителната доза при възрастни. Трябва да се предпише CELSENTRI перорален разтвор (20 mg/ml), ако не е сигурно, че детето ще може да погълне CELSENTRI таблетки.

Препоръчителната доза CELSENTRI се различава в зависимост от взаимодействията със съпътстващата антиретровирусна терапия и други лекарствени продукти. Вижте точка 4.5 за съответната дозировка при възрастни.

Много лекарства имат силен ефект върху експозицията на маравирук поради взаимодействия лекарство-лекарство. Преди да определите дозата на CELSENTRI според телесното тегло, моля вижте Таблица 2 в точка 4.5, за да определите внимателно съответната доза при възрастни. Съответната педиатрична доза след това може да се определи от Таблица 1 по-долу. Ако все още съществува несигурност, обърнете се към фармацевт за съвет.

Таблица 1. Препоръчителна схема на прилагане при деца на и над 2-годишна възраст и с телесно тегло най-малко 10 kg

Дозировка при възрастни*	Съпътстващо лечение	Доза на CELSENTRI при деца въз основа на теглото			
		10 до под 20 kg	20 до под 30 kg	30 до под 40 kg	най-малко 40 kg
150 mg два пъти дневно	CELSENTRI с продукти, които са мощни CYP3A инхибитори (със или без CYP3A индуктор)	50 mg два пъти дневно	75 mg два пъти дневно	100 mg два пъти дневно	150 mg два пъти дневно
300 mg два пъти дневно	CELSENTRI с продукти, които не са мощни CYP3A инхибитори или мощни CYP3A индуктори	Липсват данни, които да подкрепят тези дози		300 mg два пъти дневно	300 mg два пъти дневно
600 mg два пъти дневно	CELSENTRI с продукти, които са CYP3A индуктори (без мощен CYP3A инхибитор)	Липсват данни, които да подкрепят тези дози и CELSENTRI не се препоръчва при деца, приемащи съпътстващи взаимодействия лекарства продукти, които при възрастни изискват доза от 600 mg два пъти дневно.			

* Въз основа на взаимодействия лекарство-лекарство (вижте точка 4.5)

Специални популации

Старческа възраст

Опитът при пациенти > 65 години е ограничен (вж. точка 5.2), затова CELSENTRI трябва да се използва с повишено внимание при тази популация.

Бъбречно увреждане

При възрастни пациенти с креатининов клирънс <80 ml/min, които приемат също мощни CYP3A4 инхибитори, дозовият интервал на маравирук трябва да се коригира на 150 mg веднъж дневно (вж. точки 4.4 и 4.5).

Примери за средства/схеми с подобна мощна СУРЗА4-инхибиторна активност са:

- „усилени“ с ритонавир протеазни инхибитори (с изключение на типранавир/ритонавир),
- кобицистат,
- итраконазол, вориконазол, кларитромицин и телитромицин,
- телапревир и боцепревир.

CELSENTRI трябва да се използва с повишено внимание при възрастни пациенти с тежко бъбречно увреждане ($CL_{Cr} < 30 \text{ ml/min}$), които приемат мощни СУРЗА4 инхибитори (вж. точки 4.4 и 5.2).

Няма налични данни, за да се препоръча специфична доза при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане. По тази причина CELSENTRI трябва да се използва с повишено внимание при тази популация.

Чернодробно увреждане

Има ограничени данни при възрастни пациенти с чернодробно увреждане и няма налични данни, за да се препоръча специфична доза при педиатрични пациенти. Затова CELSENTRI трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрични пациенти (деца под 2-годишна възраст или с телесно тегло под 10 kg)

Безопасността и ефикасността на CELSENTRI при деца под 2-годишна възраст или с телесно тегло под 10 kg не са установени (вж. точка 5.2). Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

CELSENTRI може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чернодробно заболяване

Безопасността и ефикасността на маравирук не са били специално проучени при пациенти със значими подлежащи чернодробни нарушения.

Съобщавани са случаи на хепатотоксичност и на чернодробна недостатъчност с алергичен характер, свързани с приема на маравирук. В допълнение се наблюдава повишаване на чернодробните нежелани реакции с маравирук по време на проучвания при пациенти с HIV-инфекции с предходно лечение, въпреки че няма общо повишаване от 3-4 степен по АСТG на стойностите на показателите за чернодробната функция (вж. точка 4.8). Хепатобилиарните нарушения, съобщавани при първично нелекувани пациенти, са били нечести и балансирани между лекуваните групи (вж. точка 4.8). При пациенти със съществуваща чернодробна дисфункция, включително хроничен активен хепатит може да има повишена честота на отклоненията в показателите за чернодробната функция по време на комбинираната антиретровирусна терапия и трябва да се проследяват според стандартната практика.

Спирането на маравирук трябва да се обмисли сериозно при всеки пациент с признаци или симптоми за остър хепатит, особено ако се предполага лекарствено свързана

свръхчувствителност или с повишени чернодробни трансаминази, комбинирани с обрив или други системни симптоми, свързани с потенциална свръхчувствителност (напр. сърбящ обрив, еозинофилия или повишен IgE).

Има ограничени данни при пациенти с хепатит В и/или С вирусна коинфекция (вж. точка 5.1). Трябва да се обърне внимание, когато се лекуват тези пациенти. В случай на съпътстваща антивирусна терапия за хепатит В и/или С, моля направете справка в съответната кратка характеристика на тези лекарствени продукти.

Опитът при пациенти с намалена чернодробна функция е ограничен, поради което маравирук трябва да се използва с повишено внимание при тази популация (вж. точки 4.2 и 5.2).

Тежки кожни реакции и реакции на свръхчувствителност

Съобщавани са реакции на свръхчувствителност, включително тежки и потенциално животозастрашаващи случаи, при пациенти, приемащи маравирук, най-често едновременно с лекарствени продукти, които са свързани с развитие на подобни реакции. Тези реакции включват обрив, повишена температура и понякога органна дисфункция и чернодробна недостатъчност. При поява на признаци и симптоми на тежки кожни реакции или реакции на свръхчувствителност трябва незабавно да се спре приемът на маравирук и останалите суспектни средства. Трябва да се проследяват клиничното състояние и съответната биохимия на кръвта и да се започне подходящо симптоматично лечение.

Сърдечносъдова безопасност

Съществуват ограничени данни за употребата на маравирук при пациенти с тежко сърдечносъдово заболяване, затова трябва да се обърне специално внимание, когато се лекуват такива пациенти с маравирук. В основните проучвания при пациенти с предходно лечение, събитията, свързани с коронарна болест на сърцето, са по-чести при пациентите, лекувани с маравирук, отколкото при тези на плацебо (11 по време на 609 пациентогодини срещу 0 по време на 111 пациентогодини проследяване). При лечение на нелекувани пациенти такива случаи са били с еднакво ниска честота при маравирук и контролния продукт (ефавиренц).

Постурална хипотония

Когато маравирук е бил приложен при проучвания със здрави доброволци в дози, по-високи от препоръчителната доза, са били наблюдавани случаи на симптоматична постурална хипотония с по-висока честота, в сравнение с плацебо. Необходимо е повишено внимание, когато маравирук се прилага при пациенти, приемащи едновременно лекарствени продукти, за които е известно, че понижават кръвното налягане. Маравирук също така трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност и при пациенти, които имат рискови фактори за постурална хипотония или в миналото са имали такава. Пациенти със сърдечно-съдови заболявания могат да са с повишен риск от сърдечно-съдови нежелани реакции, предизвикани от постурална хипотония.

Бъбречно увреждане

Може да се наблюдава повишен риск от постурална хипотония при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, лекувани с мощни СУРЗА инхибитори или „усилени“ протеазни инхибитори (PIs) и маравирук. Този риск се дължи на потенциалното повишение на максималните концентрации на маравирук, когато маравирук се прилага едновременно с мощни СУРЗА инхибитори или „усилени“ PIs при тези пациенти.

Синдром на имунна реактивация

При HIV-инфектирани пациенти с тежка имунна недостатъчност по времето на започване на комбинирана антиретровирусна терапия (CART), може да възникне възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични патогени, която да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено тези реакции се наблюдават в първите няколко седмици или месеци от започване на CART. Клинично значими примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci* (известен преди като *Pneumocystis carinii*). Всички симптоми на възпаление трябва да се оценят и да се започне лечение, когато е необходимо. В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче времето до настъпването им, което се съобщава, е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението.

Тропизъм

Маравирук трябва да се използва единствено при пациенти, инфектирани само с откриваем CCR5-тропен HIV-1 (т.е. CXCR4 или двоен/смесен тропен вирус не се открива), определен чрез адекватно валидиран и чувствителен метод на откриване (вж. точки 4.1, 4.2 и 5.1). Методът, използван в клиничните проучвания на маравирук, е Monogram Trofile assay. Вирусният тропизъм не може да бъде предвиден от анамнезата на лечението и оценка на съхранените проби.

Промените във вирусния тропизъм се проявяват във времето при HIV-1 инфектираните пациенти. Затова е необходимо да се започне терапия скоро след изследване на тропизъм.

Предходната резистентност към други класове антиретровирусни лекарства показва, че е сходна при предходно неоткриваем CXCR4-тропен вирус от малка вирусна популация, като тази открита при CCR5-тропен вирус.

Не се препоръчва употребата на маравирук при първично нелекувани пациенти, въз основа на резултатите от клинично проучване при тази популация (вж. точка 5.1).

Адаптиране на дозата

Лекарите трябва да осигурят подходящо адаптиране на дозата на маравирук, когато маравирук се прилага едновременно с мощни СУРЗА4-инхибитори и/или индуктори, тъй като концентрациите на маравирук и терапевтичните му ефекти може да бъдат повлияни (вж. точки 4.2 и 4.5). Моля, направете също справка в съответната кратка характеристика на продукта на другите антиретровирусни лекарства, използвани в комбинацията.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се счита за мултифакторна (вкл. приложение на кортикостероиди, алкохолна консумация, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднала HIV-болест и/или продължителна експозиция на комбинирана антивирусна терапия (CART). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицински съвет, ако имат ставни болки, скованост на ставите или затруднение при движение.

Потенциален ефект върху имунитета

CCR5 антагонисти могат потенциално да нарушат имунния отговор към определени инфекции. Това трябва да се има предвид, когато се лекуват инфекции като активна туберкулоза и

инвазивни гъбични инфекции. Честотата на СПИН-определящи инфекции е сходна между рамената на маравирик и плацебо при основните проучвания.

Помощни вещества

CELSENTRI съдържа 1 mg натриев бензоат (E211) във всеки ml.

CELSENTRI съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Маравирик се метаболизира от цитохром P450 CYP3A4 и CYP3A5. Прилагането на маравирик едновременно с лекарствени продукти, които индуцират CYP3A4, може да понижи концентрацията на маравирик и да намали терапевтичните му ефекти. Прилагането на маравирик едновременно с лекарствени продукти, които инхибират CYP3A4, може да повиши плазмената концентрация на маравирик. Препоръчва се адаптиране на дозата на маравирик, когато маравирик се прилага едновременно с мощни CYP3A4-инхибитори и/или индуктори. По-долу са дадени допълнителни подробности за едновременно приложение на лекарствени продукти (вж. Таблица 2).

Маравирик е субстрат за транспортерите P-гликопротеин и OATP1B1, но ефектът на тези транспортери върху експозицията на маравирик не е известен.

Въз основа на *in vitro* и клинични данни, потенциалът на маравирик да повлияе фармакокинетиката на едновременно приложени лекарствени продукти е нисък. *In vitro* проучвания са показали, че в клинично значими концентрации маравирик не инхибира OATP1B1, MRP2 или някой от главните P450 ензими (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4). Маравирик няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на мидазолам, пероралните контрацептиви етинилестрадиол и левоноргестрел или върху съотношението 6 β -хидроксикортизол/кортизол в урината, което предполага, че *in vivo* няма инхибиране или индуциране на CYP3A4. Не може да се изключи възможно инхибиране на CYP2D6 при по-висока експозиция на маравирик.

Бъбречният клирънс съставлява приблизително 23 % от общия клирънс на маравирик, когато маравирик се прилага без CYP3A4-инхибитори. *In vitro* проучванията са показали, че маравирик не инхибира никой от главните бъбречни ъптейк транспортери при клинично значими концентрации (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 и OCTN2). В допълнение, едновременното прилагане на маравирик с тенофовир (субстрат на бъбречно елиминиране) и котримоксазол (съдържа триметоприм, инхибитор на бъбречния йонен транспорт) не е показало ефект върху фармакокинетиката на маравирик. В допълнение, едновременното прилагане на маравирик с ламивудин/зидовудин не е показало ефект на маравирик върху фармакокинетиката на ламивудин (елиминиран основно чрез бъбреците) или зидовудин (с независим от P450 метаболизъм и бъбречен клирънс). Маравирик инхибира P-гликопротеин *in vitro* (IC₅₀ е 183 μ M). Маравирик обаче не повлиява значимо фармакокинетиката на дигоксин *in vivo*. Не би могло да се изключи, че маравирик може да повиши експозицията на P-гликопротеиновия субстрат дабигатран етексилат.

Таблица 2: Взаимодействия с други лекарствени продукти и препоръки по отношение на дозата при възрастни^a

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза на CELSENTRI, използвана в проучването)	Ефекти върху нивата на активното вещество Средна геометрична промяна, ако не е посочено друго	Препоръки относно едновременното приложение при възрастни
АНТИИНФЕКЦИОЗНИ		
Антиретровирусни		
Лекарства, усилващи фармакокинетиката		
Кобицистат	Взаимодействието не е проучено. Кобицистат е мощен инхибитор на CYP3A.	Когато се прилага едновременно с кобицистат съдържаща терапия, дозата на CELSENTRI трябва да се намали на 150 mg два пъти дневно.
Нуклеозидни/Нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs)		
Ламивудин 150 mg два пъти дневно (маравирик 300 mg два пъти дневно)	Ламивудин AUC ₁₂ : ↔ 1,13 Ламивудин C _{max} : ↔ 1,16 Концентрациите на маравирик не са измерени, не се очаква ефект.	Не се наблюдава/очаква значимо взаимодействие. CELSENTRI 300 mg два пъти дневно и NRTIs могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.
Тенофовир 300 mg веднъж дневно (маравирик 300 mg два пъти дневно)	Маравирик AUC ₁₂ : ↔ 1,03 Маравирик C _{max} : ↔ 1,03 Концентрациите на тенофовир не са измерени, не се очаква ефект.	
Зидовудин 300 mg два пъти дневно (маравирик 300 mg два пъти дневно)	Зидовудин AUC ₁₂ : ↔ 0,98 Зидовудин C _{max} : ↔ 0,92 Концентрациите на маравирик не са измерени, не се очаква ефект.	
Интегразни инхибитори		
Елвитегравир/ритонавир 150/100 mg веднъж дневно (маравирик 150 mg два пъти дневно)	Маравирик AUC ₁₂ : ↑ 2,86 (2,33-3,51) Маравирик C _{max} : ↑ 2,15 (1,71-2,69) Маравирик C ₁₂ : ↑ 4,23 (3,47-5,16) Елвитегравир AUC ₂₄ : ↔ 1,07 (0,96-1,18) Елвитегравир C _{max} : ↔ 1,01 (0,89-1,15) Елвитегравир C ₂₄ : ↔ 1,09 (0,95-1,26)	Елвитегравир, приложен самостоятелно, се препоръчва само в комбинация с някои „усилени“ с ритонавир протеазни инхибитори. Елвитегравир, сам по себе си, не се очаква да повлияе експозицията на маравирик в клинично значима степен и наблюдаваният ефект се дължи на ритонавир. Следователно, дозата на CELSENTRI трябва да се коригира в съответствие с препоръката за едновременно приложение със съответна комбинация от протеазен инхибитор/ритонавир (вж. „Протеазни инхибитори“).
Ралтегравир 400 mg два пъти дневно (маравирик 300 mg два пъти дневно)	Маравирик AUC ₁₂ : ↓ 0,86 Маравирик C _{max} : ↓ 0,79 Ралтегравир AUC ₁₂ : ↓ 0,63 Ралтегравир C _{max} : ↓ 0,67 Ралтегравир C ₁₂ : ↓ 0,72	Не е наблюдавано значимо клинично взаимодействие. CELSENTRI 300 mg два пъти дневно и ралтегравир могат да се прилагат едновременно, без да се адаптира дозата.

Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs)		
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно (маравирук 100 mg два пъти дневно)	Маравирук AUC ₁₂ : ↓ 0,55 Маравирук C _{max} : ↓ 0,49 Концентрациите на ефавиренц не са измерени, не се очаква ефект.	Дозата CELSENTRI трябва да се повиши до 600 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с ефавиренц при отсъствието на мощен СУРЗА4 инхибитор. За комбинацията на ефавиренц +PI вижте отделни препоръки по-долу.
Етравирин 200 mg два пъти дневно (маравирук 300 mg два пъти дневно)	Маравирук AUC ₁₂ : ↓ 0,47 Маравирук C _{max} : ↓ 0,40 Етравирин AUC ₁₂ : ↔ 1,06 Етравирин C _{max} : ↔ 1,05 Етравирин C ₁₂ : ↔ 1,08	Етравирин е одобрен за употреба с „усилени“ протеазни инхибитори. За комбиниране с етравирин+PI вижте по-долу.
Невирапин 200 mg два пъти дневно (маравирук 300 mg еднократна доза)	Маравирук AUC ₁₂ : ↔ сравнено с исторически контроли Маравирук C _{max} : ↑ сравнено с исторически контроли Концентрациите на невирапин не са измерени, не се очаква ефект.	Сравнението към експозицията при исторически контроли предполага, че CELSENTRI 300 mg два пъти дневно и невирапин могат да се прилагат съвместно без адаптиране на дозата.
Протеазни инхибитори (PIs)		
Атазанавир 400 mg веднъж дневно (маравирук 300 mg два пъти дневно)	Маравирук AUC ₁₂ ↑ 3,57 Маравирук C _{max} : ↑ 2,09 Концентрациите на атазанавир не са измерени, не се очаква ефект.	Дозата CELSENTRI трябва да се намали до 150 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с PI; освен при комбинацията с типранавир/ритонавир, където дозата CELSENTRI трябва да е 300 mg два пъти дневно.
Атазанавир/ритонавир 300 mg/100 mg веднъж дневно (маравирук 300 mg два пъти дневно)	Маравирук AUC ₁₂ ↑ 4,88 Маравирук C _{max} : ↑ 2,67 Концентрациите на атазанавир/ритонавир не са измерени, не се очаква ефект.	
Лопинавир/ритонавир 400 mg/100 mg два пъти дневно (маравирук 300 mg два пъти дневно)	Маравирук AUC ₁₂ ↑ 3,95 Маравирук C _{max} : ↑ 1,97 Концентрациите на лопинавир/ритонавир не са измерени, не се очаква ефект.	
Саквинавир/ритонавир 1 000 mg/100 mg два пъти дневно (маравирук 100 mg два пъти дневно)	Маравирук AUC ₁₂ ↑ 9,77 Маравирук C _{max} : ↑ 4,78 Концентрациите на саквинавир/ритонавир не са измерени, не се очаква ефект.	
Дарунавир/ритонавир 600 mg/100 mg два пъти дневно (маравирук 150 mg два пъти дневно)	Маравирук AUC ₁₂ ↑ 4,05 Маравирук C _{max} : ↑ 2,29 Концентрациите на дарунавир/ритонавир са в съответствие с историческите данни.	
Нелфинавир	Налични са ограничени данни за едновременното приложение с нелфинавир. Нелфинавир е мощен СУРЗА4 инхибитор и може да се очаква да повиши концентрацията на маравирук.	

Индинавир	Налични са ограничени данни за едновременното приложение с индинавир. Индинавир е мощен СУРЗА4 инхибитор. Популационният фармакокинетичен анализ при проучвания Фаза III предполага намаляване на дозата на маравирук, когато едновременното приложение с индинавир дава подходяща експозиция маравирук.	
Типранавир/ритонавир 500 mg/200 mg два пъти дневно (маравирук 150 mg два пъти дневно)	Маравирук AUC ₁₂ : ↔ 1,02 Маравирук C _{max} : ↔ 0,86 Концентрациите на типранавир/ритонавир са в съответствие с историческите данни.	
Фозампренавир/ ритонавир 700 mg/100 mg два пъти дневно (маравирук 300 mg два пъти дневно)	Маравирук AUC ₁₂ : ↑ 2,49 Маравирук C _{max} : ↑ 1,52 Маравирук C ₁₂ : ↑ 4,74 Ампренавир AUC ₁₂ : ↓ 0,65 Ампренавир C _{max} : ↓ 0,66 Ампренавир C ₁₂ : ↓ 0,64 Ритонавир AUC ₁₂ : ↓ 0,66 Ритонавир C _{max} : ↓ 0,61 Ритонавир C ₁₂ : ↔ 0,86	Съпътстваща употреба не се препоръчва. Наблюдаваните значителни понижения на стойностите на C _{min} на ампренавир могат да доведат до вирусологичен неуспех при пациентите.
NNRTI + PI		
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно + лопинавир/ритонавир 400 mg/100 mg два пъти дневно (маравирук 300 mg два пъти дневно)	Маравирук AUC ₁₂ : ↑ 2,53 Маравирук C _{max} : ↑ 1,25 Концентрациите на ефавиренц, лопинавир/ритонавир не са измерени, не се очаква ефект.	Дозата CELSENTRI трябва да се намали до 150 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с ефавиренц и PI (освен типранавир/ритонавир, където дозата трябва да е 600 mg два пъти дневно).
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно + саквинавир/ритонавир 1 000 mg/100 mg два пъти дневно (маравирук 100 mg два пъти дневно)	Маравирук AUC ₁₂ : ↑ 5,00 Маравирук C _{max} : ↑ 2,26 Концентрациите на ефавиренц, саквинавир/ритонавир не са измерени, не се очаква ефект.	Съпътстваща употреба на CELSENTRI и фосампренавир/ритонавир не се препоръчва.
Ефавиренц и атазанавир/ритонавир или дарунавир/ритонавир	Не е проучено. Въз основа на степента на инхибиране чрез атазанавир/ритонавир или дарунавир/ритонавир при отсъствието на ефавиренц се очаква повишена експозиция.	

Етравирин и дарунавир/ритонавир (маравирук 150 mg два пъти дневно)	Маравирук AUC₁₂: ↑ 3,10 Маравирук C_{max}: ↑ 1,77 Етравирин AUC₁₂: ↔ 1,00 Етравирин C_{max}: ↔ 1,08 Етравирин C₁₂: ↓ 1,81 Дарунавир AUC₁₂: ↓ 0,86 Дарунавир C_{max}: ↔ 0,96 Дарунавир C₁₂: ↓ 0,77 Ритонавир AUC₁₂: ↔ 0,93 Ритонавир C_{max}: ↔ 1,02 Ритонавир C₁₂: ↓ 1,74	Дозата на CELSENTRI трябва да се намали до 150 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с етравирин и PI. Съпътстваща употреба на CELSENTRI и фосампренавир/ритонавир не се препоръчва.
Етравирин и лопинавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир или атазанавир/ритонавир	Не е проучено. Въз основа на степента на инхибиране чрез лопинавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир или атазанавир/ритонавир в отсъствие на етравирин се очаква повишена експозиция.	
АНТИБИОТИЦИ		
Сулфаметоксазол/Триметоприм 800 mg/160 mg два пъти дневно (маравирук 300 mg два пъти дневно)	Маравирук AUC₁₂: ↔ 1,11 Маравирук C_{max}: ↔ 1,19 Концентрациите на сулфаметоксазол/триметоприм не са измерени, не се очаква ефект.	CELSENTRI 300 mg два пъти дневно и сулфаметоксазол/триметоприм могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.
Рифампицин 600 mg веднъж дневно (маравирук 100 mg два пъти дневно)	Маравирук AUC: ↓ 0,37 Маравирук C_{max}: ↓ 0,34 Концентрациите на рифампицин не са измерени, не се очаква ефект.	Дозата CELSENTRI трябва да се повиши до 600 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с рифампицин при отсъствието на мощен CYP3A4 инхибитор. Това адаптиране на дозата не е проучвано при пациенти с HIV. Вижте също точка 4.4.
Рифампицин + ефавиренц	Комбинацията с два индуктора не е проучена. Може да има риск от субоптимални нива с риск от загуба на вирусологичния отговор и развитие на резистентност.	Съпътстваща употреба на CELSENTRI и рифампицин + ефавиренц не се препоръчва.
Рифабутин + PI	Не е проучено. Рифабутин се счита за по-слаб индуктор от рифампицин. Когато се комбинира рифабутин с протеазен инхибитор, който е мощен инхибитор на CYP3A4 се очаква общ инхибиращ ефект върху маравирук.	Дозата CELSENTRI трябва да се намали до 150 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с рифабутин и PI (освен типранавир/ритонавир, където дозата трябва да бъде 300 mg два пъти дневно). Вижте също точка 4.4. Съпътстваща употреба на CELSENTRI и фосампренавир/ритонавир не се препоръчва.

Кларитромицин, Телитромицин	Не е проучвано, но и двата са мощни СYP3A4 инхибитори и може да се очакват повишени концентрации на маравирик.	Дозата CELSENTRI трябва да се намали до 150 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с кларитромицин и телитромицин.
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Карбамазепин, Фенобарбитал, Фенитоин	Не е проучвано, но това са мощни СYP3A4 индуктори и може да се очаква да намалят концентрациите на маравирик.	Дозата CELSENTRI трябва да се повиши до 600 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с карбамазепин, фенобарбитал или фенитоин при отсъствието на мощен СYP3A4 инхибитор.
АНТИМИКОТИЧНИ СРЕДСТВА		
Кетоконазол 400 mg веднъж дневно (маравирик 100 mg два пъти дневно)	Маравирик AUC _{tau} : ↑ 5,00 Маравирик C _{max} : ↑ 3,38 Концентрациите на кетоконазол не са измерени, не се очаква ефект.	Дозата CELSENTRI трябва да се намали до 150 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с кетоконазол.
Итраконазол	Не е проучен. Итраконазол е мощен СYP3A4 инхибитор и може да се очаква да повиши експозицията на маравирик.	Дозата CELSENTRI трябва да се намали до 150 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с интраконазол.
Флуконазол	Флуконазол се счита за умерен СYP3A4 инхибитор. Популационните фармакокинетични проучвания предполагат, че не се изисква адаптиране на дозата на маравирик.	CELSENTRI 300 mg два пъти дневно трябва да се прилага с повишено внимание, когато се прилага едновременно с флуконазол.
АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА		
Анти-HBV		
Пегилиран интерферон	Пегилиран интерферон не е проучван, не се очаква взаимодействие.	CELSENTRI 300 mg два пъти дневно и пегилиран интерферон могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.
Анти-HCV		
Рибавирин	Рибавирин не е проучван, не се очаква взаимодействие.	CELSENTRI 300 mg два пъти дневно и рибавирин могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.
ЛЕКАРСТВЕНА ЗЛОУПОТРЕБА		
Метадон	Не е проучен, не се очаква взаимодействие.	CELSENTRI 300 mg два пъти дневно и метадон могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.
Бупренорфин	Не е проучен, не се очаква взаимодействие.	CELSENTRI 300 mg два пъти дневно и бупренорфин могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.
ЛИПИДОПОНИЖАВАЩИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Статини	Не са проучвани, не се очаква взаимодействие.	CELSENTRI 300 mg два пъти дневно и статини могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.

АНТИАРИТМИЧНИ		
Дигоксин 0,25 mg еднократна доза (маравинок 300 mg два пъти дневно)	Дигоксин. AUC ₀₋₂₄ : ↔ 1,00 Дигоксин. C _{max} : ↔ 1,04 Концентрациите на маравинок не са измерени, не се очаква взаимодействие.	CELSENTRI 300 mg два пъти дневно и дигоксин могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата. Не е проучен ефектът на маравинок в дози 600 mg два пъти дневно.
ПЕРОРАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Етинилестрадиол 30 mcg веднъж дневно (маравинок 100 mg два пъти дневно)	Етинилестрадиол. AUC ₀₋₂₄ : ↔ 1,00 Етинилестрадиол. C _{max} : ↔ 0,99 Концентрациите на маравинок не са измерени, не се очаква взаимодействие.	CELSENTRI 300 mg два пъти дневно и етинилестрадиол могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.
Левоноргестрел 150 mcg веднъж дневно (маравинок 100 mg два пъти дневно)	Левоноргестрел. AUC ₀₋₂₄ : ↔ 0,98 Левоноргестрел. C _{max} : ↔ 1,01 Концентрациите на маравинок не са измерени, не се очаква взаимодействие.	CELSENTRI 300 mg два пъти дневно и левоноргестрел могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.
СЕДАТИВИ		
Бензодиазепини		
Мидазолам 7,5 mg еднократна доза (маравинок 300 mg два пъти дневно)	Мидазолам. AUC: ↔ 1,18 Мидазолам. C _{max} : ↔ 1,21 Концентрациите на маравинок не са измерени, не се очаква взаимодействие.	CELSENTRI 300 mg два пъти дневно и мидазолам могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.
РАСТИТЕЛНИ ПРОДУКТИ		
Жълт кантарион (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Едновременното приложение на маравинок с жълт кантарион се очаква да понижи съществено концентрациите на маравинок и може да доведе до субоптимални нива и до загуба на вирусологичния отговор и възможна резистентност към маравинок.	Съпътстваща употреба на маравинок и жълт кантарион или продукти, съдържащи жълт кантарион, не се препоръчва.

^a Вижте Таблица 1 за препоръки за дозиране на маравинок при педиатрични пациенти при едновременно прилагане с антиретровирусна терапия и други лекарствени продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от употребата на маравинок при бременни жени. Не е известен ефектът на маравинок върху бременността при човека. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност при високи експозиции. Основната фармакологична активност (афинитет към CCR5 рецептора) е била ограничена при проучваните видове (вж. точка 5.3). Маравинок трябва да се използва по време на бременност само, ако очакваната полза оправдава потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Не е известно дали маравинок се екскретира в кърмата при човек. Наличните токсикологични данни при животни показват екстензивна екскреция на маравинок в млякото. Основната фармакологична активност (афинитет към CCR5 рецептора) е била ограничена при проучваните видове (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Препоръчва се майки, инфектирани с HIV, да не кърмят, за да се избегне предаване на HIV на кърмачето.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на маравирук върху фертилитета при хора. При плъхове не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при мъжките или женските животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Маравирук може да повлияе в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечение с маравирук е докладвано замаяване. Когато се преценява способността на пациента за шофиране, каране на колело или работа с машини, трябва да се имат предвид клиничното състояние на пациента и профилът на нежеланите реакции на маравирук.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Възрастни

Оценката на нежеланите реакции, свързани с лечението, се основава на сборни данни от две Фаза II/III проучвания при възрастни пациенти с предходно лечение (MOTIVATE 1 и MOTIVATE 2) и едно проучване (MERIT) при първично нелекувани възрастни пациенти, инфектирани с CCR5-тропен HIV-1 (вж. точки 4.4 и 5.1).

Най-често съобщаваните нежелани реакции, проявяващи се при Фаза II/III проучванията, са били гадене, диария, умора и главоболие. Тези нежелани реакции са били чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$).

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по системо-органна класификация и честота. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Нежеланите реакции и отклоненията в лабораторните показатели, представени по-долу, не са адаптирани спрямо експозицията.

Таблица 3: Нежелани реакции, наблюдавани в клинични проучвания или след разрешаване за употреба

Системо-органен клас	Нежелана лекарствена реакция	Честота
Инфекции и инфестации	Пневмония, езофагеална кандидоза	нечести
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)	Рак на жлъчните пътища, дифузен В-едроклетъчен лимфом, болест на Ходжкин, метастази в костите, метастази в черния дроб, метастази в перитонеума, рак на назофаринкса, езофагеален карцином	редки
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия	чести
	Панцитопения, гранулоцитопения	редки

Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	чести
Психични нарушения	Депресия, безсъние	чести
Нарушения на нервната система	Епилептични пристъпи и нарушения	нечести
Сърдечни нарушения	Стенокардия	редки
Съдови нарушения	Постурална хипотония (вж. точка 4.4)	нечести
Стомашно-чревни нарушения	Болка в корема, изпускане на газове, гадене	чести
Хепатобилиарни нарушения	Повишена аланин-аминотрансфераза, повишена аспартат-аминотрансфераза	чести
	Хипербилирубинемия, повишена гама-глутамил трансфераза	нечести
	Токсичен хепатит, чернодробна недостатъчност, чернодробна цироза, повишена алкална фосфатаза в кръвта	редки
	Чернодробна недостатъчност с алергичен характер*	много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	чести
	Синдром на Stevens-Johnson/Токсична епидермална некролиза	редки/с неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миозит, повишена креатинин фосфокиназа в кръвта	нечести
	Атрофия на мускулите	редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречна недостатъчност, протеинурия	нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	чести

Описание на избрани нежелани реакции

Докладвани са реакции на свръхчувствителност от забавен тип, обикновено настъпващи в рамките на 2-6 седмици след започване на лечението и включващи обрив, повишена температура, еозинофилия и чернодробни реакции (вж. също точка 4.4). Кожните и чернодробните реакции могат да настъпят като единични събития или в комбинация.

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност по времето на започване на комбинираната антиретровирусна терапия (CART), може да възникне възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични инфекции. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (CART). Честотата на тези случаи е неизвестна (вж. точка 4.4).

Докладвани са случаи на синкоп, причинен от постурална хипотония.

Отклонения в лабораторните показатели

Таблица 4 показва честотата $\geq 1\%$ на отклонения 3-4 степен (ACTG Критерии), въз основа на максималната промяна в стойностите на лабораторните показатели без оглед на изходните стойности.

Таблица 4: Честота $\geq 1\%$ на отклонения 3-4 степен (ACTG Критерии), въз основа на максимална промяна в стойностите на лабораторните показатели без оглед на изходните стойности при проучвания MOTIVATE 1 и MOTIVATE 2 (сборен анализ, продължителност до 48 седмици)

Лабораторен параметър	Граница	Маравирик 300 mg два пъти дневно + ОВТ N = 421* (%)	Плацебо + ОВТ N = 207* (%)
Хепатобилиарни нарушения			
Аспартат аминотрансфераза	$> 5,0 \times \text{ULN}$	4,8	2,9
Аланин аминотрансфераза	$> 5,0 \times \text{ULN}$	2,6	3,4
Общ билирубин	$> 5,0 \times \text{ULN}$	5,5	5,3
Стомашно-чревни нарушения			
Амилаза	$> 2,0 \times \text{ULN}$	5,7	5,8
Липаза	$> 2,0 \times \text{ULN}$	4,9	6,3
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Абсолютен брой неутрофили	$< 750/\text{mm}^3$	4,3	1,9

ULN: Горна Граница на Нормата

ОВТ: Оптимизирана Основна Терапия

*Проценти, основаващи се на всички пациенти, оценени за всеки лабораторен показател

Проучванията MOTIVATE са продължени над 96 седмици с фаза на наблюдение, удължена до 5 години, за да се оцени дългосрочната безопасност на маравирик. Дългосрочната безопасност/избрани крайни точки (LTS/SE) при лечение с маравирик са включвали смърт, СПИН-определящи събития, чернодробна недостатъчност, миокарден инфаркт/сърдечна исхемия, злокачествени заболявания, рабдомиолиза и други сериозни случаи на инфекция. Честотата на тези избрани крайни точки, за участници, приемащи маравирик в тази фаза на наблюдение, е била в съответствие с честотата, наблюдавана в по-ранни времеви точки в проучванията.

При първично нелекувани пациенти възникването на отклонения в лабораторните показатели от степен 3 и 4 по ACTG критериите е било еднакво при групите лекувани с маравирик и ефавиренц.

Педиатрична популация

Профилът на нежелани реакции при педиатрични пациенти се основава на данни за безопасност на 48-ма седмица от проучването A4001031, в което 103 HIV-1 инфектирани пациенти, с предходно лечение, на възраст 2 до <18 години, са приемали маравирик два пъти дневно с оптимизирана основна терапия (ОВТ). Като цяло профилът на безопасност при педиатрични пациенти е сходен с този, наблюдаван при клиничните проучвания при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Симптоми

Най-високата доза, приложена при клинични проучвания, е била 1 200 mg. Дозолимитираща нежелана реакция е била постуралната хипотония.

При кучета и маймуни е наблюдавано удължаване на QT-интервала при плазмени концентрации, съответно 6 и 12 пъти над тези, очаквани при хора при максималната препоръчвана доза от 300 mg два пъти дневно. Въпреки това, в сравнение с плацебо + ОВТ, не е наблюдавано клинично значимо удължаване на QT при клинични проучвания Фаза III, при които е използвана препоръчаната доза маравирик или при специфично фармакокинетично проучване, оценяващо потенциала на маравирик да удължава QT-интервала.

Овладяване

Няма специфичен антидот при предозиране със маравирик. Лечението на предозирането трябва да се състои от общи поддържащи мерки, включително задържане на пациента в легнало положение, внимателна преценка на виталните показатели на пациента, кръвно налягане и ЕКГ.

Ако е показано, нерезорбираният активен маравирик трябва да се елиминира чрез повръщане или промиване на стомаха. Прилагане на активен въглен също може да се използва, за да подпомогне отстраняването на нерезорбираното активно вещество. Тъй като маравирик се свързва умерено с протеините, диализата може да е от полза за отстраняването на това лекарство. Последващото лечение трябва да е според препоръките на националния токсикологичен център, при наличие на такива.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни лекарства за системно приложение, други антивирусни лекарства, АТС код: J05AX09

Механизъм на действие

Маравирик принадлежи към терапевтичен клас, наречен CCR5 антагонисти. Маравирик се свързва селективно към човешкия хемокинов рецептор CCR5, предотвратявайки навлизането на CCR5-тропния HIV-1 в клетките.

Антивирусна активност *in vitro*

Маравирик няма антивирусна активност *in vitro* срещу вируси, които могат да използват CXCR4 като техен корецептор за навлизане в клетките (двойно-тропен или CXCR4-тропен вирус, наречен по-долу с общия термин „CXCR4-използващ“ вирус). Стойността на EC90 адаптирана към серума при 43 първични HIV-1 клинични изолати е била 0,57 (0,06 - 10,7) ng/ml без значими промени между различните тествани субтипове. Антивирусната активност на маравирик срещу HIV-2 не е оценявана. За подробна информация, моля, вижте раздела за фармакологични данни в Европейския публичен оценъчен доклад (EPAR) за CELSENTRI, публикуван на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA).

Когато се прилага в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти в клетъчни култури, маравирик не проявява антагонизъм спрямо групата на NRTIs, NNRTIs, PIs или инхибитора на сливането на HIV енфувирид.

„Изплъзване“ на вируса

„Изплъзване“ на вируса от маравирик може да настъпи по два начина: поява на съществуващ преди това вирус, който може да използва CXCR4 като корецептор за навлизане в клетката (CXCR4-използващ вирус) или селекция на вирус, който продължава да използва единствено свързания с лекарството CCR5 (CCR5-тропен вирус).

In vitro

Варианти на HIV-1 с намалена чувствителност към маравирик са селектирани *in vitro*, след серийни пасажии на два CCR5-тропни вируса (0 лабораторни щамове, 2 клинични изолати). Маравирик-резистентните вируси са останали CCR5-тропни, без да има превръщане от CCR5-тропен в CXCR4-използващ вирус.

Фенотипна резистентност

Кривите концентрация-отговор за маравирик-резистентни вируси са се характеризирали фенотипно с криви, които не са достигнали 100 % инхибиране при анализи, използващи серийни разреждания на маравирик (<100% максимален процент на инхибиране (МПИ)). Промяната в традиционното съотношение IC_{50}/IC_{90} не е бил полезен показател за измерване на фенотипната резистентност, тъй като тези стойности понякога са били непроменени, независимо от значимо намалената чувствителност.

Генотипна резистентност

Установено е, че мутациите кумулират в обвивния гликопротеин gp120 (вирусният протеин, който се свързва с CCR5 корецептора). Позицията на тези мутации не е била последователна между различните изолати. Следователно, значимостта на тези мутации за чувствителността към маравирик при другите вируси не е известна.

Кръстосана резистентност in vitro

HIV-1 клинични изолати, резистентни към NRTIs, NNRTIs, PIs и енфувирид, са били чувствителни към маравирик в клетъчни култури. Маравирик-резистентни вируси, които са възникнали *in vitro*, са останали чувствителни към инхибитора на сливането енфувирид и към PI саквинавир.

In vivo

Лечение на възрастни пациенти с предходно лечение

В основните проучвания (MOTIVATE 1 и MOTIVATE 2) 7,6 % от пациентите са имали промяна в резултата за тропизъм от CCR5 в CXCR4 или двоен/смесен тропизъм между скрининга и изходното ниво (за период от 4-6 седмици).

Неуспех при „CXCR4-използващ“ вирус

CXCR4-използващ вирус е открит при приблизително 60 % от лицата, които са имали неуспешно лечение със маравирик, в сравнение с 6 % при лицата, които са имали неуспешно лечение в рамките на плацебо + ОВТ. За да се изследва възможният произход на CXCR4-използващия вирус по време на лечението, подробен клонален анализ е проведен върху вируса от 20 представителни лица (16 лица от рамките на маравирик и 4 лица от рамките на плацебо + ОВТ), при които е открит CXCR4-използващ вирус при неуспешно лечение. Този анализ

показва, че CXCR4-използващия вирус по-вероятно се е появил от съществуващ преди резервоар на CXCR4-използващ вирус, който не е открит на изходното ниво, отколкото от мутацията на CCR5-тропен вирус, наличен на изходното ниво. Анализ на тропизма, след неуспех на лечението със маравирик, при CXCR4-използващ вирус при пациенти с CCR5 вирус на изходно ниво, показва, че вирусната популация се връща обратно към CCR5 тропизъм при 33 от 36 пациенти след повече от 35 дни проследяване.

Въз основа на наличните данни, по време на неуспех при CXCR4-използващ вирус, моделът на резистентност към други антиретровирусни лекарства изглежда е сходен с този на CCR5-тропната популация на изходно ниво. Въпреки това, при избора на схема за лечение, трябва да се приеме, че вирусите, които са част от предходно неоткрита CXCR4-използваща популация (т.е. малка вирусна популация) имат същия модел на резистентност, както CCR5-тропната популация.

Неуспех при CCR5-тропен вирус

Фенотипна резистентност

При пациенти с CCR5-тропен вирус по време на терапевтичния неуспех със маравирик, 22 от 58 пациенти са имали вирус с намалена чувствителност към маравирик. При останалите 36 пациенти няма доказателства за вирус с намалена чувствителност, както е установено чрез експлоративни вирусологични анализи на представителна група пациенти. Втората група има маркери, корелиращи с нисък комплайънс (ниски и променливи нива на лекарството и често изчислен висок резултат за остатъчна чувствителност на ОВТ). При пациенти, неповлияващи се от терапията само с CCR5-тропен вирус, маравирик може да се счита все още активен, ако стойността на МПИ е $\geq 95\%$ (PhenoSense Entry assay). Остатъчната *in vivo* активност за вируси с МПИ стойност $< 95\%$ не е определена.

Генотипна резистентност

Сравнително малък брой пациенти, получаващи терапия с маравирик, имат неуспех поради фенотипна резистентност (т.е. способността да се използва свързания с лекарството CCR5 с МПИ стойност $< 95\%$). Понастоящем не са идентифицирани сигнатурни мутации. Идентифицираните до сега gp120 аминокиселинни субституции са зависими от контекста и по своята същност непредвидими по отношение на чувствителността към маравирик.

Лечение на педиатрични пациенти с предходно лечение

При анализа на 48-ма седмица (N=103) не-CCR5-тропен вирус е установен при 5/23 (22%) пациенти с вирусологичен неуспех. Един допълнителен пациент е имал CCR5-тропен вирус с намалена чувствителност към маравирик при вирусологичен неуспех, въпреки че това не се запазва до края на лечението. Пациентите с вирусологичен неуспех като цяло изглежда, че не са спазвали добре схемата на лечение, както с маравирик, така и с основната антиретровирусна терапия. Общо, механизмите на резистентност към маравирик, наблюдавани в тази педиатрична популация с предходно лечение, са били подобни на тези, наблюдавани при популациите възрастни пациенти.

Клинични резултати

Проучвания при възрастни пациенти с предходно лечение, инфектирани с CCR5-тропен вирус

Клиничната ефикасност на маравирик (в комбинация с други антиретровирусни лекарства) върху плазмените нива на HIV-РНК и броя CD4+ клетките е била изследвана в две основни, рандомизирани, двойно-слепи, многоцентрови проучвания (MOTIVATE 1 и MOTIVATE 2, n = 1 076) при пациенти, инфектирани с CCR5-тропен HIV-1 вирус, определен чрез Monogram Trofile Assay.

Пациентите, които са отговаряли на критериите за включване в тези проучвания, са имали предходна експозиция на най-малко 3 класа антиретровирусни лекарствени продукта [≥ 1 NRTIs, ≥ 1 NNRTIs, ≥ 2 PIs и/или енфувиртид] или документирана резистентност към най-малко един представител на всеки клас. Пациентите са били рандомизирани в съотношение 2:2:1 към маравирук 300 mg (еквивалентна доза) еднократно дневно, два пъти дневно или плацебо в комбинация с оптимизирана основна терапия, състояща се от 3 до 6 антиретровирусни лекарствени продукти (с изключение на ниска доза ритонавир). ОВТ е била избрана въз основа на индивидуалната анамнеза за предшестващото лечение и изходните измервания на генотипната и фенотипната вирусна резистентност.

Таблица 5: Демографски и изходни характеристики на пациентите (сборни проучвания MOTIVATE 1 и MOTIVATE 2)

Демографски и изходни характеристики	Маравирук 300 mg два пъти дневно + ОВТ N = 426	Плацебо + ОВТ N = 209
Възраст (години) (диапазон, години)	46,3 21-73	45,7 29-72
Мъжки пол	89,7 %	88,5 %
Раса (бяла/черна/друга)	85,2 %/12 %/2,8 %	85,2 %/12,4 %/2,4 %
Средна изходна HIV-1 РНК ($\log_{10}$ копия/ml)	4,85	4,86
Медиана на изходния брой на CD4+ клетки (клетки/mm ³) (Диапазон, клетки/mm ³)	166,8 (2,0-820,0)	171,3 (1,0-675,0)
Пациенти с вирусен товар при скриниране $\geq 100\,000$ копия/ml	179 (42,0 %)	84 (40,2 %)
Пациенти с изходен брой на CD4+ клетки ≤ 200 клетки/mm ³	250 (58,7 %)	118 (56,5 %)
Брой (процент) от пациенти с GSS резултат ¹ :		
0	102 (23,9 %)	51 (24,4 %)
1	138 (32,4 %)	53 (25,4 %)
2	80 (18,8 %)	41 (19,6 %)
≥ 3	104 (24,4 %)	59 (28,2 %)

¹Въз основа на GeneSeq анализ на резистентността

В основните проучвания са включени ограничен брой на пациенти от етноси, различни от бялата раса, затова много ограничени данни са налични за тези популации пациенти.

Средното увеличение на броя CD4+ клетки от изходното ниво при пациенти, които са имали неуспех от лечението с промяна в тропизма, водеща до двоен/смесен тропизъм или CXCR4, при групата на маравирук 300 mg два пъти дневно + ОВТ (+ 56 клетки/mm³) е било по-голямо от това, наблюдавано при пациенти, които са имали неуспех с плацебо + ОВТ (+13,8 клетки/mm³), независимо от тропизма.

Таблица 6: Резултати за ефикасност на 48-та седмица (сборни проучвания MOTIVATE 1 и MOTIVATE 2)

Резултат	Маравирок 300 mg два пъти дневно + ОВТ N = 426	Плацебо + ОВТ N = 209	Разлика ¹ (Доверителен интервал ²)
HIV-1 РНК Средна промяна от изходното ниво (log копия/ml)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327; -0,783)
Процент пациенти с HIV-1 РНК < 400 копия/ml	56,1 %	22,5 %	Отношение на разликите: 4,76 (3,24; 7,00)
Процент пациенти с HIV-1 РНК < 50 копия/ml	45,5 %	16,7 %	Отношение на разликите: 4,49 (2,96; 6,83)
Брой на CD4+ клетки Средна промяна от изходното ниво (клетки/ μ l)	122,78	59,17	63,13 (44,28; 81,99) ²

¹p-стойност < 0,0001

²За всички крайни точки за ефикасност доверителните интервали са били 95 %, с изключение на този за промяната на HIV-1 РНК от изходното ниво, който е бил 97,5 %

В ретроспективен анализ в проучванията MOTIVATE с по-чувствителен метод за скрининг за тропизъм (Trofile ES), честотата на отговор (<50 копия/ml на седмица 48) при пациенти само с ССR5-тропен вирус, открит на изходно ниво, е била 48,2% при тези, лекувани с маравирок + ОВТ (n=328) и 16,3% при тези, лекувани с плацебо + ОВТ (n=178).

Маравирок 300 mg два пъти дневно + ОВТ е по-ефективен от плацебо + ОВТ при всички подгрупи от анализиранияте пациенти (вж. Таблица 7). Пациенти с много нисък брой на CD4+ клетки на изходно ниво (т.е. < 50 клетки/ μ l) са имали по-малко благоприятен изход. Тази подгрупа има по-висока степен на лоши прогностични маркери, т.е. силно изразена резистентост и висок вирусен товар на изходно ниво. Въпреки това, все още е показана значима полза от лечението със маравирок, сравнено с плацебо + ОВТ (вж. Таблица 7).

Таблица 7: Дял на пациентите, достигащи < 50 копия/ml на 48-та седмица по подгрупи (сборни проучвания MOTIVATE 1 и MOTIVATE 2)

Подгрупи	HIV-1 РНК < 50 копия/ml	
	Маравирук 300 mg два пъти дневно + ОВТ N = 426	Плацебо + ОВТ N = 209
Скрининг HIV-1 РНК (копия/ml):		
< 100 000	58,4 %	26,0 %
≥ 100 000	34,7 %	9,5 %
Изходен брой CD4+ (клетки/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 %
Брой активни ARVs при ОВТ ¹ :		
0	32,7 %	2,0 %
1	44,5 %	7,4 %
2	58,2 %	31,7 %
≥ 3	62 %	38,6 %

¹ Въз основа на GSS.

Проучвания при възрастни пациенти с предходно лечение, инфектирани с не-CCR5-тропен вирус

Проучване A4001029 е експлораторно проучване при пациенти, инфектирани с двоен/смесен или CXCR4-тропен HIV-1 със сходен дизайн, както MOTIVATE-1 и MOTIVATE 2. Употребата на маравирук при тези пациенти не е свързана със значимо понижаване на HIV 1 РНК в сравнение с плацебо и не е забелязан неблагоприятен ефект върху броя на CD4+ клетките.

Проучвания при нелекувани възрастни пациенти, инфектирани с CCR5-тропен вирус

Рандомизирано, двойно-сляпо проучване (MERIT) изследва маравирук спрямо ефавиренц, и двата в комбинация със зидовудин/ламивудин (n = 721, 1:1). След 48 седмици от лечението маравирук не достига ефикасността на ефавиренц по отношение на крайната точка HIV-1 РНК < 50 копия/ml (съответно 65,3 спрямо 69,3 %, по-ниска доверителна граница -11,9 %). Повече пациенти, лекувани със маравирук, прекъсват поради липса на ефикасност (43 спрямо 15) и между пациентите, при които липсва ефикасност, пропорцията, придобиващи резистентност към NRTI (основно ламивудин) е по-висока в рамото на маравирук. Няколко пациенти прекъсват маравирук поради нежелани събития (15 спрямо 49).

Проучвания при възрастни пациенти, коинфектирани с хепатит В и/или С вирус

Безопасността по отношение на черния дроб на маравирук в комбинация с други антиретровирусни средства при CCR5-тропен HIV-1 инфектирани участници с HIV РНК <50 копия/ml, коинфектирани с хепатит С и/или хепатит В вирус е оценена в многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване. 70 участници (Child-Pugh Клас А, n=64; Child-Pugh Клас В, n=6) са рандомизирани в групата на маравирук и 67 участници (Child-Pugh Клас А, n=59; Child-Pugh Клас В, n=8) са рандомизирани в плацебо групата.

Първичната цел оценява честотата на Степен 3 и 4 ALT аномалии (>5x горната граница на нормата (ULN) ако ALT на изходно ниво ≤ ULN; или >3,5x изходното ниво, ако ALT на изходно ниво > ULN) на 48-ма седмица. Един участник във всяко рамо на лечение достига

първичната крайна точка до 48-ма седмица (на 8-ма седмица за плацебо и 36-та седмица за рамото на маравирук).

Проучвания при педиатрични пациенти с предходно лечение, инфектирани с CCR5-тропен вирус

Проучване A4001031 е отворено, многоцентрово проучване при педиатрични пациенти (на възраст 2 години до под 18 години), инфектирани с CCR5-тропен HIV-1, определен чрез теста Trofile с повишена чувствителност. Участниците е трябвало да имат HIV-1 RNA повече от 1 000 копия на ml при скрининга.

Всички участници (n = 103) получават маравирук два пъти дневно и ОВТ. Дозирането на маравирук е било въз основа на телесната повърхност и дозите са коригирани въз основа на това, дали пациентът е получавал мощни СУРЗА инхибитори и/или индуктори.

При педиатрични пациенти с успешно изследване на тропизъм, двоен смесен/CXCR4-тропен вирус се установява при около 40% от скрининг пробите (8/27, 30% при 2-6-годишните, 31/81, 38% при 6-12-годишните и 41/90, 46% при 12-18-годишните), подчертавайки важността на изследването на тропизъм също и в педиатричната популация.

Популацията е 52% от женски пол и 69% чернокожи, със средна възраст 10 години (диапазон: 2 до 17 години). На изходно ниво средно HIV-1 RNA в плазмата е $4,3 \log_{10}$ копия/ml (диапазон $2,4$ до $6,2 \log_{10}$ копия на ml), средният брой CD4+ клетки е 551 клетки/mm^3 (диапазон 1 до 1654 клетки/mm^3) и средният % CD4+ е 21% (диапазон 0% до 42%).

На 48-ма седмица, като се използва анализ, при който липса, прехвърляне или преустановяване се равняват на неуспех, 48% от пациентите на лечение с маравирук и ОВТ имат HIV-1 RNA в плазмата по-малко от 48 копия/ml и 65% от пациентите имат HIV-1 RNA в плазмата по-малко от 400 копия на ml. Средното повишение на броя на CD4+ клетки (процент) от изходно ниво до 48-ма седмица е 247 клетки/mm^3 (5%).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията на маравирук е променлива с многократни пикове. Медиана на пиковите плазмени концентрации на маравирук се достига 2 часа (в рамките на 0,5–4 часа) след еднократни перорални дози от 300 mg таблетки от пазарния продукт, приложени на здрави доброволци. Фармакокинетиката на пероралния маравирук не е пропорционална на дозата в дозовия диапазон. Абсолютната бионаличност на доза от 100 mg е 23 % и се прогнозира, че при 300 mg ще бъде 33 %. Маравирук е субстрат на ефлуксния транспортер Р-гликопротеин.

При възрастни здрави доброволци едновременният прием на таблетка от 300 mg заедно с богата на мазнини закуска намалява $C_{\max}$ и AUC на маравирук с 33 % и едновременният прием на 75 mg перорален разтвор заедно с богата на мазнини закуска намалява AUC на маравирук със 73 %. Проучвания при таблетките показват намалено влияние на храната при по-високи дози.

В проучванията при възрастни (в които са използвани таблетките) и в педиатричното проучване (в което са използвани таблетки и перорален разтвор) не е имало ограничения на храната. Резултатите не показват релевантно значение по отношение на ефикасността или безопасността при прилагане след храна или на гладно. Следователно маравирук таблетки и перорален разтвор могат да се приемат със или без храна в препоръчителните дози при възрастни, юноши и деца на възраст на и над 2 години и с телесно тегло най-малко 10 kg (вж. точка 4.2).

Разпределение

Маравирук се свързва (около 76 %) с човешките плазмени протеини и показва умерен афинитет към албумина и алфа-1 киселия гликопротеин. Обемът на разпределение на маравирук е приблизително 194 l.

Биотрансформация

Проучвания при хора, както и изследвания *in vitro* върху човешки чернодробни микrozоми и експресирани ензими, са показали, че маравирук се метаболизира главно от системата на цитохром P450 до метаболити, които практически са неактивни срещу HIV-1. Проучвания *in vitro* показват, че CYP3A4 е главният ензим, отговорен за метаболизма на маравирук. Проучвания *in vitro* също така показват, че полиморфните ензими CYP2C9, CYP2D6 и CYP2C19 не допринасят значимо за метаболизма на маравирук.

Маравирук е основното съединение в циркулацията (около 42 % от радиоактивността) след еднократна перорална доза от 300 mg. При хора, най-значимият метаболит в циркулацията е вторичен амин (около 22 % от радиоактивността), образуван чрез N-деалкилиране. Този полярен метаболит няма значима фармакологична активност. Други метаболити са продукти на монооксидиране и са само незначителна част на плазмената радиоактивност.

Елиминиране

Проучване на съотношението баланс на масата/екскреция е проведено, като е използвана еднократна доза 300 mg белязан с ^{14}C маравирук. Приблизително 20 % от изотопа се възстановява в урината, а 76 % се възстановява в изпражненията в продължение на 168 часа. Маравирук е основното съединение в урината (средно 8 % от дозата) и в изпражненията (средно 25 % от дозата). Останалата част се екскретира като метаболити. След интравенозно приложение (30 mg), полуживотът на маравирук е 13,2 часа, 22 % от дозата се екскретира непроменена в урината и стойностите на общия клирънс и бъбречния клирънс са съответно 44,0 L/час и 10,17 L/час.

Специални групи популации

Педиатрична популация

Интензивна фармакокинетична оценка е направена при 50 CCR5-тропни, HIV-1-инфектирани педиатрични пациенти с предходно лечение, на възраст 2 до 18 години (тегло 10,0 до 57,6 kg) в етапа на определяне на дозата в клиничното изпитване A4001031. Дозите са приемани с храна в дните на интензивна фармакокинетична оценка и са оптимизирани, за да се достигне средна концентрация в дозирания интервал (C_{avg}) по-висока от 100 ng/ml; в останалите случаи маравирук е приеман със или без храна. Първоначалната доза на маравирук се изчислява на базата на дозите за възрастни, като се използва телесна повърхност (BSA) от 1,73 m² при деца и групи в зависимост от BSA (m²) при юноши. В допълнение дозирането се определя и от това дали пациентите приемат мощни CYP3A инхибитори (38/50), мощни CYP3A индуктори (2/50) или други съпътстващи лекарствени продукти, част от ОВТ, които не са мощни CYP3A инхибитори или мощни CYP3A индуктори (10/50). Отделни фармакокинетични данни са оценени при всички пациенти, включително допълнителните 47 пациенти, приемащи мощни CYP3A инхибитори, които не са участвали в етапа на определяне на дозата. Влиянието на мощните CYP3A инхибитори и/или индуктори върху фармакокинетичните параметри на маравирук при педиатрични пациенти е сходно с това, наблюдавано при възрастни.

Групите в зависимост от BSA (m²) са модифицирани в групи в зависимост от теглото (kg), за да се олесни дозирането и да се редуцират грешките при дозиране (вж. точка 4.2). Използването на дози в зависимост от теглото (kg) при HIV-1-инфектирани педиатрични пациенти с предходно лечение води до експозиции на маравирук, сходни с тези, наблюдавани при възрастни с

предходно лечение, приемащи препоръчителните дози със съпътстващи лечения. Фармакокинетиката на маравирик при педиатрични пациенти под 2-годишна възраст не е установена (вж. точка 4.2).

Старческа възраст

При проведения популационен анализ на Фаза 1/2а и Фаза III проучвания (16-65 години) не е наблюдаван ефект от възрастта (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Проучване е сравнило фармакокинетиката на еднократна доза маравирик 300 mg при индивиди с тежко бъбречно увреждане ($CL_{Cr} < 30$ ml/min, $n = 6$) и в краен стадий на бъбречно заболяване със здрави доброволци ($n = 6$). Геометричната средна AUC_{inf} (CV %) за маравирик е била както следва: здрави доброволци (нормална бъбречна функция) 1 348,4 ng·h/ml (61 %); тежко бъбречно увреждане 4 367,7 ng·h/ml (52 %); краен стадий на бъбречно заболяване (дозирание след диализа) 2 677,4 ng·h/ml (40 %); и краен стадий на бъбречно заболяване (дозирание преди диализа) 2 805,5 ng·h/ml (45 %). C_{max} (CV %) е била 335,6 ng/ml (87 %) при здрави доброволци (нормална бъбречна функция); 801,2 ng/ml (56 %) при тежко бъбречно увреждане; 576,7 ng/ml (51 %) при краен стадий на бъбречно заболяване (дозирание след диализа) и 478,5 ng/ml (38 %) при краен стадий на бъбречно заболяване (дозирание преди диализа). Диализата е имала минимален ефект върху експозицията при индивиди с краен стадий на бъбречно заболяване. Експозициите, наблюдавани при индивиди с тежко бъбречно увреждане и краен стадий на бъбречно заболяване са в рамките на тези, наблюдавани при проучвания с еднократна доза маравирик 300 mg при здрави доброволци с нормална бъбречна функция. Затова не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, приемащи маравирик без мощен CYP3A4 инхибитор (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5).

В допълнение проучването е сравнило фармакокинетиката на многократна доза маравирик в комбинация със саквинавир/ритонавир 1 000/100 mg два пъти дневно (мощен CYP3A4 инхибитор) за 7 дни при индивиди с леко увреждане на бъбречната функция ($CL_{Cr} > 50$ и ≤ 80 ml/min, $n = 6$) и умерено бъбречно увреждане ($CL_{Cr} \geq 30$ и ≤ 50 ml/min, $n = 6$) спрямо здрави доброволци ($n = 6$). Индивиди са приемали 150 mg маравирик при различна честота на прилагане (здрави доброволци – на всеки 12 часа; леко бъбречно увреждане – на всеки 24 часа; умерено бъбречно увреждане – на всеки 48 часа). Средните концентрации (C_{avg}) на маравирик за 24 часа са били 445,1 ng/ml, 338,3 ng/ml и 223,7 ng/ml съответно за индивиди с нормална бъбречна функция, леко бъбречно увреждане и умерено бъбречно увреждане. C_{avg} на маравирик за 24-48 часа за индивиди с умерено бъбречно увреждане е била ниска (C_{avg} : 32,8 ng/ml). Затова честота на прилагане на период над 24 часа при индивиди с бъбречно увреждане може да доведе до неадекватни експозиции между 24-48 часа.

Необходимо е адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, получаващи маравирик с мощни CYP3A4 инхибитори (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5).

Чернодробно увреждане

Маравирик се метаболизира и елиминира главно чрез черния дроб. Проучване сравнява фармакокинетиката на еднократна доза маравирик 300 mg при пациенти с леко (Child-Pugh степен A, $n = 8$) и умерено (Child-Pugh степен B, $n = 8$) чернодробно увреждане и при здрави лица ($n = 8$). Средните геометрични съотношения за C_{max} и $AUC_{последно}$ са били съответно 11 % и 25 % по-високи при лица с леко чернодробно увреждане и 32 % и 46 % по-високи съответно при лица с умерено чернодробно увреждане в сравнение с лица с нормална чернодробна функция. Ефектите при умерено чернодробно увреждане може да са недооценени поради ограничените данни при пациенти с намаляващ метаболитен капацитет и по-висок бъбречен клирънс при тези лица. Ето защо резултатите трябва да се тълкуват с повишено внимание.

Фармакокинетиката на маравирик не е била проучена при лица с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

Раса

Не е наблюдавана значима разлика между лица от бялата, азиатската раса и чернокожи. Фармакокинетиката при други раси не е оценявана.

Пол

Не са наблюдавани значими разлики във фармакокинетиката.

Фармакогеномика

Фармакокинетиката на маравирик зависи от активността и нивото на експресия на CYP3A5, които могат да бъдат модулирани чрез генетична вариация. Установено е, че пациенти с функционален CYP3A5 (CYP3A5*1 алел) имат намалена експозиция на маравирик в сравнение с пациенти с нарушена CYP3A5 активност (напр. CYP3A5*3, CYP3A5*6, и CYP3A5*7). Алелната честота на CYP3A5 зависи от етническата принадлежност: по-голяма част от бялата раса (~90%) са слаби метаболити на субстратите на CYP3A5 (т.е. пациенти без копие на функционални CYP3A5 алели), докато при приблизително 40% от афро-американците и 70% от африканците от Субсахарска Африка са екстензивни метаболити (т.е. пациенти с две копия на функционални CYP3A5 алели).

При едно проучване фаза 1, проведено при здрави лица, чернокожи с генотип CYP3A5, обуславящ екстензивен метаболизъм на маравирик (2 CYP3A5*1 алела; n=12), имат с 37% и 26% по-ниска AUC при доза от 300 mg маравирик два пъти дневно в сравнение с чернокожи (n=11) и белокожи (n=12) с генотип CYP3A5, обуславящ слаб метаболизъм на маравирик (без CYP3A5*1 алел). Разликата в експозицията на маравирик между CYP3A5 екстензивни и слаби метаболити е намалена, когато маравирик се приема заедно със силен CYP3A инхибитор: екстензивните CYP3A5 метаболити (n=12) имат 17% по-ниска AUC в сравнение със слабите CYP3A5 метаболити (n=11) при доза от 150 mg маравирик веднъж дневно в присъствието на дарунавир/кобицистат (800/150 mg).

Всички лица в проучването фаза 1 достигат C_{avg} концентрации, което се свързва с почти максимална вирусологична ефективност на маравирик (75 ng/ml) в проучване фаза 3 при нелекувани възрастни пациенти (MERIT). Следователно, независимо от разликите в разпространението на CYP3A5 генотипа по раса, ефектът на CYP3A5 генотипа върху експозицията на маравирик не се смята за клинично значим и не е необходимо коригиране на дозата на маравирик спрямо CYP3A5 генотипа, расата или етническата принадлежност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Първичната фармакологична активност (афинитет към CCR5 рецептора) е била пълна при маймуни (100 % рецепторна заетост) и ограничена при мишка, плъх, заек и куче. При мишки и хора, които нямат CCR5 рецептори поради генетича делеция, не са съобщавани значими нежелани последици.

In vitro и *in vivo* проучвания са показали, че маравирик има потенциал да удължи QTc интервала при супратерапевтични дози без доказателства за аритмия.

Проучвания за токсичност при многократно прилагане при плъхове са определили черния дроб като основен таргетен орган за токсичност (повишение на трансаминазите, хиперплазия на жлъчния канал и некроза).

Канцерогенният потенциал на маравирок е оценен в 6-месечно проучване при трансгенни мишки и 24-месечно проучване при плъхове. При мишки не се съобщава статистически значимо повишаване на честотата на появата на тумори при системни експозиции, от 7 до 39 пъти по-високи от експозицията при хора (измерени чрез AUC 0-24 часа за несвързан маравирок) при доза от 300 mg два пъти дневно. При плъхове прилагането на маравирок е причинило тиреоидни аденоми, свързани с адаптивни промени в черния дроб, при системна експозиция 21 пъти над очакваната експозиция при хора. Счита се, че тези находки са с ниска значимост при хора. В допълнение, холангиокарцином (2/60 мъжки индивиди при 900 mg/kg) и холангиом (1/60 женски индивиди при 500 mg/kg) са съобщени при проучване при плъхове при системна експозиция най-малко 15 пъти по-висока от очакваната експозиция при хора.

Маравирок не е мутагенен или генотоксичен при *in vitro* и *in vivo* серия от тестове, включително обратна мутация при бактерии, хромозомни аберации в човешки лимфоцити и костно-мозъчни микроядра от мишка.

Маравирок не нарушава чифтосването или фертилитета на мъжки или женски плъхове, а също не повлиява спермата на третирани мъжки плъхове в дози до 1 000 mg/kg. Експозицията при тази доза е съответствала на 39 пъти изчислената клинична AUC за свободен маравирок при доза 300 mg два пъти дневно.

Проучвания върху ембрио-феталното развитие са проведени върху плъхове и зайци при дози до 39 и 34 пъти изчислената клинична AUC за свободен маравирок при доза 300 mg два пъти дневно. При зайци 7 фетуса са имали външни отклонения при токсични дози за майката и 1 фетус при средната доза от 75 mg/kg.

Прочувания за пре- и постнаталното развитие са проведени при плъхове при дози до 27 пъти изчислената клинична AUC за свободен маравирок при доза 300 mg два пъти дневно. Забелязва се леко увеличение на двигателната активност при мъжките животни на висока доза, както след отбиването им, така и като зрели, докато при женските не са наблюдавани ефекти. Другите показатели на развитие при тези потомства, включително фертилитет и репродуктивна способност, не са били повлияни от прилагане на маравирок на майката.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лимонена киселина (безводна)
Натриев цитрат дихидрат
Сукралоза
Натриев бензоат (E211)
Аромат на ягода
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

След първо отваряне: 60 дни

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C. Да се изхвърли 60 дни след първото отваряне. Датата, след която пероралният разтвор не трябва да се използва, трябва да се напише на предвиденото за това място върху картонената опаковка. Датата трябва да се напише веднага след отварянето на бутилката за първи път.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE), съдържаща 230 ml разтвор на маравирок 20 mg/ml, със защитена от деца запушалка. В опаковката са включени също адаптор от полиетилен с ниска плътност или от термопластичен еластомер, който се поставя чрез натиск в бутилката, и апликатор за перорални форми с обем 10 ml, съставен от полипропиленово тяло (градуирано в ml) и полиетиленово бутало.

Апликаторът за перорални форми е осигурен за точно измерване на предписаната доза перорален разтвор.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/418/013

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 септември 2007 г.

Дата на последно подновяване: 20 юли 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Таблетки

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Германия

Перорален разтвор

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B 1930 Zaventem
Белгия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия за бутилка, съдържаща 25 mg маравирок филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CELSENTRI 25 mg филмирани таблетки
маравирок

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg маравирок.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа соев лецитин: за допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

120 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ-ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/418/011

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден № {номер}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

celsentri 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Етикет на бутилката - 25 mg филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CELSENTRI 25 mg филмирани таблетки
маравинок

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg маравинок.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа соев лецитин; за допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

120 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ-ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/418/011

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден № {номер}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия за бутилка, съдържаща 75 mg маравирук филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CELSENTRI 75 mg филмирани таблетки
маравирук

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg маравирук.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа соев лецитин: за допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

120 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ-ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/418/012

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден № {номер}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

celsentri 75 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Етикет на бутилката - 75 mg филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CELSENTRI 75 mg филмирани таблетки
маравинок

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg маравинок.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа соев лецитин; за допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

120 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ-ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/418/012

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден № {номер}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия за бутилка, съдържаща 150 mg маравирук филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CELSENTRI 150 mg филмирани таблетки
маравирук

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg маравирук.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа соев лецитин: за допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ-ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/418/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден № {номер}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

celsentri 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Етикет на бутилката – 150 mg филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CELSENTRI 150 mg филмирани таблетки
маравинок

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg маравинок.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа соев лецитин; за допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ-ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/418/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден № {номер}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

celsentri 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия за бутилка, съдържаща 300 mg маравирук филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CELSENTRI 300 mg филмирани таблетки
маравирук

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg маравирук.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа соев лецитин: за допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ-ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/418/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден № {номер}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

celsentri 300 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Етикет на бутилката – 300 mg филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CELSENTRI 300 mg филмирани таблетки
маравинок

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg маравинок.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа соев лецитин; за допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ-ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/418/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден № {номер}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

celsentri 300 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия за блистер, съдържащ 150 mg маравирок филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CELSENTRI 150 mg филмирани таблетки
маравирок

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg маравирок.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа соев лецитин: за допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ-ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден № {номер}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

celsentri 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия за блистер, съдържащ 300 mg мававинок филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CELSENTRI 300 mg филмирани таблетки
мававинок

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg мававинок.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа соев лецитин: за допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ-ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден № {номер}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

celsentri 300 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Етикет на външната обвивка на груповая опаковка от 180 (2 опаковки по 90 филмирани таблетки), обвита с прозрачно фолио – включително Blue Box – 150 mg филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CELSENTRI 150 mg филмирани таблетки
маравирик

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg маравирик.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа соев лецитин: за допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Груповая опаковка: 180 (2 опаковки по 90) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ-ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/418/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден № {номер}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

celsentri 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Етикет на външната обвивка на груповая опаковка от 180 (2 опаковки по 90 филмирани таблетки), обвита с прозрачно фолио – включително Blue Box – 300 mg филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CELSENTRI 300 mg филмирани таблетки
маравирик

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg маравирик.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа соев лецитин: за допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Груповая опаковка: 180 (2 опаковки по 90) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ-ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/418/010

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден № {номер}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

celsentri 300 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

2 картонени опаковки за блистери, съдържащи 150 mg маравирук филмирани таблетки – без Blue Box

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CELSENTRI 150 mg филмирани таблетки
маравирук

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg маравирук.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа соев лецитин: за допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

90 филмирани таблетки. Компонент на групова опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ-ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/418/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден № {номер}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

celsentri 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

2 картонени опаковки за блистери, съдържащи 300 mg маравирук филмирани таблетки – без Blue Box

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CELSENTRI 300 mg филмирани таблетки
маравирук

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg маравирук.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа соев лецитин: за допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

90 филмирани таблетки. Компонент на групова опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ-ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/418/010

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден № {номер}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

celsentri 300 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистерна лента от 10 таблетки от 150 mg маравирик филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CELSENTRI 150 mg филмирани таблетки
маравирик

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare (лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP {ММ-ГГГГ}

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot {номер}

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистерна лента от 10 таблетки от 300 mg маравирук филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CELSENTRI 300 mg филмирани таблетки
маравирук

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare (лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP {ММ-ГГГГ}

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot {номер}

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия за бутилка, съдържаща 20 mg/ml маравирок перорален разтвор

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CESENTRI 20 mg/ml перорален разтвор
маравирок

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml перорален разтвор съдържа 20 mg маравирок.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа натриев бензоат (E211): за допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Съдържание на бутилката:

230 ml перорален разтвор

Опаковката съдържа апликатор за перорални форми и адаптор за бутилка.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ/ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

Да се изхвърли 60 дни след първото отваряне

Използвайте до:

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/418/013

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден № {номер}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

celsentri 20 mg/ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Етикет на бутилката - маравирок 20 mg/ml перорален разтвор

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CESENTRI 20 mg/ml перорален разтвор
маравирок

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml перорален разтвор съдържа 20 mg маравирок.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа натриев бензоат (E211): за допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Съдържание на бутилката:
230 ml перорален разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до: {ММ/ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.
Да се изхвърли 60 дни след първото отваряне
Използвайте до:

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/418/013

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден № {номер}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

CESENTRI 25 mg филмирани таблетки
CESENTRI 75 mg филмирани таблетки
CESENTRI 150 mg филмирани таблетки
CESENTRI 300 mg филмирани таблетки
маравирок (maraviroc)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява CESENTRI и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете CESENTRI
3. Как да приемате CESENTRI
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате CESENTRI
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява CESENTRI и за какво се използва

CESENTRI съдържа лекарство, наречено маравирок. Маравирок принадлежи към група лекарства, наречени *CCR5 антагонисти*. CESENTRI действа, като блокира рецептор, наречен CCR5, който ХИВ използва, за да навлезе и зарази кръвните клетки.

CESENTRI се използва за лечение на човешки имунодефицитен вирус тип 1 (ХИВ-1) при възрастни, юноши и деца на и над 2-годишна възраст и с телесно тегло най-малко 10 kg.

CESENTRI трябва да се приема в комбинация с други лекарства, които също се използват за лечение на ХИВ инфекция. Всички тези лекарства се наричат *лекарства против ХИВ* или *антиретровирусни лекарства*.

CESENTRI, като част от комбинирана терапия, намалява количеството на вируса във Вашия организъм и го поддържа на ниско ниво. Това помага на организма да повиши броя на CD4 клетките в кръвта. CD4 клетките са вид бели кръвни клетки, които са важни за подпомагане на организма в борбата с инфекцията.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете CESENTRI

Не приемайте CESENTRI

- ако Вие (или Вашето дете, ако то се лекува) сте **алергични** към маравирок или към фъстъци, или соя, или към някоя от останалите съставки на CESENTRI (*изброени в точка 6*).

➔ **Консултирайте се с Вашия лекар, ако мислите, че това се отнася за Вас или Вашето дете.**

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете CELSENTRI.

Вашият лекар трябва да вземе кръвни проби, за да провери дали CELSENTRI е подходящо лечение за Вас (или Вашето дете, ако то се лекува).

Някои хора, приемащи CELSENTRI развиват сериозни алергични реакции или кожни реакции (вижте също „Сериозни нежелани реакции“ в точка 4).

Преди приемането на това лекарство се убедете, че Вашият лекар знае, ако Вие (или Вашето дете) имате или в миналото сте имали някое от изброените по-долу:

- **чернодробни** проблеми, включително хроничен **хепатит В** или **С**. Само ограничен брой пациенти с чернодробни проблеми са приемали CELSENTRI. Може да е необходимо внимателно наблюдение на функцията на черния Ви дроб. (Вижте също „Чернодробни проблеми“ в точка 4).
 - **ниско кръвно налягане**, включително замайване при бързо изправяне или сядане от легнало положение, или ако приемате някакво лекарство за понижаване на кръвното налягане. Това се дължи на рязко спадане на кръвното налягане и ако се случи, легнете, докато Вие (или Вашето дете) се почувствате по-добре. Когато ставате, правете това възможно най-бавно.
 - **туберкулоза (ТВ)** или сериозни **гъбични инфекции**. CELSENTRI може потенциално да повиши Вашия риск от развитие на инфекции.
 - проблеми с **бъбреците**. Това е **особено важно**, ако приемате също и някои други лекарства (вижте „Други лекарства и CELSENTRI“ по-надолу в точка 2).
 - **проблеми със сърцето или кръвоносните съдове**. Само ограничен брой пациенти със сериозни проблеми със сърцето или кръвоносните съдове са приемали CELSENTRI.
- ➔ **Уведомете Вашия лекар** преди да започнете лечение, ако мислите, че нещо от изброеното се отнася за Вас (или Вашето дете).

Състояния, за които трябва да следите

Някои хора, приемащи лекарства за ХИВ инфекция, развиват други състояния, които могат да бъдат сериозни. Това включва:

- симптоми на инфекции и възпаление
- ставна болка, скованост и проблеми с костите

Необходимо е да знаете за важни признаци и симптоми, за които да следите, докато приемате CELSENTRI.

➔ **Прочетете информацията „Други възможни нежелани реакции на комбинираната терапия за ХИВ“ в точка 4 на тази листовка.**

Пациенти в старческа възраст

CELSENTRI е приеман само от ограничен брой хора на възраст на и над 65 години. Ако сте в тази възрастова група, обсъдете с Вашия лекар дали може да приемате CELSENTRI.

Деца

Употребата на CELSENTRI не е проучена при деца на възраст под 2 години или с телесно тегло под 10 kg. Затова CELSENTRI не се препоръчва при деца на възраст под 2 години или с телесно тегло под 10 kg.

Други лекарства и CELSENTRI

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако Вие (или Вашето дете) приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете някакви други лекарства.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако Вие (или Вашето дете) започнете да приемате ново лекарство, докато приемате CELSENTRI.

Лекарства, съдържащи **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*) е много вероятно да пречат на правилното действие на CELSENTRI. **Не трябва да приемате такива лекарства, докато приемате CELSENTRI.**

Някои лекарства могат да променят количеството на CELSENTRI в организма, когато се приемат по едно и също време със CELSENTRI. Това включва:

- други лекарства за лечение на **ХИВ** инфекция или инфекция с **хепатит С** (напр. атазанавир, кобицистат, дарунавир, ефавиренц, етравирин, фозампренавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, боцепревир, телапревир)
- **антибиотици** (кларитромицин, телитромицин, рифампицин, рифабутин)
- **противогъбични** лекарства (кетоназол, итраконазол, флуконазол)
- **антиконвулсанти** (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал).

➔ **Информирайте Вашия лекар**, ако Вие (или Вашето дете) приемате някое от тези лекарства. Това ще позволи на Вашия лекар да предпише правилната доза CELSENTRI.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, забременеете или планирате бременност:

➔ **Обсъдете с Вашия лекар** рисковете и ползите от приема на CELSENTRI.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Не е известно дали съставките на CELSENTRI могат също да преминат в кърмата. Ако кърмите или смятате да кърмите, **трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

Шофиране и работа с машини

CELSENTRI може да предизвика замайване.

➔ **Не шофирайте, не карайте колело и не работете с инструменти или машини**, освен ако сте сигурни, че не сте засегнати.

CELSENTRI съдържа соев лецитин и натрий.

Ако сте алергични към фъстъци или соя, не използвайте този лекарствен продукт.

CELSENTRI съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате CELSENTRI

Винаги приемайте или давайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар ще Ви посъветва дали е по-добре да приемате CELSENTRI перорален разтвор, ако Вие (или Вашето дете) не можете да поглъщате таблетки.

Каква доза да приемате

Възрастни

Препоръчителната доза CELSENTRI е 150 mg, 300 mg или 600 mg два пъти дневно, в зависимост от другите лекарства, които приемате едновременно. Винаги вземайте дозата, препоръчана от Вашия лекар.

Хора с бъбречни проблеми

Ако имате проблем с бъбреците, Вашият лекар може да промени дозата.

➔ **Обърнете се към Вашия лекар, ако това се отнася за Вас.**

Юноши и деца от 2-годишна възраст и с телесно тегло най-малко 10 kg

Вашият лекар ще прецени правилната доза CELSENTRI в зависимост от теглото и от другите лекарства, приемани едновременно.

CELSENTRI може да се приема със или без храна. CELSENTRI трябва винаги да се приема през устата.

CELSENTRI трябва да се приема в комбинация с други лекарства за лечение на ХИВ. Направете справка в Листовките на тези други лекарства за упътване как да ги приемате.

Ако сте приели или сте дали повече от необходимата доза CELSENTRI

Ако по невнимание сте приели или сте дали прекалено много CELSENTRI:

➔ **Веднага се свържете с Вашия лекар или най-близката болница.**

Ако сте пропуснали да приемете или да дадете CELSENTRI

Ако Вие (или Вашето дете) сте пропуснали доза CELSENTRI, приемете или дайте пропуснатата доза, колкото се може по-бързо, и след това продължете със следващата доза в определеното за нея време.

Ако времето за следващата доза приближава, не приемайте и не давайте пропуснатата доза. Изчакайте за следващата доза в определеното за нея време.

Не вземайте и не давайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако Вие или Вашето дете сте спрели приема на CELSENTRI

Продължавайте да приемате CELSENTRI, докато Вашият лекар не Ви каже да спрете.

Приемът на Вашите лекарства по точното време всеки ден е важно, тъй като по този начин ХИВ инфекцията във Вашия организъм няма да се задълбочи. По тази причина, освен ако Вашият лекар не Ви каже (или на Вашето дете) да спрете лечението, е важно да спазвате точния прием на CELSENTRI, както е описано по-горе.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Кажете на Вашия лекар, ако забележите нещо необичайно относно Вашето здраве или здравето на Вашето дете.

Сериозни нежелани реакции – незабавно потърсете лекарска помощ

Сериозни алергични или кожни реакции

Някои хора, приемащи CELSENTRI развиват тежки и животозастрашаващи кожни реакции и алергични реакции. Те са редки и може да засегнат до 1 на 1 000 пациенти, приемащи CELSENTRI.

Ако получите някой от следните симптоми, докато приемате CELSENTRI:

- подуване на лицето, устните или езика
- затруднено дишане
- обширен кожен обрив
- треска (висока температура)
- мехури и лющеща се кожа, особено около устата, носа, очите и половите органи.

➔ **Незабавно потърсете лекарска помощ, ако получите тези симптоми. Спрете приема на CELSENTRI.**

Чернодробни проблеми

Те са редки и може да засегнат до 1 на 1 000 пациенти, приемащи CELSENTRI.

Признаците включват:

- загуба на апетит
- гадене или повръщане
- пожълтяване на кожата или очите
- кожен обрив или сърбеж
- чувство на тежка умора
- болка или чувствителност в стомаха
- потъмняване на урината
- сънливост и обърканост
- треска (висока температура).

➔ **Незабавно се свържете с лекар, ако получите тези симптоми. Спрете приема на CELSENTRI.**

Други нежелани реакции

Чести нежелани реакции

Те може да засегнат **1 до 10 на 100 пациенти:**

- диария, гадене, болка в стомаха, газове (*флатуленция*)
- загуба на апетит
- главоболие, проблеми със съня, депресия
- обрив (*вижте също „Сериозни алергични или кожни реакции“ по-нагоре в точка 4*)
- чувство на слабост или липса на енергия, анемия (*вижда се в резултатите от кръвни изследвания*)
- повишени нива на чернодробни ензими (*вижда се в резултатите от кръвни изследвания*), които могат да бъдат признак на чернодробни проблеми (*вижте също „Чернодробни проблеми“ по-нагоре в точка 4*).

Нечести нежелани реакции

Те може да засегнат **до 1 на 100 пациенти:**

- белодробна инфекция
- гъбична инфекция на хранопровода (*езофагус*)
- припадъци (*гърчове*)
- виене на свят, прилошаване или замайване при изправяне
- бъбречна недостатъчност, белтък в урината
- повишаване на вещество, известно като СРК (*вижда се в резултатите от кръвни изследвания*), което е признак за възпаление или увреждане на мускулите.

Редки нежелани реакции

Те може да засегнат до 1 на 1 000 пациенти:

- болка в гърдите (причинена от намален приток на кръв към сърцето)
- намаление на размерите на мускулите
- някои видове рак, например рак на хранопровода (*езофагус*) и рак на жлъчните пътища
- понижаване на броя на кръвните клетки (вижда се в резултатите от кръвни изследвания)

Други възможни нежелани реакции на комбинираната терапия за ХИВ

Хората, приемащи комбинирана терапия за ХИВ, може да получат други нежелани реакции.

Симптоми на инфекция и възпаление

Хората с напреднала ХИВ инфекция (СПИН) имат слаба имунна система и при тях вероятността за развитие на сериозни инфекции (*опортюнистични инфекции*) е по-голяма. При започване на лечение, имунната система става по-силна и организмът започва да се бори с инфекциите.

Симптоми на инфекция и възпаление могат да се развият, вследствие на:

- стари скрити инфекции, които се развиват отново, тъй като организмът се бори с тях
- атакуване на здрави тъкани на тялото от имунната система (*автоимунни нарушения*).

Симптомите на **автоимунни нарушения** може да се развият много месеци след започване на приема на лекарство за лечение на ХИВ инфекцията. Симптомите могат да включват:

- мускулна слабост
- слабост, започваща в ръцете и краката и разпространяваща се по цялото тяло
- сърцебиене (палпитации) или тремор
- хиперактивност (прекомерно безпокойство и движение).

Ако получите някакви симптоми на инфекция или ако забележите някой от симптомите, изброени по-горе:

➔ **Незабавно уведомете Вашия лекар.** Не приемайте други лекарства за инфекцията, без Вашият лекар да Ви е посъветвал за това.

Ставна болка, скованост и проблеми с костите

При някои хора на комбинирана терапия за ХИВ се развива състояние, наречено *остеонекроза*. При това състояние част от костната тъкан умира поради намаляване на кръвоснабдяването на костта.

Не е известно колко често срещано е това състояние. Вероятността да го развиете е по-голяма:

- ако сте били на комбинирана терапия за продължителен период от време
- ако приемате също противовъзпалителни лекарства, наречени кортикостероиди
- ако консумирате алкохол
- ако имунната Ви система е много слаба
- ако сте с наднормено тегло.

Признаци на остеонекроза са:

- скованост на ставите
- болка (особено в бедрата, коляното или рамото)
- затруднено движение.

Ако забележите някой от тези симптоми:

➔ **Уведомете Вашия лекар.**

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате CELSENTRI

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте CELSENTRI след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, блистера или етикета на бутилката. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа CELSENTRI

- Активното вещество е маравирок. Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg, 75 mg, 150 mg или 300 mg маравирок.
- Другите съставки са:

Ядро на таблетката: микрокристална целулоза, безводен калциев хидрогенфосфат, натриев нишестен гликолат, магнезиев стеарат

Филмово покритие: поли(винилов алкохол), титанов диоксид (E171), макрогол 3350, талк, соев лецитин, индигокармин алуминиев лак (E132).

Как изглежда CELSENTRI и какво съдържа опаковката

CELSENTRI филмирани таблетки са оцветени в синьо с надпис „MVC 25“, „MVC 75“, „MVC 150“ или „MVC 300“.

CELSENTRI 25 mg и 75 mg филмирани таблетки се доставят в бутилки по 120 таблетки. CELSENTRI 150 mg и 300 mg филмирани таблетки се доставят в бутилки по 60 таблетки или в блистери в опаковки по 30, 60, 90 филмирани таблетки и групови опаковки, съдържащи 180 (2 опаковки по 90) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара във всички държави.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Mooswaldallee 1, 79108 Freiburg Im Breisgau, Германия.

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: +370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: +359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: +36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: +356 80065004

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiv.med.info@viivhealthcare.com

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)33 2081199

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: +372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: +34 900 923 501
es-ci@viivhealthcare.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

France

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

Portugal

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

România

ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Ireland

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

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: +357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: +371 80205045

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: +421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM/TTTT}

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Листовка: информация за потребителя

CESENTRI 20 mg/ml перорален разтвор маравирук (maraviroc)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява CESENTRI и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете CESENTRI
3. Как да приемате CESENTRI
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате CESENTRI
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява CESENTRI и за какво се използва

CESENTRI съдържа лекарство, наречено маравирук. Маравирук принадлежи към група лекарства, наречени CCR5 антагонисти. CESENTRI действа, като блокира рецептор, наречен CCR5, който ХИВ използва, за да навлезе и зарази кръвните клетки.

CESENTRI се използва за лечение на човешки имунодефицитен вирус тип 1 (ХИВ-1) при възрастни, юноши и деца на и над 2-годишна възраст и с телесно тегло най-малко 10 kg.

CESENTRI трябва да се приема в комбинация с други лекарства, които също се използват за лечение на ХИВ инфекция. Всички тези лекарства се наричат *лекарства против ХИВ или антиретровирусни лекарства*.

CESENTRI, като част от комбинирана терапия, намалява количеството на вируса във Вашия организъм и го поддържа на ниско ниво. Това помага на организма да повиши броя на CD4 клетките в кръвта. CD4 клетките са вид бели кръвни клетки, които са важни за подпомагане на организма в борбата с инфекцията.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете CESENTRI

Не приемайте CESENTRI

- ако Вие (или Вашето дете, ако то се лекува) сте **алергични** към маравирук или към някоя от останалите съставки на CESENTRI (*изброени в точка 6*).

➔ **Консултирайте се с Вашия лекар, ако мислите, че това се отнася за Вас или Вашето дете.**

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете CELSENTRI.

Вашият лекар трябва да вземе кръвни проби, за да провери дали CELSENTRI е подходящо лечение за Вас (или Вашето дете, ако то се лекува).

Някои хора, приемащи CELSENTRI развиват сериозни алергични реакции или кожни реакции (вижте също „Сериозни нежелани реакции“ в точка 4).

Преди приемането на това лекарство се убедете, че Вашият лекар знае, ако Вие (или Вашето дете) имате или в миналото сте имали някое от изброените по-долу:

- **чернодробни** проблеми, включително хроничен **хепатит В** или **С**. Само ограничен брой пациенти с чернодробни проблеми са приемали CELSENTRI. Може да е необходимо внимателно наблюдение на функцията на черния Ви дроб. (Вижте също „Чернодробни проблеми“ в точка 4).
 - **ниско кръвно налягане**, включително замайване при бързо изправяне или сядане от легнало положение, или ако приемате някакво лекарство за понижаване на кръвното налягане. Това се дължи на рязко спадане на кръвното налягане и ако се случи, легнете, докато Вие (или Вашето дете) се почувствате по-добре. Когато ставате, правете това възможно най-бавно.
 - **туберкулоза (ТВ)** или сериозни **гъбични инфекции**. CELSENTRI може потенциално да повиши Вашия риск от развитие на инфекции.
 - проблеми с **бъбреците**. Това е особено важно, ако приемате също и някои други лекарства (вижте „Други лекарства и CELSENTRI“ по-надолу в точка 2).
 - **проблеми със сърцето или кръвоносните съдове**. Само ограничен брой пациенти със сериозни проблеми със сърцето или кръвоносните съдове са приемали CELSENTRI.
- ➔ **Уведомете Вашия лекар** преди да започнете лечение, ако мислите, че нещо от изброеното се отнася за Вас (или Вашето дете).

Състояния, за които трябва да следите

Някои хора, приемащи лекарства за ХИВ инфекция, развиват други състояния, които могат да бъдат сериозни. Това включва:

- симптоми на инфекции и възпаление
- ставна болка, скованост и проблеми с костите.

Необходимо е да знаете за важни признаци и симптоми, за които да следите, докато приемате CELSENTRI.

➔ **Прочетете информацията „Други възможни нежелани реакции на комбинираната терапия за ХИВ“ в точка 4 на тази листовка.**

Пациенти в старческа възраст

CELSENTRI е приеман само от ограничен брой хора на възраст на и над 65 години. Ако сте в тази възрастова група, обсъдете с Вашия лекар дали може да приемате CELSENTRI.

Деца

Употребата на CELSENTRI не е проучена при деца на възраст под 2 години или с телесно тегло под 10 kg. Затова CELSENTRI не се препоръчва при деца на възраст под 2 години или с телесно тегло под 10 kg.

Други лекарства и CELSENTRI

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако Вие (или Вашето дете) приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате някакви други лекарства.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако Вие (или Вашето дете) започнете да приемате ново лекарство, докато приемате CELSENTRI.

Лекарства, съдържащи **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*) е много вероятно да пречат на правилното действие на CELSENTRI. **Не трябва да приемате такива лекарства, докато приемате CELSENTRI.**

Някои лекарства могат да променят количеството на CELSENTRI в организма, когато се приемат по едно и също време със CELSENTRI. Това включва:

- други лекарства за лечение на **ХИВ** инфекция или инфекция с **хепатит С** (напр. атазанавир, кобицистат, дарунавир, ефавиренц, етравирин, фозампренавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, боцепревир, талапревир)
- **антибиотици** (кларитромицин, телитромицин, рифампицин, рифабутин)
- **противогъбични** лекарства (кетоназол, итраконазол, флуконазол)
- **антиконвулсанти** (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал).

➔ **Информирайте Вашия лекар, ако Вие (или Вашето дете) приемате някое от тези лекарства.** Това ще позволи на Вашия лекар да предпише правилната доза CELSENTRI.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, забременеете или планирате бременност:

➔ **Обсъдете с Вашия лекар** рисковете и ползите от приема на CELSENTRI.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са ХИВ-положителни, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Не е известно дали съставките на CELSENTRI могат също да преминат в кърмата. Ако кърмите или смятате да кърмите, **трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

Шофиране и работа с машини

CELSENTRI може да предизвика замайване.

➔ **Не шофирайте, не карайте колело и не работете с инструменти или машини, освен ако сте сигурни, че не сте засегнати.**

CELSENTRI съдържа натриев бензоат и натрий.

CELSENTRI съдържа 1 mg натриев бензоат (E211) във всеки милилитър.

CELSENTRI съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на милилитър, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате CELSENTRI

Винаги приемайте или давайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар ще Ви посъветва дали е по-добре да приемате CELSENTRI перорален разтвор, ако Вие (или Вашето дете) не можете да поглъщате таблетки.

Каква доза да приемате

Възрастни

Препоръчителната доза CELSENTRI е или **150 mg (7,5 ml)**, или **300 mg (15 ml)**, или **600 mg (30 ml)** два пъти дневно, в зависимост от другите лекарства, които приемате едновременно. Винаги вземайте дозата, препоръчана от Вашия лекар.

Хора с бъбречни проблеми

Ако имате проблем с бъбреците, Вашият лекар може да промени дозата.

➔ **Обърнете се към Вашия лекар, ако това се отнася за Вас.**

Юноши и деца от 2-годишна възраст и с телесно тегло най-малко 10 kg

Вашият лекар ще прецени правилната доза CELSENTRI в зависимост от теглото и от другите лекарства, приемани едновременно.

Вижте схемата и указанията в края на тази точка за това как да измерите и да приемете (или да дадете) доза от лекарството.

CELSENTRI може да се приема със или без храна. CELSENTRI трябва винаги да се приема през устата.

CELSENTRI трябва да се приема в комбинация с други лекарства за лечение на ХИВ. Направете справка в Листовките на тези други лекарства за упътване как да ги приемате.

Ако сте приели или сте дали повече от необходимата доза CELSENTRI

Ако по невнимание сте приели или сте дали прекалено много CELSENTRI:

➔ **Веднага се свържете с Вашия лекар или най-близката болница.**

Ако сте пропуснали да приемете или да дадете CELSENTRI

Ако Вие (или Вашето дете) сте пропуснали доза CELSENTRI, приемете или дайте пропуснатата доза, колкото се може по-бързо, и след това продължете със следващата доза в определеното за нея време.

Ако времето за следващата доза приближава, не приемайте и не давайте пропуснатата доза. Изчакайте за следващата доза в определеното за нея време.

Не вземайте и не давайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

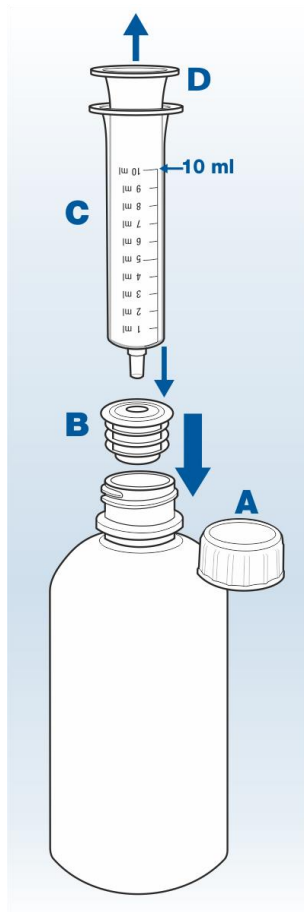
Ако Вие или Вашето дете сте спрели приема на CELSENTRI

Продължавайте да приемате CELSENTRI, докато Вашият лекар не Ви каже да спрете.

Приемът на Вашите лекарства по точното време всеки ден е важно, тъй като по този начин ХИВ инфекцията във Вашия организъм няма да се задълбочи. По тази причина, освен ако Вашият лекар не Ви каже (или на Вашето дете) да спрете лечението, е важно да спазвате точния прием на CELSENTRI, както е описано по-горе.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Как да измерите дозата и да приемете лекарството



За да измерите точно дозата, използвайте апликатора за перорални форми, наличен в опаковката.

1. **Свалете капачката на бутилката (A)** и я запазете.
2. Дръжте бутилката здраво. **Поставете пластмасовия адаптор (B)** в гърлото на бутилката, така че да влезе изцяло.
3. **Поставете апликатора (C)** плътно в адаптора.
4. Обърнете бутилката с дъното нагоре.
5. **Издърпайте буталото на апликатора (D)**, докато апликаторът се напълни с първата част от пълната доза.
6. Обърнете бутилката в нормално изправено положение. **Извадете апликатора** от адаптора.
7. **Поставете апликатора в устата си (или в устата на Вашето дете)** с върха, насочен към вътрешността на бузата. **Натиснете бавно буталото на апликатора**, за да осигурите време за преглъщане. **Не натискайте много силно и не впръсквайте течността към задната част на гърлото**, защото това може да доведе до задавяне.
8. **Повторете стъпки 3 до 7** по същия начин до приемане на цялата доза. Например, ако дозата е 15 ml, Ви е необходим един апликатор и половина за цялата доза лекарство.
9. **Свалете и измийте** добре апликатора с чиста вода след като приключите с използването му. Оставете го да изсъхне напълно, преди да го използвате отново.
10. **Затворете бутилката плътно** с капачката, като оставите адаптора на място.

Изхвърлете неупотребяваното количество перорален разтвор 60 дни след първото отваряне на бутилката.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Кажете на Вашия лекар, ако забележите нещо необичайно относно Вашето здраве или здравето на Вашето дете.

Сериозни нежелани реакции – незабавно потърсете лекарска помощ

Сериозни алергични или кожни реакции

Някои хора, приемащи CELSENTRI развиват тежки и животозастрашаващи кожни реакции и алергични реакции. Те са редки и може да засегнат до 1 на 1 000 пациенти, приемащи CELSENTRI.

Ако получите някой от следните симптоми, докато приемате CELSENTRI:

- подуване на лицето, устните или езика
 - затруднено дишане
 - обширен кожен обрив
 - треска (висока температура)
 - мехури и лющеща се кожа, особено около устата, носа, очите и половите органи.
- ➔ **Незабавно потърсете лекарска помощ, ако получите тези симптоми. Спрете приема на CELSENTRI.**

Чернодробни проблеми

Те са редки и може да засегнат до 1 на 1 000 пациенти, приемащи CELSENTRI.

Признаците включват:

- загуба на апетит
- гадене или повръщане
- пожълтяване на кожата или очите
- кожен обрив или сърбеж
- чувство на тежка умора
- болка или чувствителност в стомаха
- потъмняване на урината
- сънливост и обърканост
- треска (висока температура).

➔ **Незабавно се свържете с лекар, ако получите тези симптоми. Спрете приема на CELSENTRI.**

Други нежелани реакции

Чести нежелани реакции

Те може да засегнат **1 до 10 на 100 пациенти:**

- диария, гадене, болка в стомаха, газове (*флатуленция*)
- загуба на апетит
- главоболие, проблеми със съня, депресия
- обрив (*вижте също „Сериозни алергични или кожни реакции“ по-нагоре в точка 4*)
- чувство на слабост или липса на енергия, анемия (*вижда се в резултатите от кръвни изследвания*)
- повишени нива на чернодробни ензими (*вижда се в резултатите от кръвни изследвания*), които могат да бъдат признак на чернодробни проблеми (*вижте също „Чернодробни проблеми“ по-нагоре в точка 4*).

Нечести нежелани реакции

Те може да засегнат **до 1 на 100 пациенти:**

- белодробна инфекция
- гъбична инфекция на хранопровода (*езофагус*)
- припадъци (*гърчове*)
- виене на свят, прилошаване или замайване при изправяне

- бъбречна недостатъчност, белтък в урината
- повишаване на вещество, известно като СРК (вижда се в резултатите от кръвни изследвания), което е признак за възпаление или увреждане на мускулите.

Редки нежелани реакции

Те може да засегнат до 1 на 1 000 пациенти:

- болка в гърдите (причинена от намален приток на кръв към сърцето)
- намаление на размерите на мускулите
- някои видове рак, например рак на хранопровода (*езофагус*) и рак на жлъчните пътища
- понижаване на броя на кръвните клетки (вижда се в резултатите от кръвни изследвания)

Други възможни нежелани реакции на комбинираната терапия за ХИВ

Хората, приемащи комбинирана терапия за ХИВ, може да получат други нежелани реакции.

Симптоми на инфекция и възпаление

Хората с напреднала ХИВ инфекция (СПИН) имат слаба имунна система и при тях вероятността за развитие на сериозни инфекции (*опортюнистични инфекции*) е по-голяма. При започване на лечение, имунната система става по-силна и организмът започва да се бори с инфекциите.

Симптоми на инфекция и възпаление могат да се развият, вследствие на:

- стари скрити инфекции, които се развиват отново, тъй като организмът се бори с тях
- атакуване на здрави тъкани на тялото от имунната система (*автоимунни нарушения*).

Симптомите на автоимунни нарушения може да се развият много месеци след започване на приема на лекарство за лечение на ХИВ инфекцията. Симптомите могат да включват:

- мускулна слабост
- слабост, започваща в ръцете и краката и разпространяваща се по цялото тяло
- сърцебиене (палпитации) или тремор
- хиперактивност (прекомерно безпокойство и движение).

Ако получите някакви симптоми на инфекция или ако забележите някой от симптомите, изброени по-горе:

➔ **Незабавно уведомете Вашия лекар.** Не приемайте други лекарства за инфекцията, без Вашият лекар да Ви е посъветвал за това.

Ставна болка, скованост и проблеми с костите

При някои хора на комбинирана терапия за ХИВ се развива състояние, наречено *остеонекроза*. При това състояние част от костната тъкан умира поради намаляване на кръвоснабдяването на костта.

Не е известно колко често срещано е това състояние. Вероятността да го развиете е по-голяма:

- ако сте били на комбинирана терапия за продължителен период от време
- ако приемате също противовъзпалителни лекарства, наречени кортикостероиди
- ако консумирате алкохол
- ако имунната Ви система е много слаба
- ако сте с наднормено тегло.

Признаци на остеонекроза са:

- скованост на ставите
- болка (особено в бедрата, коляното или рамото)
- затруднено движение.

Ако забележите някой от тези симптоми:

➔ Уведомете Вашия лекар.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате CELSENTRI

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте CELSENTRI след срока на годност, отбелязан върху етикета на бутилката и картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте пероралния разтвор под 30°C.

Изхвърлете 60 дни след първото отваряне. Напишете датата, след която пероралният разтвор не трябва да се използва, на предвиденото за това място върху картонената кутия. Датата трябва да се напише веднага след отварянето на бутилката за първи път.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа CELSENTRI

- Активното вещество е 20 mg маравирок във всеки ml от разтвора.
- Другите съставки са: лимонена киселина (безводна), натриев цитрат дихидрат, сукралоза, натриев бензоат (E211), аромат на ягода (501440T), пречистена вода

Как изглежда CELSENTRI и какво съдържа опаковката

CELSENTRI перорален разтвор се доставя в картонена опаковка, съдържаща бутилка от полиетилен с висока плътност с капачка, защитена от деца. Разтворът е безцветен с аромат на ягода. Бутилката съдържа 230 ml разтвор на маравирок (20 mg/ml). В опаковката са включени апликатор за перорални форми и адаптор за бутилката, които трябва да се поставят на бутилката преди употреба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: +370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: +359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: +36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: +356 80065004

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiv.med.info@viivhealthcare.com

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)33 2081199

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: +372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: +34 900 923 501
es-ci@viivhealthcare.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

France

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

Portugal

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

România

ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Ireland

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

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: +357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: +371 80205045

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: +421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM/TTTT}

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.