

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CELSENTRI 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
CELSENTRI 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
CELSENTRI 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
CELSENTRI 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

CELSENTRI 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 25 mg maraviroc.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις: κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 25 mg περιέχει 0,14 mg λεκιθίνη σόγιας.

CELSENTRI 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75 mg maraviroc.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις: κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 75 mg περιέχει 0,42 mg λεκιθίνη σόγιας.

CELSENTRI 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg maraviroc.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις: κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 150 mg περιέχει 0,84 mg λεκιθίνη σόγιας.

CELSENTRI 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg maraviroc.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις: κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 300 mg περιέχει 1,68 mg λεκιθίνη σόγιας.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

CELSENTRI 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπλε, αμφίκυρτα, ωοειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, διαστάσεων 4,6 mm x 8,0 mm περίπου, με χαραγμένο τον κωδικό «MVC 25».

CELSENTRI 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπλε, αμφίκυρτα, ωοειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, διαστάσεων 6,74 mm x 12,2 mm περίπου, με χαραγμένο τον κωδικό «MVC 75».

CELSENTRI 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπλε, αμφίκυρτα, ωοειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, διαστάσεων 8,56 mm x 15,5 mm περίπου, με χαραγμένο τον κωδικό «MVC 150».

CELSENTRI 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπλε, αμφίκυρτα, ωοειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, διαστάσεων 10,5 mm x 19,0 mm περίπου, με χαραγμένο τον κωδικό «MVC 300».

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το CELSENTRI, σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα, ενδείκνυται για προθεραπευμένους ενήλικες, έφηβους και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω και σωματικού βάρους τουλάχιστον 10 kg που έχουν προσβληθεί μόνο από ανιχνεύσιμο HIV-1 με CCR5 τροπισμό (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά από έναν ιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της λοίμωξης από τον HIV.

Δοσολογία

Πριν από τη λήψη του CELSENTRI πρέπει να επιβεβαιωθεί ότι μόνο HIV-1 με CCR5 τροπισμό είναι ανιχνεύσιμος (δηλαδή δεν ανιχνεύτηκε ιός με CXCR4 τροπισμό ή ιός με διπλό/μικτό τροπισμό), με τη χρήση έγκυρης και ευαίσθητης μεθόδου ανίχνευσης ενός νέου δείγματος αίματος που έχει ληφθεί πρόσφατα. Στις κλινικές μελέτες με το CELSENTRI χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Trofile που διεξάγεται από τη Monogram (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1). Ο τροπισμός του ιού δεν μπορεί να προβλεφθεί με ασφάλεια από το ιστορικό της θεραπείας και την εξέταση αποθηκευμένων δειγμάτων.

Δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα δεδομένα σχετικά με την επαναχορήγηση του CELSENTRI σε ασθενείς στους οποίους μόνο ο HIV-1 με CCR5 τροπισμό είναι ανιχνεύσιμος, αλλά έχουν ιστορικό αποτυχίας στη θεραπεία με CELSENTRI (ή άλλους ανταγωνιστές του CCR5 υποδοχέα) με ιό με CXCR4 τροπισμό ή ιό με διπλό/μικτό τροπισμό. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη μετάβαση από ένα φαρμακευτικό προϊόν που ανήκει σε διαφορετική κατηγορία αντιρετροϊκών φαρμάκων στο CELSENTRI σε ιολογικά κατασταλαμένους ασθενείς. Θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση του CELSENTRI είναι 150 mg (με ισχυρό αναστολέα του CYP3A με ή χωρίς ισχυρό επαγωγέα του CYP3A), 300 mg (χωρίς ισχυρούς αναστολείς ή επαγωγείς του CYP3A) ή 600 mg δύο φορές την ημέρα (με ισχυρό επαγωγέα του CYP3A χωρίς ισχυρό αναστολέα του CYP3A) ανάλογα με τις αλληλεπιδράσεις με τη συγχωρηγούμενη αντιρετροϊκή θεραπεία και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε παράγραφο 4.5).

Παιδιά ηλικίας από 2 ετών και σωματικό βάρος τουλάχιστον 10 kg

Η συνιστώμενη δόση του CELSENTRI θα πρέπει να βασίζεται στο σωματικό βάρος (kg) και δεν πρέπει να υπερβαίνει τη συνιστώμενη δόση για τους ενήλικες. Εάν ένα παιδί δεν μπορεί με βεβαιότητα να καταπιεί τα δισκία CELSENTRI, θα πρέπει να συνταγογραφείται το πόσιμο διάλυμα (20 mg ανά mL) (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το πόσιμο διάλυμα CELSENTRI).

Η συνιστώμενη δόση του CELSENTRI διαφέρει ανάλογα με τις αλληλεπιδράσεις με τη συγχωρηγούμενη αντιρετροϊκή θεραπεία και τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Για την αντίστοιχη δοσολογία που χρησιμοποιείται στους ενήλικες ανατρέξτε στην παράγραφο 4.5.

Πολλά φάρμακα έχουν σημαντική επίδραση στην έκθεση στο maraviroc λόγω φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων. Πριν από τη λήψη της απόφασης σχετικά με τη δόση του CELSENTRI με βάση το σωματικό βάρος, ανατρέξτε στον Πίνακα 2 στην παράγραφο 4.5 για τον προσεκτικό προσδιορισμό

της αντίστοιχης δόσης για τους ενήλικες. Η αντίστοιχη δόση για τους παιδιατρικούς ασθενείς μπορεί στη συνέχεια να προκύψει από τον Πίνακα 1 παρακάτω. Εάν εξακολουθεί να υπάρχει αβεβαιότητα, συμβουλευτείτε φαρμακοποιό.

Πίνακας 1 Συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα σε παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 10 kg

Δοσολογία στους ενήλικες*	Συγχορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές	Δόση του CELSENTRI για παιδιά με βάση το σωματικό βάρος			
		10 έως κάτω των 20 kg	20 έως κάτω των 30 kg	30 έως κάτω των 40 kg	τουλάχιστον 40 kg
150 mg δύο φορές την ημέρα	CELSENTRI με προϊόντα που είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A (με ή χωρίς επαγωγή του CYP3A)	50 mg δύο φορές την ημέρα	75 mg δύο φορές την ημέρα	100 mg δύο φορές την ημέρα	150 mg δύο φορές την ημέρα
300 mg δύο φορές την ημέρα	CELSENTRI με προϊόντα που δεν είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A ή ισχυροί επαγωγείς του CYP3A	Δεν υπάρχουν δεδομένα για την υποστήριξη αυτών των δόσεων		300 mg δύο φορές την ημέρα	300 mg δύο φορές την ημέρα
600 mg δύο φορές την ημέρα	CELSENTRI με προϊόντα που είναι επαγωγείς του CYP3A (χωρίς ισχυρό αναστολέα του CYP3A)	Δεν υπάρχουν δεδομένα για να υποστηριχθούν αυτές οι δόσεις και το CELSENTRI δεν συνιστάται σε παιδιά που λαμβάνουν συγχορηγούμενα αλληλεπιδρώντα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία στους ενήλικες θα απαιτούσαν χορήγηση δόσης 600 mg δύο φορές την ημέρα.			

* Με βάση τις φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις (ανατρέξτε στην παράγραφο 4.5)

Ειδικό πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας >65 ετών (βλέπε παράγραφο 5.2), επομένως το CELSENTRI θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ενήλικες ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <80 mL /min, οι οποίοι λαμβάνουν επίσης ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, το διάστημα μεταξύ των δόσεων του maraviroc θα πρέπει να ρυθμίζεται στα 150 mg άπαξ ημερησίως (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Παραδείγματα παραγόντων /σχημάτων με τέτοια ισχυρή ανασταλτική δράση του CYP3A4 είναι:

- ριτοναβίρη-ενισχυμένοι αναστολείς πρωτεάσης (με την εξαίρεση τιπραναβίρης /ριτοναβίρης),
- κομπισιστάτη,
- ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, κλαριθρομυκίνη και τελθρομυκίνη,
- τελαπρεβίρη και μποσεπρεβίρη.

Το CELSENTRI θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ενήλικες ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CL_{cr} < 30 mL/min) οι οποίοι λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη σύσταση μίας συγκεκριμένης δόσης σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Επομένως, το CELSENTRI θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό.

Ηπατική δυσλειτουργία

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα για ενήλικες ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, ενώ δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη σύσταση μίας συγκεκριμένης δόσης σε παιδιατρικούς ασθενείς. Επομένως το CELSENTRI θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικοί ασθενείς (παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών ή σωματικού βάρους κάτω των 10 kg)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του CELSENTRI σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών ή σωματικού βάρους κάτω των 10 kg δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλέπε παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Το CELSENTRI μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς φαγητό.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή στην αραχίδα (φυστίκι) ή στη σόγια ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ηπατική νόσος

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του maraviroc δεν έχουν μελετηθεί, ειδικά σε ασθενείς με σημαντικές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές.

Περιστατικά ηπατοτοξικότητας και ηπατικής ανεπάρκειας με αλλεργικά χαρακτηριστικά έχουν αναφερθεί σε σχέση με το maraviroc. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε μία αύξηση στις ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες με το maraviroc κατά τη διάρκεια μελετών σε προθεραπευμένους ασθενείς με λοίμωξη από HIV, παρόλο που δεν υπήρξε συνολικά αύξηση στις μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας 3^{ου}-4^{ου} βαθμού με βάση τα κριτήρια ACTG (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων οι οποίες έχουν αναφερθεί σε μη προθεραπευμένους ασθενείς ήταν όχι συχνές και ισορροπημένες μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας, μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη φυσιολογικής ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική.

Η διακοπή του maraviroc θα πρέπει να εξετασθεί σοβαρά σε κάθε ασθενή με σημεία ή συμπτώματα οξείας ηπατίτιδας, ιδιαίτερα εάν υπάρχει υποψία υπερευαισθησίας σχετιζόμενης με το φάρμακο ή εάν εμφανισθούν αυξημένες τρανσαμινάσες του ήπατος, σε συνδυασμό με εξάνθημα ή με άλλα συστηματικά συμπτώματα ενδεχόμενης υπερευαισθησίας (π.χ. κνησμός, εξάνθημα, ρωσινωφιλία ή αυξημένη IgE).

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B και/ή C (βλέπε παράγραφο 5.1). Θα πρέπει να δίδεται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των

ασθενών. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης αντι-ικής θεραπείας για την ηπατίτιδα Β και/ή C, παρακαλούμε ανατρέξτε στο αντίστοιχο φύλλο οδηγιών αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία και, για το λόγο αυτό, το maraviroc θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις και αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών και δυνητικά απειλητικών για τη ζωή καταστάσεων έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν maraviroc, στις περισσότερες περιπτώσεις ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με αυτές τις αντιδράσεις. Αυτές οι αντιδράσεις περιελάμβαναν εξάνθημα, πυρετό και ενίοτε δυσλειτουργία οργάνων και ηπατική ανεπάρκεια. Διακόψτε αμέσως το maraviroc και τους άλλους ύποπτους παράγοντες, εάν αναπτυχθούν σημεία ή συμπτώματα σοβαρών δερματικών αντιδράσεων ή αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Θα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση της κλινικής κατάστασης και του σχετικού εργαστηριακού ελέγχου αίματος και να ξεκινήσει η κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

Καρδιαγγειακή ασφάλεια

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τη χρήση του maraviroc σε ασθενείς με σοβαρή καρδιαγγειακή νόσο, επομένως απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όταν αυτοί οι ασθενείς είναι υπό θεραπεία με maraviroc. Στις βασικές μελέτες σε προθεραπευμένους ασθενείς τα περιστατικά στεφανιαίας νόσου ήταν πιο συχνά σε ασθενείς υπό θεραπεία με maraviroc από ότι σε ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο (11 κατά τη διάρκεια 609 ανθρωποετών έναντι 0 κατά τη διάρκεια 111 ανθρωποετών παρακολούθησης). Σε μη προθεραπευμένους ασθενείς τέτοια περιστατικά εμφανίστηκαν σε ομοίως χαμηλό ποσοστό τόσο με το maraviroc όσο και με το φάρμακο ελέγχου (εφαβιρένζη).

Ορθοστατική υπόταση

Όταν το maraviroc χορηγήθηκε σε μελέτες με υγιείς εθελοντές σε δόσεις υψηλότερες από τη συνιστώμενη δόση, παρατηρήθηκαν συχνότερα περιστατικά συμπτωματικής ορθοστατικής υπότασης από ότι με το εικονικό φάρμακο. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση maraviroc σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι μειώνουν την αρτηριακή πίεση. Το maraviroc θα πρέπει επίσης να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και σε ασθενείς που έχουν παράγοντες κινδύνου, ή έχουν ιστορικό ορθοστατικής υπότασης. Οι ασθενείς με καρδιαγγειακή συν-νοσηρότητα μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από ορθοστατική υπόταση.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, στους οποίους χορηγείται θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς CYP3A ή ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης (PI) και maraviroc, μπορεί να παρουσιασθεί αυξημένος κίνδυνος ορθοστατικής υπότασης. Αυτός ο κίνδυνος οφείλεται σε πιθανή αύξηση των μέγιστων συγκεντρώσεων του maraviroc, όταν το maraviroc συγχρησιμοποιείται με ισχυρούς αναστολείς CYP3A ή ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης (PI) σε αυτούς τους ασθενείς.

Σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης

Σε ασθενείς προσβεβλημένους από HIV, με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), ενδέχεται να εμφανιστεί φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή σε υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Χαρακτηριστικά, τέτοιες αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί εντός των πρώτων λίγων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία που προκαλείται από *Pneumocystis jirovecii* (προηγούμενα γνωστό ως *Pneumocystis carinii*). Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη

συμπτώματα και να ξεκινά θεραπεία, όταν απαιτείται. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί στα πλαίσια του συνδρόμου ανοσολογικής αποκατάστασης, ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την εμφάνιση τους ποικίλει περισσότερο και αυτά τα συμβάντα μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Τροπισμός

Το maraviroc θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν ο HIV-1 με CCR5 τροπισμό είναι ανιχνεύσιμος (π.χ. ιός με CXCR4 τροπισμό ή ιός με διπλό/μικτό τροπισμό δεν ανιχνεύτηκε) όπως ορίζεται από έγκυρη και ευαίσθητη μέθοδο ανίχνευσης (βλέπε παραγράφους 4.1, 4.2 και 5.1). Στις κλινικές μελέτες με το maraviroc χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Trofile που διεξάγεται από τη Monogram. Ο τροπισμός του ιού δεν μπορεί να προβλεφθεί από το ιστορικό της θεραπείας ή από την αξιολόγηση προηγούμενων φυλαγμένων δειγμάτων.

Αλλαγές στον τροπισμό του ιού συμβαίνουν με την πάροδο του χρόνου σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1. Επομένως, υπάρχει ανάγκη η θεραπεία να ξεκινά σύντομα μετά τη δοκιμασία τροπισμού.

Η αντοχή σε άλλες κατηγορίες αντιρετροϊκών φαρμάκων έχει φανεί να είναι όμοια σε προηγούμενως μη ανιχνεύσιμο ιό του μικρότερου ιικού πληθυσμού με CXCR4 τροπισμό, με αυτό που βρέθηκε για ιό με CCR5 τροπισμό.

Το maraviroc δεν συνιστάται να χρησιμοποιείται σε μη προθεραπευμένους ασθενείς, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μίας κλινικής μελέτης στο συγκεκριμένο πληθυσμό (βλέπε παράγραφο 5.1).

Προσαρμογή της δόσης

Οι ιατροί θα πρέπει να φροντίσουν ώστε να γίνει κατάλληλη προσαρμογή της δόσης του maraviroc σε περίπτωση συγχωρήγησης του maraviroc με ισχυρούς αναστολείς και/ή επαγωγείς του CYP3A4, εφόσον ενδέχεται να επηρεαστούν οι συγκεντρώσεις και η θεραπευτική δράση του maraviroc (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5). Παρακαλούμε ανατρέξτε επίσης στην αντίστοιχη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των άλλων αντιρετροϊκών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στο συνδυασμό.

Οστεονέκρωση

Παρότι η αιτιολογία θεωρείται ότι είναι πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνοντας τη χρήση κορτικοστεροειδών, την κατανάλωση οινόπνευματος, τη σοβαρή ανοσοκαταστολή και υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος), έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης ειδικά σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο από HIV και/ή μακρόχρονη έκθεση σε συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή (CART). Θα πρέπει να γίνεται σύσταση στους ασθενείς να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν έχουν άλγος στην άρθρωση, δυσκαμψία ή δυσκολία στην κίνηση.

Πιθανή επίδραση στην ανοσία

Οι ανταγωνιστές του CCR5 υποδοχέα θα μπορούσαν ενδεχομένως να μειώσουν την απόκριση του ανοσοποιητικού σε συγκεκριμένες λοιμώξεις. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν στη θεραπεία λοιμώξεων, όπως η ενεργός φυματίωση και οι διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις. Η επίπτωση των λοιμώξεων που χαρακτηρίζουν το AIDS, ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων του maraviroc και του εικονικού φαρμάκου στις βασικές μελέτες.

Έκδοχα

Το CELSENTRI περιέχει λεκιθίνη σόγιας. Εάν κάποιος ασθενής είναι υπερευαίσθητος στην αραχίδα (φυστίκι) ή στη σόγια, το CELSENTRI δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται.

Το CELSENTRI περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το maraviroc μεταβολίζεται από τα ένζυμα CYP3A4 και CYP3A5 του κυτοχρώματος P450. Η συγχορήγηση του maraviroc με φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν το CYP3A4 ενδέχεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις του maraviroc και να ελαττώσει τη θεραπευτική του δράση. Η συγχορήγηση του maraviroc με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το CYP3A4 ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του maraviroc στο πλάσμα. Συνιστάται προσαρμογή της δόσης του maraviroc όταν το maraviroc συγχορηγείται με ισχυρούς αναστολείς και/ή επαγωγείς του CYP3A4. Περισσότερες λεπτομέρειες για τα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα δίνονται παρακάτω (βλέπε Πίνακα 2).

Το maraviroc είναι ένα υπόστρωμα για τους μεταφορείς P-γλυκοπρωτεΐνη και OATP1B1, αλλά η επίδραση αυτών των μεταφορέων στην έκθεση στο maraviroc δεν είναι γνωστή.

Βάσει των *in vitro* και των κλινικών δεδομένων, η πιθανότητα να επηρεαστεί η φαρμακοκινητική των συγχορηγούμενων φαρμάκων από το maraviroc είναι χαμηλή. *In vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι το maraviroc δεν αναστέλλει τα OATP1B1, MRP2 ή κάποιο από τα κύρια ένζυμα του κυτοχρώματος P450 στις κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A4). Το maraviroc δεν είχε καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της μιδαζολάμης, των από του στόματος αντισυλληπτικών αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη, αλλά ούτε και στον λόγο 6β-υδροξυκορτιζόλης/κορτιζόλης στα ούρα, υποδηλώνοντας την απουσία αναστολής ή επαγωγής του CYP3A4 *in vivo*. Σε υψηλότερη έκθεση στο maraviroc μία ενδεχόμενη αναστολή του CYP2D6 δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

Η νεφρική κάθαρση ευθύνεται για το 23% περίπου της συνολικής κάθαρσης του maraviroc, όταν το maraviroc χορηγείται χωρίς αναστολείς του CYP3A4. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το maraviroc δεν αναστέλλει κάποιον από τους κύριους μεταφορείς της νεφρικής πρόσληψης σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 και OCTN2). Επιπρόσθετα, η συγχορήγηση του maraviroc με τενοφοβίρη (υπόστρωμα για νεφρική απέκκριση) και κοτριμοξαζόλη (η οποία περιέχει τριμεθοπρίμη, έναν αναστολέα μεταφοράς κατιόντων στους νεφρούς) δεν έδειξε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική του maraviroc. Επιπροσθέτως, η συγχορήγηση του maraviroc με λαμβουδίνη/ζιδοβουδίνη δεν έδειξε καμία επίδραση του maraviroc στη φαρμακοκινητική της λαμβουδίνης (η οποία απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών) ή της ζιδοβουδίνης (μεταβολισμός όχι μέσω του κυτοχρώματος P450 και νεφρική κάθαρση). Το maraviroc αναστέλλει *in vitro* την P-γλυκοπρωτεΐνη (η IC₅₀ είναι 183 μM). Ωστόσο το maraviroc δεν επηρεάζει σημαντικά τη φαρμακοκινητική της διγοξίνης *in vivo*. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί ότι το maraviroc μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης dabigatran etexilate.

Πίνακας 2: Αλληλεπιδράσεις και συστάσεις δοσολογίας με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για ενήλικες^a

Φαρμακευτικό Προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία (δόση CELSENTRI που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη)	Επιδράσεις στα επίπεδα της δραστικής ουσίας Αλλαγή μέσης γεωμετρικής τιμής εάν δεν αναφέρθηκε διαφορετικά	Συστάσεις που αφορούν στη συγχορήγηση σε ενήλικες
ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ		
Αντιρετροϊκά		
Φαρμακοκινητικοί Ενισχυτές		
Κομπισιστάτη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η κομπισιστάτη είναι ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A.	Η δόση του CELSENTRI πρέπει να μειωθεί σε 150 mg δύο φορές την ημέρα όταν συγχορηγείται με σχήμα που περιέχει κομπισιστάτη.
Νουκλεοσιδικό/Νουκλεοτιδικό Αναστολείς της Ανάστροφης Μεταγραφάσης (NRTI)		

Λαμβουδίνη 150 mg δύο φορές ημερησίως (maraviroc 300 mg δύο φορές ημερησίως)	Λαμβουδίνη AUC ₁₂ : ↔ 1,13 Λαμβουδίνη C _{max} : ↔ 1,16 Οι συγκεντρώσεις του maraviroc δε μετρήθηκαν, δεν αναμένεται καμία επίδραση.	Δε φαίνεται/ αναμένεται σημαντική αλληλεπίδραση. Το CELSENTRI σε δόση 300 mg δύο φορές ημερησίως και οι Νουκλεοσιδικοί Αναστολείς της Ανάστροφης Μεταγραφάσης (NRTI) μπορούν να συγχωρηγηθούν χωρίς προσαρμογή της δοσολογίας.
Τενοφοβίρη 300 mg μία φορά ημερησίως (maraviroc 300 mg δύο φορές ημερησίως)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↔ 1,03 Maraviroc C _{max} : ↔ 1,03 Οι συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης δε μετρήθηκαν, δεν αναμένεται καμία επίδραση.	
Ζιδοβουδίνη 300 mg δύο φορές ημερησίως (maraviroc 300 mg δύο φορές ημερησίως)	Ζιδοβουδίνη AUC ₁₂ : ↔ 0,98 Ζιδοβουδίνη C _{max} : ↔ 0,92 Οι συγκεντρώσεις του maraviroc δε μετρήθηκαν, δεν αναμένεται καμία επίδραση.	
Αναστολείς Ιντεγκράσης		
Ελβιτεγκραβίρη/ριτοναβίρη 150/100mg μία φορά ημερησίως (maraviroc 150 mg δύο φορές ημερησίως)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 2,86 (2,33-3,51) Maraviroc C _{max} : ↑ 2,15 (1,71-2,69) Maraviroc C ₁₂ : ↑ 4,23 (3,47-5,16) Elvitegravir AUC ₂₄ : ↔ 1.07 (0.96-1.18) Elvitegravir C _{max} : ↔ 1.01 (0.89-1.15) Elvitegravir C ₂₄ : ↔ 1.09 (0.95-1.26)	Η ελβιτεγκραβίρη ως μονοθεραπεία ενδείκνυται μόνο σε συνδυασμό με ορισμένους ενισχυμένους με ριτοναβίρη αναστολείς πρωτεάσης. Η ελβιτεγκραβίρη per se δεν αναμένεται να επηρεάσει την έκθεση στο maraviroc σε κλινικά σημαντικό βαθμό και η παρατηρούμενη επίδραση αποδίδεται στη ριτοναβίρη. Έτσι, η δόση του CELSENTRI θα πρέπει να τροποποιηθεί σύμφωνα με τη σύσταση για τη συγχωρήγηση με αντίστοιχο συνδυασμό PI /ριτοναβίρη (βλέπε «αναστολείς πρωτεάσης»).
Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως (maraviroc 300 mg δύο φορές ημερησίως)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↓ 0,86 Maraviroc C _{max} : ↓ 0,79 Ραλτεγκραβίρη AUC ₁₂ : ↓ 0,63 Ραλτεγκραβίρη C _{max} : ↓ 0,67 Ραλτεγκραβίρη C ₁₂ : ↓ 0,72	Δεν φαίνεται κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση. Το CELSENTRI σε δόση 300 mg δύο φορές ημερησίως και η ραλτεγκραβίρη μπορούν να συγχωρηγηθούν χωρίς προσαρμογή της δοσολογίας.
Μη Νουκλεοσιδικοί αναστολείς της Ανάστροφης Μεταγραφάσης (NNRTI)		
Εφαβιρένζη 600 mg μία φορά ημερησίως (maraviroc 100 mg δύο φορές ημερησίως)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↓ 0,55 Maraviroc C _{max} : ↓ 0,49 Οι συγκεντρώσεις της εφαβιρένζης δε μετρήθηκαν, δεν αναμένεται καμία επίδραση.	Η δόση του CELSENTRI θα πρέπει να αυξηθεί στα 600 mg δύο φορές ημερησίως όταν συγχωρηγείται με εφαβιρένζη απουσία ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4. Για τον συνδυασμό με εφαβιρένζη + PI, βλέπε ξεχωριστές συστάσεις παρακάτω.
Ετραβιρίνη 200 mg δύο φορές ημερησίως (maraviroc 300 mg δύο φορές ημερησίως)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↓ 0,47 Maraviroc C _{max} : ↓ 0,40 Ετραβιρίνη AUC ₁₂ : ↓ 1,06	Η ετραβιρίνη είναι εγκεκριμένη μόνο για χρήση με ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης. Για τον συνδυασμό

	Ετραβιρίνη C _{max} : ↓ 1,05 Ετραβιρίνη C ₁₂ : ↓ 1,08	με ετραβιρίνη + PI, βλέπε παρακάτω.
Νεβιραπίνη 200 mg δύο φορές ημερησίως (maraviroc 300 mg εφάπαξ δόση)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↔ σε σύγκριση με παλαιότερο έλεγχο Maraviroc C _{max} : ↑ σε σύγκριση με παλαιότερο έλεγχο Οι συγκεντρώσεις της νεβιραπίνης δε μετρήθηκαν, δεν αναμένεται καμία επίδραση.	Η σύγκριση σε έκθεση με παλαιότερο έλεγχο, υποδηλώνει ότι το CELSENTRI σε δόση 300 mg δύο φορές ημερησίως και η νεβιραπίνη μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογή της δοσολογίας.
Αναστολείς Πρωτεάσης (PI)		
Αταζαναβίρη 400 mg μία φορά ημερησίως (maraviroc 300 mg δύο φορές ημερησίως)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 3,57 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,09 Οι συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης δε μετρήθηκαν, δεν αναμένεται καμία επίδραση.	Η δόση του CELSENTRI θα πρέπει να μειωθεί στα 150 mg δύο φορές ημερησίως όταν συγχωρηγείται με έναν αναστολέα πρωτεάσης. Εξαιρέση αποτελεί ο συνδυασμός με τιπραναβίρη/ριτοναβίρη όπου η δόση του CELSENTRI θα πρέπει να είναι 300 mg δύο φορές ημερησίως.
Αταζαναβίρη /ριτοναβίρη 300 mg/100 mg μία φορά ημερησίως (maraviroc 300 mg δύο φορές ημερησίως)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 4,88 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,67 Οι συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης/ριτοναβίρης δε μετρήθηκαν, δεν αναμένεται καμία επίδραση.	
Λοπιναβίρη/ ριτοναβίρη 400 mg/100 mg δύο φορές ημερησίως (maraviroc 300 mg δύο φορές ημερησίως)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 3,95 Maraviroc C _{max} : ↑ 1,97 Οι συγκεντρώσεις της λοπιναβίρης/ριτοναβίρης δε μετρήθηκαν, δεν αναμένεται καμία επίδραση.	
Σακουϊναβίρη/ριτοναβίρη 1000 mg/100 mg δύο φορές ημερησίως (maraviroc 100 mg δύο φορές ημερησίως)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 9,77 Maraviroc C _{max} : ↑ 4,78 Οι συγκεντρώσεις της σακουϊναβίρης/ριτοναβίρης δε μετρήθηκαν, δεν αναμένεται καμία επίδραση.	
Νταρουναβίρη/ριτοναβίρη 600 mg/100 mg δύο φορές ημερησίως (maraviroc 150 mg δύο φορές ημερησίως)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 4,05 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,29 Οι συγκεντρώσεις της νταρουναβίρης/ ριτοναβίρης ήταν σύμφωνες με παλαιότερα δεδομένα.	
Νελφίναβιρη	Περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για τη συγχωρήγηση με τη νελφίναβιρη. Η νελφίναβιρη είναι ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και θα αναμενόταν να αυξάνει τις συγκεντρώσεις του maraviroc.	
Ινδιναβίρη	Περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για τη συγχωρήγηση με την ινδιναβίρη. Η ινδιναβίρη είναι ισχυρός αναστολέας του CYP3A4. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε μελέτες φάσης 3 υποδεικνύει ότι η μείωση της δόσης του maraviroc όταν συγχωρηγείται με ινδιναβίρη δίνει κατάλληλη έκθεση στο maraviroc.	

Τιπραναβίρη/ριτοναβίρη 500 mg/200 mg δύο φορές ημερησίως (maraviroc 150 mg δύο φορές ημερησίως)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↔ 1.02 Maraviroc C _{max} : ↔ 0.86 Οι συγκεντρώσεις της τιπραναβίρης/ριτοναβίρης ήταν σύμφωνες με παλαιότερα δεδομένα.	
Φοσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη 700 mg/100 mg δύο φορές ημερησίως (maraviroc 300 mg δύο φορές ημερησίως)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 2.49 Maraviroc C _{max} : ↑ 1.52 Maraviroc C ₁₂ : ↑ 4.74 Amprenavir AUC ₁₂ : ↓ 0.65 Amprenavir C _{max} : ↓ 0.66 Amprenavir C ₁₂ : ↓ 0.64 Ritonavir AUC ₁₂ : ↓ 0.66 Ritonavir C _{max} : ↓ 0.61 Ritonavir C ₁₂ : ↔ 0.86	Η συγχορήγηση δεν συνιστάται. Οι σημαντικές μειώσεις που παρατηρήθηκαν στην C _{min} της αμπρεναβίρης μπορεί να οδηγήσουν σε ιολογική αποτυχία σε ασθενείς
NNRTI + PI		
Εφαβιρένζη 600 mg μία φορά ημερησίως + λοπιναβίρη/ριτοναβίρη 400mg/100 mg δύο φορές ημερησίως (maraviroc 300 mg δύο φορές ημερησίως)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 2,53 Maraviroc C _{max} : ↑ 1,25 Οι συγκεντρώσεις της εφαβιρένζης, της λοπιναβίρης/ριτοναβίρης δε μετρήθηκαν, δεν αναμένεται καμία επίδραση.	Η δόση του CELSENTRI θα πρέπει να μειώνεται στα 150 mg δύο φορές ημερησίως όταν συγχορηγείται με εφαβιρένζη και έναν αναστολέα πρωτεάσης (εκτός του συνδυασμού τιπραναβίρης/ριτοναβίρης όπου η δόση θα πρέπει να είναι 600 mg δύο φορές ημερησίως). Η συγχορήγηση CELSENTRI με φοσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη δεν συνιστάται.
Εφαβιρένζη 600 mg μία φορά ημερησίως + σακουϊναβίρη/ριτοναβίρη 1000 mg/100 mg δύο φορές ημερησίως (maraviroc 100 mg δύο φορές ημερησίως)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 5,00 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,26 Οι συγκεντρώσεις της εφαβιρένζης, της σακουϊναβίρης/ριτοναβίρης δε μετρήθηκαν, δεν αναμένεται καμία επίδραση.	
Εφαβιρένζη και αταζαναβίρη/ριτοναβίρη ή νταρουναβίρη/ριτοναβίρη	Δεν μελετήθηκε. Με βάση το βαθμό αναστολής από την αταζαναβίρη/ριτοναβίρη ή τη νταρουναβίρη/ριτοναβίρη απουσία εφαβιρένζης, αναμένεται η έκθεση να είναι αυξημένη.	
Ετραβιρίνη και νταρουναβίρη/ριτοναβίρη (maraviroc 150 mg δύο φορές ημερησίως)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 3,10 Maraviroc C _{max} : ↑ 1,77 Ετραβιρίνη AUC ₁₂ : ↔ 1,00 Ετραβιρίνη C _{max} : ↔ 1,08 Ετραβιρίνη C ₁₂ : ↓ 0,81 Νταρουναβίρη AUC ₁₂ : ↓ 0,86 Νταρουναβίρη C _{max} : ↔ 0,96 Νταρουναβίρη C ₁₂ : ↓ 0,77 Ριτοναβίρη AUC ₁₂ : ↔ 0,93 Ριτοναβίρη C _{max} : ↔ 1,02 Ριτοναβίρη C ₁₂ : ↓ 0,74	Η δόση του CELSENTRI θα πρέπει να μειώνεται στα 150 mg δύο φορές ημερησίως όταν συγχορηγείται με ετραβιρίνη και έναν αναστολέα πρωτεάσης. Η συγχορήγηση CELSENTRI με φοσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη δεν συνιστάται.
Ετραβιρίνη και λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, σακουϊναβίρη/ριτοναβίρη ή αταζαναβίρη/ριτοναβίρη	Δεν μελετήθηκε. Με βάση το βαθμό αναστολής από την λοπιναβίρη /ριτοναβίρη, τη σακουϊναβίρη/ριτοναβίρη ή τη	

	αταζαναβίρη /ριτοναβίρη απουσία ετραβιρίνης, αναμένεται η έκθεση να είναι αυξημένη.	
ANTIBIOTIKA		
Σουλφαμεθοξαζόλη/ Τριμεθοπρίμη 800 mg/160 mg δύο φορές ημερησίως (maraviroc 300 mg δύο φορές ημερησίως)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↔ 1,11 Maraviroc C _{max} : ↔ 1,19 Οι συγκεντρώσεις της σουλφαμεθοξαζόλης/ τριμεθοπρίμης δε μετρήθηκαν, δεν αναμένεται καμία επίδραση.	Το CELSENTRI σε δόση 300 mg δύο φορές ημερησίως και η σουλφαμεθοξαζόλη/ τριμεθοπρίμη μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογή της δοσολογίας.
ΡΙφαμπικίνη 600 mg μία φορά ημερησίως (maraviroc 100 mg δύο φορές ημερησίως)	Maraviroc AUC: ↓ 0,37 Maraviroc C _{max} : ↓ 0,34 Οι συγκεντρώσεις της ριφαμπικίνης δε μετρήθηκαν, δεν αναμένεται καμία επίδραση.	Η δόση του CELSENTRI θα πρέπει να αυξηθεί στα 600 mg δύο φορές ημερησίως όταν συγχωρηγείται με ριφαμπικίνη απουσία ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4. Αυτή η προσαρμογή της δοσολογίας δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς προσβεβλημένους από HIV. Βλέπε επίσης παράγραφο 4.4.
ΡΙφαμπικίνη + εφαιβιρένζη	Ο συνδυασμός δύο επαγωγέων δεν έχει μελετηθεί. Ενδεχομένως να υπάρχει κίνδυνος να είναι κάτω από τα ιδανικά επίπεδα, με κίνδυνο απώλειας της ιολογικής ανταπόκρισης και ανάπτυξη αντοχής.	Η ταυτόχρονη χρήση του CELSENTRI και του συνδυασμού ριφαμπικίνης + εφαιβιρένζης δεν συνιστάται.
ΡΙφαμπουτίνη + PI	Δεν μελετήθηκε. Η ριφαμπουτίνη θεωρείται ότι είναι ασθενέστερος επαγωγέας από τη ριφαμπικίνη. Όταν συνδυάζεται η ριφαμπουτίνη με αναστολείς πρωτεάσης οι οποίοι είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4, αναμένεται αμιγής ανασταλτική επίδραση στο maraviroc.	Η δόση του CELSENTRI θα πρέπει να μειώνεται στα 150 mg δύο φορές ημερησίως όταν συγχωρηγείται με ριφαμπουτίνη και έναν αναστολέα πρωτεάσης (εκτός του συνδυασμού τιπραναβίρης/ριτοναβίρης όπου η δόση θα πρέπει να είναι 300 mg δύο φορές ημερησίως). Βλέπε επίσης παράγραφο 4.4. Η συγχωρήγηση CELSENTRI με φουσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη δεν συνιστάται.
Κλαριθρομυκίνη, Τεληθρομυκίνη	Δεν μελετήθηκε, ωστόσο αμφότερα είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 και θα αναμενόταν να αυξάνουν τις συγκεντρώσεις του maraviroc.	Η δόση του CELSENTRI θα πρέπει να μειώνεται στα 150 mg δύο φορές ημερησίως όταν συγχωρηγείται με κλαριθρομυκίνη και τεληθρομυκίνη.
ANTIΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ		
Καρβαμαζεπίνη, Φαινοβαρβιτάλη, Φαινοτοΐνη	Δεν μελετήθηκε, ωστόσο είναι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 και θα αναμενόταν να μειώνουν τις συγκεντρώσεις του maraviroc.	Η δόση του CELSENTRI θα πρέπει να αυξάνεται στα 600 mg δύο φορές ημερησίως όταν συγχωρηγείται με καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή φαινοτοΐνη επί απουσίας ισχυρού αναστολέα του CYP3A4.

ANTIMYKHHTIASIKA		
Κετοконаζόλη 400 mg μία φορά ημερησίως (maraviroc 100 mg δύο φορές ημερησίως)	Maraviroc AUC _{tau} : ↑ 5,00 Maraviroc C _{max} : ↑ 3,38 Οι συγκεντρώσεις της κετοконаζόλης δε μετρήθηκαν, δεν αναμένεται καμία επίδραση.	Η δόση του CELSENTRI θα πρέπει να μειώνεται στα 150 mg δύο φορές ημερησίως όταν συγχορηγείται με κετοконаζόλη.
Ιτρακοναζόλη	Δεν μελετήθηκε. Η ιτρακοναζόλη είναι ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και θα αναμενόταν να αυξάνει την έκθεση στο maraviroc.	Η δόση του CELSENTRI θα πρέπει να μειώνεται στα 150 mg δύο φορές ημερησίως όταν συγχορηγείται με ιτρακοναζόλη.
Φλουконаζόλη	Η φλουконаζόλη θεωρείται ότι είναι μέτριος αναστολέας του CYP3A4. Οι φαρμακοκινητικές μελέτες πληθυσμού υποδεικνύουν ότι η προσαρμογή της δόσης του maraviroc δεν είναι απαραίτητη.	Το CELSENTRI σε δόση 300 mg δύο φορές ημερησίως θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν συγχορηγείται με φλουконаζόλη.
ANTI-IIIKA		
ANTI-HBV		
Πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη	Η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη δεν έχει μελετηθεί, δεν αναμένεται αλληλεπίδραση.	Το CELSENTRI σε δόση 300 mg δύο φορές ημερησίως και η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογή της δοσολογίας.
ANTI-HCV		
Ριμπαβιρίνη	Η ριμπαβιρίνη δεν έχει μελετηθεί, δεν αναμένεται αλληλεπίδραση.	Το CELSENTRI σε δόση 300 mg δύο φορές ημερησίως και η ριμπαβιρίνη μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογή της δοσολογίας.
ΚΑΤΑΧΡΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ		
Μεθαδόνη	Δε μελετήθηκε, δεν αναμένεται κάποια αλληλεπίδραση.	Το CELSENTRI σε δόση 300 mg δύο φορές ημερησίως και η μεθαδόνη μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογή της δοσολογίας.
Βουπρενορφίνη	Δε μελετήθηκε, δεν αναμένεται κάποια αλληλεπίδραση.	Το CELSENTRI σε δόση 300 mg δύο φορές ημερησίως και η βουπρενορφίνη μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογή της δοσολογίας.
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΕΙΩΣΗΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ		
Στατίνες	Δε μελετήθηκε, δεν αναμένεται κάποια αλληλεπίδραση.	Το CELSENTRI σε δόση 300 mg δύο φορές ημερησίως και οι στατίνες μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογή της δοσολογίας.
ANTIAPPYΘMIKA		

Διγοξίνη 0,25 mg Άπαξ δόση (maraviroc 300 mg δύο φορές ημερησίως).	Διγοξίνη. AUC _t : ↔ 1.00 Διγοξίνη. C _{max} : ↔ 1.04 Οι συγκεντρώσεις του maraviroc δε μετρήθηκαν, δεν αναμένεται κάποια αλληλεπίδραση.	Το CELSENTRI σε δόση 300 mg δύο φορές ημερησίως και η διγοξίνη μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογή της δοσολογίας Η επίδραση του maraviroc στην διγοξίνη σε δόση 600 mg δύο φορές ημερησίως δεν έχει μελετηθεί.
ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ		
Αιθινυλοιστραδιόλη 30 mcg μία φορά ημερησίως (maraviroc 100 mg δύο φορές ημερησίως)	Αιθινυλοιστραδιόλη AUC _t : ↔ 1,00 Αιθινυλοιστραδιόλη C _{max} : ↔ 0,99 Οι συγκεντρώσεις του maraviroc δε μετρήθηκαν, δεν αναμένεται καμία αλληλεπίδραση.	Το CELSENTRI σε δόση 300 mg δύο φορές ημερησίως και η αιθινυλοιστραδιόλη μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογή της δοσολογίας.
Λεβονοργεστρέλη 150mcg μία φορά ημερησίως (maraviroc 100 mg δύο φορές ημερησίως)	Λεβονοργεστρέλη. AUC ₁₂ : ↔ 0,98 Λεβονοργεστρέλη C _{max} : ↔ 1,01 Οι συγκεντρώσεις του maraviroc δε μετρήθηκαν, δεν αναμένεται καμία αλληλεπίδραση.	Το CELSENTRI σε δόση 300 mg δύο φορές ημερησίως και η λεβονοργεστρέλη μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογή της δοσολογίας.
ΗΡΕΜΙΣΤΙΚΑ		
Βενζοδιαζεπίνες		
Μιδαζολάμη 7.5 mg εφάπαξ δόση (maraviroc 300 mg δύο φορές ημερησίως)	Μιδαζολάμη AUC: ↔ 1,18 Μιδαζολάμη C _{max} : ↔ 1,21 Οι συγκεντρώσεις του maraviroc δε μετρήθηκαν, δεν αναμένεται καμία αλληλεπίδραση.	Το CELSENTRI σε δόση 300 mg δύο φορές ημερησίως και η μιδαζολάμη μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογή της δοσολογίας.
ΦΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ		
St John's Wort (<u>Hypericum Perforatum</u>)	Η συγχορήγηση του maraviroc με το St. John's Wort αναμένεται να μειώσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις του maraviroc και μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τα επίπεδα του maraviroc να είναι κάτω από τα επιθυμητά επίπεδα καθώς και να οδηγήσει σε απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης και πιθανή αντοχή στο maraviroc	Η συγχορήγηση του maraviroc και του St. John's Wort ή προϊόντων που περιέχουν St. John's Wort δε συνιστάται.

^a Ανατρέξτε στον Πίνακα 1 για τις δοσολογικές συστάσεις του maraviroc σε παιδιατρικούς ασθενείς κατά τη συγχορήγηση με αντιρετροϊκή θεραπεία και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του maraviroc σε έγκυες γυναίκες είναι περιορισμένα. Η επίδραση του maraviroc στην κύηση στον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σε υψηλές εκθέσεις. Η βασική φαρμακολογική δραστηριότητα (συγγένεια για τον CCR5 υποδοχέα) ήταν περιορισμένη στα είδη που μελετήθηκαν (βλέπε παράγραφο 5.3). Το maraviroc θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο αν το αναμενόμενο όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το maraviroc απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Διαθέσιμα τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έχουν δείξει ότι το maraviroc απεκκρίνεται σε μεγάλο βαθμό στο γάλα. Η βασική

φαρμακολογική δραστηριότητα (συγγένεια για τον CCR5 υποδοχέα) ήταν περιορισμένη στα είδη που μελετήθηκαν (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Συνιστάται οι μητέρες που ζούν με τον ιό HIV να μη θηλάζουν τα βρέφη τους προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τις επιδράσεις του maraviroc στην ανθρώπινη γονιμότητα. Σε αρουραίους, δεν υπήρξαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στην αρσενική ή θηλυκή γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το maraviroc μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι έχει αναφερθεί ζάλη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το maraviroc. Η κλινική κατάσταση του ασθενούς και το προφίλ ανεπιθύμητων συμβάντων του maraviroc πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, όταν εξετάζεται η ικανότητα του ασθενούς να οδηγεί, να κάνει ποδήλατο ή να χειρίζεται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Ενήλικες

Η αξιολόγηση των σχετιζόμενων με τη θεραπεία ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από δύο μελέτες Φάσης 2b/3 (MOTIVATE-1 και MOTIVATE -2) σε προθεραπευμένους ενήλικες ασθενείς και από μία μελέτη σε μη προθεραπευμένους ενήλικες ασθενείς (MERIT) προσβεβλημένους από HIV-1 με CCR5 τροπισμό (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν στις μελέτες Φάσης 2b/3 ήταν ναυτία, διάρροια, κόπωση και κεφαλαλγία. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος (ΚΟΣ) και συχνότητα. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και τα μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα που παρουσιάζονται παρακάτω δεν έχουν προσαρμοσθεί με βάση την έκθεση.

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες ή μετεγκριτικά

<u>Κατηγορία Οργανικού Συστήματος</u>	<u>Ανεπιθύμητη ενέργεια</u>	<u>Συχνότητα</u>
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πνευμονία, καντιντίαση του οισοφάγου	όχι συχνές
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστει και πολύποδες)	Καρκίνος χοληφόρων, διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα, νόσος του Hodgkin, οστικές μεταστάσεις, μεταστάσεις στο περιτόναιο, καρκίνος ρινοφάρυγγα, καρκίνωμα οισοφάγου	σπάνιες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναιμία	συχνές
	Πανκυτταροπενία, κοκκιοκυτταροπενία	σπάνιες
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία	συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Κατάθλιψη, αϋπνία	συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Σπασμοί και διαταραχές σχετιζόμενες με σπασμούς	όχι συχνές
Καρδιακές διαταραχές	Στηθάγχη	σπάνιες
Αγγειακές διαταραχές	Ορθοστατική υπόταση (βλέπε παράγραφο 4.4)	όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακό άλγος, μετεωρισμός, ναυτία	συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση	συχνές
	Υπερχολερυθριναιμία, αυξημένη γ-γλουταμυλοτρανσφεράση	όχι συχνές
	Τοξική ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια, κίρρωση του ήπατος, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος	σπάνιες
	Ηπατική ανεπάρκεια με αλλεργικά χαρακτηριστικά	πολύ σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα	συχνές
	Σύνδρομο Stevens-Johnson. Τοξική επιδερμική νεκρόλυση	σπάνιες / μη γνωστές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυοσίτιδα, αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος	όχι συχνές
	Μυϊκή ατροφία	σπάνιες
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Νεφρική ανεπάρκεια, πρωτεϊνουρία	όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις σχετιζόμενες με την οδό χορήγησης	Εξασθένιση	συχνές

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας όψιμου τύπου, οι οποίες εμφανίζονται τυπικά εντός 2-6 εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας και περιλαμβάνουν εξάνθημα, πυρετό, ηωσινοφιλία και ηπατικές αντιδράσεις (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4). Δερματικές και ηπατικές αντιδράσεις μπορούν να εμφανιστούν ως μεμονωμένα συμβάντα ή σε συνδυασμό.

Σε ασθενείς προσβεβλημένους από HIV, με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), ενδέχεται να εμφανιστεί φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικές ή σε υπολειμματικές ευκαιριακές λοιμώξεις. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί, ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την εμφάνιση τους ποικίλει περισσότερο και αυτά τα συμβάντα μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης, ειδικά σε ασθενείς με γενικώς αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη νόσο από HIV ή μακροχρόνια έκθεση σε συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία (CART). Η συχνότητα αυτής δεν είναι γνωστή (βλέπε παράγραφο 4.4).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συγκοπής που προκαλείται από ορθοστατική υπόταση.

Μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα

Στον Πίνακα 4 παρουσιάζεται η συχνότητα εμφάνισης $\geq 1\%$ μη φυσιολογικών εργαστηριακών ευρημάτων 3^{ου}-4^{ου} βαθμού (Κριτήρια ACTG [AIDS Clinical Trials Group - Ομάδα Κλινικών Δοκιμών για το AIDS]), βάσει της μέγιστης μεταβολής των τιμών των εργαστηριακών εξετάσεων, ανεξαρτήτως των αρχικών τιμών.

Πίνακας 4. Συχνότητα εμφάνισης $\geq 1\%$ μη φυσιολογικών εργαστηριακών ευρημάτων 3^{ου}-4^{ου} βαθμού (Κριτήρια ACTG [AIDS Clinical Trials Group - Ομάδα Κλινικών Δοκιμών για το AIDS]), βάσει της μέγιστης μεταβολής των τιμών των εργαστηριακών εξετάσεων (ανεξαρτήτως των αρχικών τιμών) στις μελέτες MOTIVATE 1 και MOTIVATE 2 (συγκεντρωτική ανάλυση, έως 48 εβδομάδες)

Εργαστηριακή παράμετρος	Όριο	Maraviroc 300 mg δύο φορές την ημέρα + OBT N =421* (%)	Εικονικό φάρμακο + OBT N =207* (%)
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			
Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση	>5,0x ULN	4,8	2,9
Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης	>5,0x ULN	2,6	3,4
Ολική χολερυθρίνη	>5,0x ULN	5,5	5,3
Διαταραχές του γαστρεντερικού			
Αμυλάση	>2,0x ULN	5,7	5,8
Λιπάση	>2,0x ULN	4,9	6,3
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	<750/mm ³	4,3	1,9

ULN: Ανώτερα φυσιολογικά όρια

OBT: Βελτιστοποιημένη υποκείμενη θεραπεία

* Τα ποσοστά έχουν υπολογιστεί βάσει του συνόλου των ασθενών που αξιολογήθηκαν για κάθε εργαστηριακή παράμετρο.

Οι μελέτες MOTIVATE επεκτάθηκαν πέραν των 96 εβδομάδων, με μια φάση παρατήρησης που παρατάθηκε στα 5 έτη ώστε να αξιολογηθεί η μακροπρόθεσμη ασφάλεια του maraviroc. Στα LTS/SE

(Μακροπρόθεσμης Ασφάλειας/Επιλεγμένα Τελικά Σημεία) συμπεριλαμβάνονταν θάνατος, συμβάματα που καθορίζουν το AIDS, ηπατική ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου/καρδιακή ισχαιμία, κακοήθειες, ραβδομύλυση και άλλες σοβαρές λοιμώδεις εκδηλώσεις με την θεραπεία με maraviroc. Η συχνότητα εμφάνισης αυτών των επιλεγμένων τελικών σημείων για τα άτομα σε maraviroc σε αυτή την φάση παρατήρησης ήταν σύμφωνη με την συχνότητα εμφάνισης που παρατηρήθηκε σε προηγούμενα χρονικά σημεία στις μελέτες.

Σε μη προθεραπευμένους ασθενείς, η συχνότητα εμφάνισης μη φυσιολογικών εργαστηριακών ευρημάτων 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού με βάση τα κριτήρια ACTG, ήταν παρόμοια μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων του maraviroc και της εφαιβιρένζης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών σε παιδιατρικούς ασθενείς βασίζεται σε δεδομένα για την ασφάλεια 48 Εβδομάδων από τη μελέτη A4001031, στην οποία 103 προθεραπευμένοι ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη ηλικίας 2 έως <18 ετών έλαβαν maraviroc δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με βελτιστοποιημένη υποκείμενη θεραπεία (OBT). Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε στις κλινικές μελέτες σε ενήλικες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Η υψηλότερη δόση που χορηγήθηκε σε κλινικές μελέτες ήταν 1200 mg. Η δοσοπεριοριστική ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η ορθοστατική υπόταση.

Παρατηρήθηκε παράταση του διαστήματος QT σε σκύλους και πιθήκους, σε συγκεντρώσεις στο πλάσμα 6 και 12 φορές αντίστοιχα, από αυτές που αναμένονται στους ανθρώπους κατά τη χορήγηση της μέγιστης συνιστώμενης δόσης των 300 mg δύο φορές την ημέρα. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική παράταση του διαστήματος QT σε σύγκριση με τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου + OBT στις κλινικές μελέτες Φάσης 3, όπου χρησιμοποιήθηκε η συνιστώμενη δόση maraviroc ή σε μία συγκεκριμένη φαρμακοκινητική μελέτη για την εκτίμηση της πιθανότητας παράτασης του διαστήματος QT από το maraviroc.

Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για την υπερδοσολογία με maraviroc. Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας θα πρέπει να αποτελείται από γενικά υποστηρικτικά μέτρα, που περιλαμβάνουν την παραμονή του ασθενή σε ύπτια θέση, την προσεκτική αξιολόγηση των ζωτικών σημείων του ασθενή, τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και το ΗΚΓ.

Αν ενδείκνυται, η αποβολή του δραστικού maraviroc που δεν έχει απορροφηθεί θα πρέπει να επιτυγχάνεται με έμετο ή πλύση στομάχου. Η χορήγηση ενεργού άνθρακα μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για να βοηθήσει στην απομάκρυνση της δραστικής ουσίας που δεν έχει απορροφηθεί. Επειδή το maraviroc δεσμεύεται σε μέτριο βαθμό από τις πρωτεΐνες, η αιμοδιύλιση μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη για την απομάκρυνση του συγκεκριμένου φαρμάκου. Θα πρέπει να συνιστάται περαιτέρω αντιμετώπιση σύμφωνα με το εθνικό κέντρο δηλητηριάσεων, όπου αυτό είναι διαθέσιμο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντι-ικά για συστηματική χρήση, άλλα αντι-ικά Κωδικός ATC: J05AX09

Μηχανισμός δράσης

Το maraviroc ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται CCR5 ανταγωνιστές. Το maraviroc δεσμεύεται εκλεκτικά στον ανθρώπινο υποδοχέα χημειοκινών CCR5, εμποδίζοντας την είσοδο του HIV-1 με CCR5 τροπισμό στα κύτταρα.

Αντι-ική δράση *in vitro*

Το maraviroc δεν παρουσιάζει αντι-ική δράση *in vitro* έναντι ιών που μπορούν να χρησιμοποιούν τον υποδοχέα CXCR4 ως συνυποδοχέα εισόδου (ιός με διπλό τροπισμό ή ιός με CXCR4 τροπισμό, που παρακάτω ονομάζεται συλλογικά «ιός που χρησιμοποιεί τον υποδοχέα CXCR4»). Η προσαρμοσμένη τιμή της EC₉₀ στον ορό, σε 43 κλινικά απομονωθέντα στελέχη, κυρίως HIV-1, ήταν 0,57 (0,06-10,7) ng/mL, χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφορετικών υποτύπων που δοκιμάστηκαν. Η αντι-ική δράση του maraviroc έναντι του HIV-2 δεν έχει εκτιμηθεί. Για λεπτομέρειες παρακαλούμε ανατρέξτε στη φαρμακολογική ενότητα της Ευρωπαϊκής Δημόσιας Έκθεσης Αξιολόγησης (EPAR) του CELSENTRI στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA).

Όταν χρησιμοποιήθηκε με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα σε κυτταρική καλλιέργεια, ο συνδυασμός του maraviroc δεν ήταν ανταγωνιστικός με τις κατηγορίες των NRTI, των NNRTI, των PI ή με τον αναστολέα σύντηξης του HIV ενφουβιτρίδη.

Ιολογική διαφυγή

Ιολογική διαφυγή από το maraviroc μπορεί να συμβεί μέσω 2 οδών: της εμφάνισης προϋπάρχοντος ιού ο οποίος μπορεί να χρησιμοποιήσει τον CXCR4 ως συνυποδοχέα εισόδου (ιός που χρησιμοποιεί τον υποδοχέα CXCR4) ή της επιλογής ιού ο οποίος συνεχίζει να χρησιμοποιεί αποκλειστικά τον δεσμευμένο με φάρμακο CCR5 (ιός με CCR5 τροπισμό).

In vitro

Επιλέχθηκαν *in vitro* υπότυποι του HIV-1 με μειωμένη ευαισθησία στο maraviroc μετά από διαδοχική καλλιέργεια δύο ιών με CCR5 τροπισμό (0 εργαστηριακά στελέχη, 2 κλινικά απομονωθέντα στελέχη). Οι ανθεκτικοί στο maraviroc ιοί παρέμειναν με CCR5 τροπισμό και δεν παρατηρήθηκε μετάβαση από ιό με CCR5 τροπισμό σε ιό που χρησιμοποιεί τον υποδοχέα CXCR4.

Φαινοτυπική αντοχή

Οι καμπύλες συγκέντρωσης-απόκρισης για τους ανθεκτικούς στο maraviroc ιούς χαρακτηρίστηκαν φαινοτυπικά από καμπύλες που δεν κατάφεραν να επιτύχουν 100% αναστολή σε αναλύσεις ύστερα από διαδοχικές αραιώσεις του maraviroc (<100% μέγιστη ποσοστιαία αναστολή (ΜΠΑ)). Οι παραδοσιακά χρησιμοποιούμενες μεταβολές του λόγου IC₅₀/IC₉₀, δεν ήταν μία χρήσιμη παράμετρος στη μέτρηση της φαινοτυπικής αντοχής, καθώς αυτές οι τιμές μερικές φορές ήταν αμετάβλητες παρά τη σημαντικά μειωμένη ευαισθησία.

Γονοτυπική αντοχή

Μεταλλάξεις βρέθηκαν να αθροίζονται στο περίβλημα της γλυκοπρωτεΐνης gp120 (η πρωτεΐνη του ιού που συνδέεται με τον συνυποδοχέα CCR5). Η θέση των μεταλλάξεων αυτών δεν ήταν συνεπής μεταξύ των διαφορετικών απομονωθέντων στελεχών. Επομένως, η συσχέτιση αυτών των μεταλλάξεων με την ευαισθησία στο maraviroc σε άλλους ιούς δεν είναι γνωστή.

Διασταυρούμενη αντοχή in vitro

Τα κλινικά απομονωθέντα στελέχη του HIV-1, τα οποία είναι ανθεκτικά σε NRTIs, NNRTIs, PIs και στην ενφουβιρίδη, ήταν όλα ευαίσθητα στο maraviroc στις κυτταρικές καλλιέργειες. Οι ιοί που εμφανίστηκαν να είναι ανθεκτικοί στο maraviroc in vitro παρέμειναν ευαίσθητοι στον αναστολέα σύντηξης ενφουβιρίδη και στη σακουϊναβίρη.

In vivo

Προθεραπευμένοι Ενήλικοι Ασθενείς

Στις βασικές μελέτες (MOTIVATE 1 και MOTIVATE 2) το 7,6 % των ασθενών είχε μία αλλαγή στο αποτέλεσμα του τροπισμού από CCR5 τροπισμό σε CXCR4 τροπισμό ή σε διπλό/μικτό τροπισμό, μεταξύ των φάσεων ελέγχου και έναρξης (μία περίοδος 4-6 εβδομάδων).

Αποτυχία με τον ιό που χρησιμοποιεί τον υποδοχέα CXCR4:

Ο ιός που χρησιμοποιεί τον υποδοχέα CXCR4 ανιχνεύθηκε κατά την αποτυχία στο 60% περίπου των ατόμων που δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με το maraviroc σε σύγκριση με το 6% των ατόμων που δεν ανταποκρίθηκαν στην ομάδα της θεραπείας με εικονικό φάρμακο + OBT. Προκειμένου να διερευνηθεί η πιθανή προέλευση του ιού που χρησιμοποιεί τον υποδοχέα CXCR4, κατά τη διάρκεια της θεραπείας, διεξήχθη λεπτομερής κλωνική ανάλυση σε ιό από 20 αντιπροσωπευτικά άτομα (16 άτομα από την ομάδα του maraviroc και 4 άτομα από την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο + OBT), στα οποία ο ιός που χρησιμοποιεί τον υποδοχέα CXCR4 ανιχνεύθηκε μετά την αποτυχία της θεραπείας. Αυτή η ανάλυση έδειξε ότι ο ιός που χρησιμοποιεί τον υποδοχέα CXCR4 προήλθε από προϋπάρχουσα δεξαμενή ιών που χρησιμοποιούσαν τον υποδοχέα CXCR4 και δεν είχε ανιχνευθεί στην αρχή της θεραπείας, παρά από μετάλλαξη του ιού με CCR5 τροπισμό που υπήρχε στην αρχή της θεραπείας. Μία ανάλυση του τροπισμού μετά από αποτυχία θεραπείας με το maraviroc, με εμφάνιση ιού που χρησιμοποιεί τον υποδοχέα CXCR4 σε ασθενείς που είχαν ιό με CCR5 τροπισμό κατά την έναρξη της θεραπείας, έδειξε ότι ο πληθυσμός του ιού αποκτά πάλι τροπισμό για τον CCR5 στους 33 από τους 36 ασθενείς με περισσότερες από 35 ημέρες παρακολούθησης.

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, κατά το χρόνο αποτυχίας με ιό με CXCR4 τροπισμό, το μοντέλο αντοχής στα άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα εμφανίζεται όμοιο με εκείνο του πληθυσμού με CCR5 τροπισμό, στην αρχή της θεραπείας. Ως εκ τούτου, στην επιλογή του δοσολογικού σχήματος θεραπείας, θα πρέπει να υποτεθεί ότι οι ιοί που αποτελούν μέρος του προηγούμενως μη ανιχνεύσιμου πληθυσμού που χρησιμοποιεί τον υποδοχέα CXCR4 (π.χ. ελάχιστος ιικός πληθυσμός) εμφανίζουν το ίδιο μοντέλο αντοχής όπως ο πληθυσμός με CCR5 τροπισμό.

Αποτυχία με τον ιό με CCR5 τροπισμό:

Φαινοτυπική αντοχή

Σε ασθενείς με ιό CCR5 τροπισμό τη στιγμή της αποτυχίας της αγωγής με maraviroc, 22 από τους 58 ασθενείς είχαν ιό με μειωμένη ευαισθησία στο maraviroc. Στους υπόλοιπους 36 ασθενείς δεν υπήρχε ένδειξη για ιό με μειωμένη ευαισθησία όπως εξακριβώθηκε από διερευνητικές ιολογικές αναλύσεις σε μία αντιπροσωπευτική ομάδα. Η δεύτερη ομάδα είχε δείκτες σχετιζόμενους με χαμηλή συμμόρφωση (χαμηλά και μεταβλητά επίπεδα φαρμάκων και συχνά μία υπολογιζόμενη υψηλή υπολειπόμενη βαθμολογία ευαισθησίας (residual sensitivity score) της OBT). Σε ασθενείς με μόνο ιούς με CCR5 τροπισμό που αποτυγχάνουν στη θεραπεία, το maraviroc μπορεί να θεωρηθεί ακόμα ενεργό εάν η MPI είναι $\geq 95\%$ (δοκιμασία Phenosense Entry). In vivo υπολειπόμενη δραστηριότητα για ιούς με τιμές MPI $< 95\%$ δεν έχει καθοριστεί.

Γονοτυπική αντοχή

Ένα σχετικά μικρό ποσοστό ασθενών, οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία που περιέχει maraviroc, έχουν αποτύχει με τη φαινοτυπική αντοχή (δηλ. την ικανότητα χρήσης δεσμευμένου σε φάρμακο CCR5 με

MPI <95%). Μέχρι στιγμής, δεν έχουν ταυτοποιηθεί χαρακτηριστική(ές) μετάλλαξη(εις). Οι υποκαταστάσεις αμινοξέων gp120 που έχουν ταυτοποιηθεί μέχρι στιγμής, είναι συγκυριακές και εγγενώς απρόβλεπτες όσον αφορά την ευαισθησία του *maravíros*.

Προθεραπευμένοι Παιδιατρικοί ασθενείς

Στην ανάλυση της Εβδομάδας 48 (N=103), ιός χωρίς CCR5 τροπισμό ανιχνεύτηκε σε 5/23 (22%) ασθενείς με ιολογική αποτυχία. Ένας ακόμα ασθενής είχε ιό με CCR5 τροπισμό με μειωμένη ευαισθησία στο *maravíros* κατά την ιολογική αποτυχία, παρόλο που αυτή δεν διατηρήθηκε στο τέλος της θεραπείας. Γενικά, οι ασθενείς με ιολογική αποτυχία φάνηκε να έχουν χαμηλή συμμόρφωση τόσο με το *maravíros* όσο και με τα βασικά συστατικά των σχημάτων της αντιρετροϊκής θεραπείας τους. Συνολικά, οι μηχανισμοί αντοχής στο *maravíros* που παρατηρήθηκαν σε αυτόν τον προθεραπευμένο παιδιατρικό πληθυσμό ήταν παρόμοιοι με εκείνους που παρατηρήθηκαν σε πληθυσμούς ενηλίκων.

Κλινικά αποτελέσματα

Μελέτες σε Προθεραπευμένους Ενήλικους Ασθενείς με λοίμωξη από ιό με CCR5 τροπισμό

Η κλινική αποτελεσματικότητα του *maravíros* (σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα) στα επίπεδα του RNA του HIV στο πλάσμα και τον αριθμό των CD4+ κυττάρων έχει ερευνηθεί σε δύο βασικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, πολυκεντρικές μελέτες (MOTIVATE-1 και MOTIVATE-2, n=1076) σε ασθενείς που έχουν προσβληθεί από HIV-1 με CCR5 τροπισμό, όπως καθορίζεται από την ανάλυση Trofile της Monogram.

Οι ασθενείς που επιλέχθηκαν για αυτές τις μελέτες είχαν προηγουμένως εκτεθεί σε τουλάχιστον 3 κατηγορίες αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων [≥ 1 ν(NRTIs, ≥ 1 NNRTIs, ≥ 2 PIs, και/ή ενφουβιρίδη] ή τεκμηριωμένη αντοχή σε τουλάχιστον έναν παράγοντα από κάθε κατηγορία. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:2:1 σε *maravíros* 300 mg (ισοδύναμη δόση) άπαξ ημερησίως, δύο φορές ημερησίως ή σε εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με βελτιστοποιημένη βασική θεραπεία αποτελούμενη από 3 έως 6 αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα (εξαιρουμένης της χαμηλής δόσης ριτοναβίρης). Η OBT επιλέχθηκε με βάση το ιστορικό θεραπείας του ασθενούς και τις αρχικές μετρήσεις γονοτυπικής και φαινοτυπικής αντοχής του ιού.

Πίνακας 5: Δημογραφικά και αρχικά χαρακτηριστικά ασθενών (Συγκεντρωτικές μελέτες MOTIVATE-1 και MOTIVATE-2)

Δημογραφικά Χαρακτηριστικά και Χαρακτηριστικά κατά την Έναρξη	Maraviroc 300 mg δύο φορές την ημέρα + OBT	Εικονικό φάρμακο + OBT
	N = 426	N = 209
Ηλικία (έτη) (Εύρος, έτη)	46,3 21-73	45,7 29-72
Αρσενικό Φύλο	89.7%	88.5%
Φυλή (Λευκή/Μαύρη/Άλλη)	85.2% / 12% / 2.8%	85.2% / 12.4% / 2.4%
Μέσα Αρχικά Επίπεδα HIV-1 RNA (log ₁₀ αντίγραφα/mL)	4,85	4,86
Διάμεσος Αρχικός Αριθμός CD4+ Κυττάρων (κύτταρα/mm ³) (εύρος, κύτταρα/mm ³)	166,8 (2,0-820,0)	171,3 (1,0-675,0)
Αρχικό Ιικό Φορτίο ≥ 100.000 αντίγραφα/mL	179 (42,0%)	84 (40,2%)
Αρχικός Αριθμός CD4+ Κυττάρων ≤ 200 κύτταρα/mm ³	250 (58,7%)	118 (56,5%)
Αριθμός (Ποσοστό) ασθενών με τιμή GSS (τιμή γονοτυπικής ευαισθησίας) 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%)

¹Βάσει του προσδιορισμού αντοχής GeneSeq

Στις βασικές κλινικές μελέτες συμπεριελήφθη περιορισμένος αριθμός ασθενών που ανήκε σε φυλές διαφορετικές από εκείνη των Καυκάσιων, επομένως πολύ περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών.

Η μέση αύξηση στον αριθμό των CD4+ κυττάρων από την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς στους οποίους απέτυχε η αγωγή και σημειώθηκε μεταβολή του αποτελέσματος του τροπισμού, σε ιό με διπλό/μικτό τροπισμό ή ιό με CXCR4 τροπισμό, στην ομάδα που έλαβε maraviroc 300 mg δύο φορές την ημέρα + OBT (+56 κύτταρα/mm³), ήταν μεγαλύτερη από αυτήν που παρατηρήθηκε στους ασθενείς στους οποίους απέτυχε η θεραπεία με εικονικό φάρμακο + OBT (+13,8 κύτταρα/mm³), ανεξαρτήτως τροπισμού.

Πίνακας 6: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας κατά την εβδομάδα 48 (συγκεντρωτικές μελέτες MOTIVATE-1 και MOTIVATE-2)

Αποτελέσματα	Maraviroc 300 mg δύο φορές την ημέρα + OBT N=426	Εικονικό φάρμακο + OBT N=209	Διαφορά¹ (Διάστημα εμπιστοσύνης²)
HIV-1 RNA Μέση μεταβολή από την έναρξη (log αντίγραφα/mL)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1.327, -0.783)
Ποσοστό ασθενών με HIV-1 RNA επίπεδα <400 αντίγραφα/mL	56,1%	22,5%	Σχετικός Λόγος Συμπληρωματικών Πιθανοτήτων (Odds ratio): 4,76 (3,24, 7,00)
Ποσοστό ασθενών με HIV-1 RNA επίπεδα <50 αντίγραφα/mL	45,5%	16,7%	Σχετικός Λόγος Συμπληρωματικών Πιθανοτήτων (Odds ratio): 4,49 (2,96, 6,83)
Αριθμός CD4+ κυττάρων Μέση μεταβολή από την έναρξη (κύτταρα/μL)	122,78	59,17	63,13 (44,28, 81,99) ²

¹ Τιμές p< 0,0001

² Για όλα τα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας, τα διαστήματα εμπιστοσύνης ήταν 95%, εκτός από τη μεταβολή του HIV-1 RNA από την έναρξη, η οποία ήταν 97,5%

Σε μια αναδρομική ανάλυση των μελετών MOTIVATE με μια πιο ευαίσθητη δοκιμασία για τον έλεγχο τροπισμού (Trofile ES), τα ποσοστά ανταπόκρισης (<50 αντίγραφα/ml την 48η εβδομάδα) σε ασθενείς που ανιχνεύθηκε κατά την έναρξη μόνο ιός με CCR5 τροπισμό ήταν 48,2% σε εκείνους που έλαβαν θεραπεία με maraviroc + OBT (n=328) και 16,3% σε εκείνους που έλαβαν θεραπεία μόνο με OBT (n=178).

Το maraviroc 300 mg δύο φορές την ημέρα + OBT ήταν ανώτερο σε σχέση με εικονικό φάρμακο + OBT, σε όλες τις υποομάδες των ασθενών που αναλύθηκαν (βλέπε Πίνακα 7). Οι ασθενείς με πολύ χαμηλό αριθμό CD4+ κυττάρων στην αρχή της θεραπείας (δηλ. <50 κύτταρα/μL) είχαν λιγότερο ευνοϊκή έκβαση. Αυτή η υποομάδα είχε υψηλό βαθμό κακών δεικτών πρόγνωσης, δηλ. εκτεταμένη ανοχή και υψηλό ιικό φορτίο στην αρχή της θεραπείας. Ωστόσο, φάνηκε σημαντικό θεραπευτικό όφελος για το maraviroc σε σύγκριση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο + OBT (βλέπε Πίνακα 7).

Πίνακας 7: Αναλογία ασθενών που πέτυχαν <50 αντίγραφα/mL κατά την Εβδομάδα 48 ανά υποομάδα (συγκεντρωτικές μελέτες MOTIVATE-1 και MOTIVATE-2, πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)

Υποομάδες	HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL	
	Maraviroc 300 mg δύο φορές την ημέρα + OBT N=426	Εικονικό φάρμακο + OBT N=209
HIV-1 RNA στον αρχικό έλεγχο (αντίγραφα/mL): <100.000 ≥100.000	58,4% 34,7%	26,0% 9,5%
Αρχικά επίπεδα CD4+ κυττάρων (κύτταρα/μL): <50 50-100 101-200 201-350 ≥ 350	16,5% 36,4% 56,7% 57,8% 72,9%	2,6% 12,0% 21,8% 21,0% 38,5%
Αριθμός δραστικών ARV στη βελτιστοποιημένη βασική θεραπεία ¹ : 0 1 2 ≥3	32,7% 44,5% 58,2% 62%	2,0% 7,4% 31,7% 38,6%

¹ Βάσει της τιμής GSS.

Μελέτες σε Προθεραπευμένους Ενήλικους Ασθενείς με λοίμωξη από ιό που παρουσιάζει τροπισμό για άλλους υποδοχείς εκτός του CCR5

Η μελέτη A4001029 ήταν μια διερευνητική μελέτη σε ασθενείς προσβεβλημένους από HIV-1 με διπλό/μικτό τροπισμό ή HIV-1 με CXCR4 τροπισμό, με σχεδιασμό παρόμοιο με εκείνο των μελετών MOTIVATE-1 και MOTIVATE-2. Η χρήση του maraviroc δεν συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του HIV 1 RNA σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε αυτά τα άτομα και δεν παρατηρήθηκε καμία ανεπιθύμητη επίδραση στον αριθμό κυττάρων CD4 +.

Μελέτες σε Ενήλικους Ασθενείς με λοίμωξη από ιό με CCR5 τροπισμό που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία

Μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη (MERIT) ερεύνησε το maraviroc έναντι της εφαιβιρένζης, και τα δύο σε συνδυασμό με ζιδοβουδίνη/λαμβουδίνη (n=721, 1:1). Μετά από 48 εβδομάδες θεραπείας, το maraviroc, δεν εκπλήρωσε τα κριτήρια μη κατωτερότητας έναντι της εφαιβιρένζης για το τελικό σημείο του HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL (65,3 έναντι 69,3 % αντίστοιχα, κατώτερο όριο διαστήματος εμπιστοσύνης -11,9%). Περισσότεροι ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με maraviroc, διέκοψαν λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας (43 έναντι 15) και μεταξύ των ασθενών με έλλειψη αποτελεσματικότητας, η αναλογία των ασθενών που απέκτησε ανοχή στους NRTI (κυρίως στη λαμβουδίνη) ήταν υψηλότερη στο σκέλος του maraviroc. Λιγότεροι ασθενείς διέκοψαν το maraviroc λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (15 έναντι 49).

Μελέτες σε Ενήλικους Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της Ηπατίτιδας B και/ή Ηπατίτιδας C

Η ηπατική ασφάλεια του maraviroc σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες σε ασθενείς με λοίμωξη από CCR5 τροπισμό HIV-1 με HIV RNA <50 αντίγραφα/mL και συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C και/ή της ηπατίτιδας B αξιολογήθηκε σε μία πολυκεντρική,

τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη. 70 ασθενείς (Κατηγορία A κατά Child-Pugh, n=64, Κατηγορία B κατά Child-Pugh, n=6) τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του maraviroc και 67 ασθενείς (Κατηγορία A κατά Child-Pugh, n=59, Κατηγορία B, κατά Child-Pugh, n=8) τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Ο κύριος στόχος ήταν η αξιολόγηση της επίπτωσης διαταραχών της ALT Βαθμού 3 και 4 ($>5x$ το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) εάν τα αρχικά επίπεδα της ALT ήταν $\leq$ ULN, ή $>3,5x$ την αρχική τιμή εάν τα αρχικά επίπεδα της ALT ήταν $>$ ULN) την Εβδομάδα 48. Ένας ασθενής σε κάθε σκέλος θεραπείας πέτυχε το κύριο καταληκτικό σημείο έως την Εβδομάδα 48 (την Εβδομάδα 8 για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου και την Εβδομάδα 36 για το σκέλος του maraviroc).

Μελέτες σε Προθεραπευμένους Παιδιατρικούς Ασθενείς με λοίμωξη από ιό με CCR5 τροπισμό

Η A4001031 είναι μια ανοικτή, πολυκεντρική μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 2 ετών έως κάτω των 18 ετών) με λοίμωξη από HIV-1 με CCR5 τροπισμό, όπως καθορίστηκε με τη δοκιμασία ενισχυμένης ευαισθησίας Trofile.

Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν επίπεδα HIV-1 RNA υψηλότερα από 1.000 αντίγραφα/mL κατά την Προκαταρκτική Αξιολόγηση.

Όλοι οι ασθενείς (n = 103) έλαβαν maraviroc δύο φορές την ημέρα και OBT. Η δοσολογία του maraviroc βασίστηκε στην επιφάνεια σώματος και οι δόσεις προσαρμόστηκαν ανάλογα με το αν ο ασθενής λάμβανε ισχυρούς αναστολείς του CYP3A ή/και επαγωγείς.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με επιτυχή δοκιμασία τροπισμού, ιός με διπλό μικτό/CXCR4 τροπισμό ανιχνεύτηκε περίπου στο 40% των δειγμάτων προκαταρκτικής αξιολόγησης (8/27, 30% στους ασθενείς ηλικίας 2-6 ετών 31/81, 38% στους ασθενείς ηλικίας 6-12 ετών και 41/90, 46% στους ασθενείς ηλικίας 12-18 ετών), γεγονός που υπογραμμίζει τη σημασία της δοκιμασίας τροπισμού και στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Ο πληθυσμός ήταν 52% θήλεις και 69% μαύροι με μέση ηλικία 10 έτη (εύρος: 2 έτη έως 17 έτη). Στην έναρξη της μελέτης, η μέση τιμή του HIV-1 RNA στο πλάσμα ήταν $4,3 \log_{10}$ αντίγραφα/mL (εύρος 2,4 έως $6,2 \log_{10}$ αντίγραφα/mL), ο μέσος αριθμός των CD4+ κυττάρων ήταν 551 κύτταρα/mm³ (εύρος 1 έως 1.654 κύτταρα/mm³) και το μέσο % των CD4+ κυττάρων ήταν 21% (εύρος 0% έως 42%).

Στις 48 εβδομάδες, με χρήση ανάλυσης κατά την οποία τα περιστατικά με ελλείποντα δεδομένα, αλλαγή θεραπείας ή διακοπή της θεραπείας εκλαμβάνονταν ως περιστατικά αποτυχίας της θεραπείας, το 48% των ασθενών που έλαβαν maraviroc και OBT πέτυχαν επίπεδο HIV-1 RNA στο πλάσμα χαμηλότερο από 48 αντίγραφα/mL και το 65% των ασθενών πέτυχαν επίπεδο HIV-1 RNA στο πλάσμα χαμηλότερο από 400 αντίγραφα/mL. Η μέση αύξηση του αριθμού των CD4+ κυττάρων (ποσοστό) από την έναρξη της μελέτης έως την Εβδομάδα 48 ήταν 247 κύτταρα/mm³ (5%).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απορρόφηση του maraviroc είναι μεταβλητή με πολλές κορυφές. Οι διάμεσες μέγιστες συγκεντρώσεις του maraviroc στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε δύο ώρες (εύρος 0,5-4 ώρες), μετά από τη χορήγηση εφάπαξ, από του στόματος, δόσεων κυκλοφορούντων δισκίων 300 mg σε υγιείς εθελοντές. Η φαρμακοκινητική του από του στόματος χορηγούμενου maraviroc δεν είναι δοσοεξαρτώμενη σε όλο το δοσολογικό εύρος. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μιας δόσης 100 mg είναι 23% και προβλέπεται να φτάσει το 33% στα 300 mg. Το maraviroc είναι ένα υπόστρωμα για τον μεταφορέα απομάκρυνσης φαρμάκων γλυκοπρωτεΐνη P.

Η συγχορήγηση ενός δισκίου 300 mg με ένα πρωινό πλούσιο σε λιπαρά μείωσε την C_{max} και την AUC του maraviroc κατά 33% και η συγχορήγηση πόσιμου διαλύματος 75 mg με ένα πρωινό πλούσιο σε

λιπαρά μείωσε την AUC του maraviroc κατά 73% σε ενήλικες υγιείς εθελοντές. Οι μελέτες με τα δισκία κατέδειξαν μειωμένη επίδραση της τροφής σε υψηλότερες δόσεις.

Δεν υπήρχαν περιορισμοί στη λήψη τροφής στις μελέτες σε ενήλικες (με χρήση σκευασμάτων σε μορφή δισκίων) ή στην παιδιατρική μελέτη (με χρήση σκευασμάτων σε μορφή δισκίων και πόσιμου διαλύματος). Τα αποτελέσματα δεν κατέδειξαν καμία σημαντική ανησυχία ως προς την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια σε σχέση με τη χορήγηση της δόσης σε συνθήκες σίτισης ή νηστείας. Επομένως, το maraviroc σε μορφή δισκίων και πόσιμου διαλύματος μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς φαγητό στις συνιστώμενες δόσεις σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 10 kg (βλέπε παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Το maraviroc συνδέεται (σε ποσοστό περίπου 76%) στις ανθρώπινες πρωτεΐνες του πλάσματος και παρουσιάζει μέτρια συγγένεια για τη λευκωματίνη και την α-1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Ο όγκος κατανομής του maraviroc είναι περίπου 194 λίτρα.

Βιομετασχηματισμός

Μελέτες σε ανθρώπους και μελέτες *in vitro* στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν μικροσωμάτια ανθρώπινου ήπατος και εκφραζόμενα ένζυμα έχουν δείξει ότι το maraviroc μεταβολίζεται κυρίως μέσω του συστήματος του κυτοχρώματος P450 σε μεταβολίτες που είναι ουσιαστικά ανενεργοί έναντι του HIV-1. Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι το CYP3A4 είναι το κύριο ένζυμο που ευθύνεται για το μεταβολισμό του maraviroc. Επίσης, μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι τα πολυμορφικά ένζυμα CYP2C9, CYP2D6 και CYP2C19 δε συμβάλλουν σημαντικά στο μεταβολισμό του maraviroc.

Το maraviroc είναι το κύριο κυκλοφορούν συστατικό (περίπου 42% ραδιενέργεια), μετά από εφάπαξ δόση από το στόμα 300 mg. Ο σημαντικότερος κυκλοφορών μεταβολίτης στους ανθρώπους είναι μια δευτεροταγής αμίνη (περίπου 22% ραδιενέργεια), που σχηματίζεται με N-απαλκυσίωση. Αυτός ο πολικός μεταβολίτης δεν παρουσιάζει σημαντική φαρμακολογική δράση. Άλλοι μεταβολίτες είναι προϊόντα μονοοξειδώσεως και αποτελούν μόνο ελάχιστο συστατικό ραδιενέργειας στο πλάσμα.

Απέκκριση

Διεξήχθη μια μελέτη ισοζυγίου μάζας/απέκκρισης χρησιμοποιώντας μια εφάπαξ δόση maraviroc 300mg, επισημασμένης με ¹⁴C. Περίπου 20% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα, ενώ 76% ανακτήθηκε στα κόπρανα σε διάστημα 168 ωρών. Το maraviroc ήταν το κύριο συστατικό που βρέθηκε στα ούρα (μέση τιμή 8% της δόσης) και στα κόπρανα (μέση τιμή 25% της δόσης). Ό,τι απέμεινε απεκκρίθηκε με τη μορφή μεταβολιτών. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση (30 mg) η ημίσεια ζωή του maraviroc ήταν 13,2 ώρες, ενώ το 22 % της δόσης απεκκρίθηκε αμετάβλητο στα ούρα και οι τιμές της ολικής κάθαρσης και της νεφρικής κάθαρσης ήταν 44,0 L/h και 10,17 L/h αντίστοιχα.

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών:

Παιδιατρικός πληθυσμός

Εντατική αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής του maraviroc διενεργήθηκε σε 50 προθεραπευμένους παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 με CCR5 τροπισμό, ηλικίας 2 έως 18 ετών (σωματικό βάρος 10,0 έως 57,6 kg) στο στάδιο καθορισμού της δόσης της κλινικής μελέτης A4001031. Κατά τις ημέρες που διενεργείτο η εντατική αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής, οι δόσεις χορηγήθηκαν με φαγητό και βελτιστοποιήθηκαν για την επίτευξη μέσης συγκέντρωσης κατά τη διάρκεια του δοσολογικού μεσοδιαστήματος (C_{avg}) μεγαλύτερης από 100 ng/mL. Διαφορετικά, το maraviroc χορηγήθηκε με ή χωρίς φαγητό. Η αρχική δόση του maraviroc υπολογίστηκε αναπροσαρμόζοντας τις βασισόμενες σε επιφάνεια σώματος (BSA) 1,73 m² δόσεις των ενηλίκων σε ζώνες δόσεων με βάση την BSA (m²) για τα παιδιά και τους εφήβους. Επιπλέον, η δοσολογία βασίστηκε στο αν οι ασθενείς λάμβαναν ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (38/50), ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A (2/50) ή άλλα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που δεν είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A ή ισχυροί

επαγωγείς του CYP3A (10/50) στο πλαίσιο της OBT. Σποραδική αξιολόγηση φαρμακοκινητικής διενεργήθηκε σε όλους τους ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων των 47 επιπλέον ασθενών που λάμβαναν ισχυρούς αναστολείς του CYP3A οι οποίοι δεν συμπεριλήφθηκαν στο στάδιο καθορισμού της δόσης. Η επίδραση των ισχυρών αναστολέων ή/και επαγωγέων του CYP3A στις παραμέτρους φαρμακοκινητικής του maraviroc σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρείται σε ενήλικες.

Οι βασιζόμενες στην BSA (m^2) ζώνες δόσεων τροποποιήθηκαν σε βασιζόμενες στο σωματικό βάρος (kg) ζώνες δόσεων για την απλοποίηση της χορήγησης και τη μείωση των σφαλμάτων στη δοσολογία (βλέπε παράγραφο 4.2). Η χρήση βασιζόμενων στο σωματικό βάρος (kg) δόσεων σε προθεραπευμένα παιδιά και εφήβους με λοίμωξη από HIV-1 οδηγεί σε έκθεση στο maraviroc που είναι παρόμοια με εκείνη που παρατηρείται σε προθεραπευμένους ενήλικες που λαμβάνουν τις συνιστώμενες δόσεις με συγχωρηγούμενα φάρμακα. Δεν έχει εξακριβωθεί η φαρμακοκινητική του maraviroc σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηλικιωμένοι

Διεξήχθη ανάλυση πληθυσμού των μελετών Φάσης 1/2a και Φάσης 3 (ηλικίας 16-65 ετών) στην οποία δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση της ηλικίας (βλέπε παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Μία μελέτη συνέκρινε την φαρμακοκινητική μίας εφάπαξ δόσης των 300 mg maraviroc σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($CL_{Cr} < 30$ mL/min, $n=6$) και νεφροπάθεια τελικού σταδίου (NTΣ) έναντι υγιών εθελοντών ($n=6$). Η γεωμετρική μέση AUC_{inf} (CV%) για το maraviroc ήταν ως ακολούθως: υγιείς εθελοντές (φυσιολογική νεφρική λειτουργία) 1348,4 ng·h/mL (61%), σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία 4367,7 ng·h/mL (52%), NTΣ (χορήγηση μετά την αιμοκάθαρση) 2677,4 ng·h/mL (40%), NTΣ (χορήγηση πριν την αιμοκάθαρση) 2805,5 ng·h/mL (45%). Η C_{max} (CV%) ήταν 335,6 ng/mL (87%) σε υγιείς εθελοντές (φυσιολογική νεφρική λειτουργία), 801,2 ng/mL (56%) σε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, 576,7 ng/mL (51%) σε NTΣ (χορήγηση μετά την αιμοκάθαρση) και 478,5 ng/mL (38%) σε NTΣ (χορήγηση πριν την αιμοκάθαρση). Η αιμοκάθαρση είχε ελάχιστη επίδραση στην έκθεση σε ασθενείς με NTΣ. Οι εκθέσεις που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και NTΣ ήταν εντός του εύρους που παρατηρήθηκε σε μελέτες χορήγησης εφάπαξ δόσης maraviroc 300 mg σε υγιείς εθελοντές με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Επομένως, δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, οι οποίοι λαμβάνουν maraviroc χωρίς έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5).

Επιπλέον, η μελέτη συνέκρινε τη φαρμακοκινητική πολλαπλών δόσεων maraviroc σε συνδυασμό με σακουίναβιρη/ριτοναβιρη 1000/100 mg δύο φορές ημερησίως (έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4) για 7 ημέρες σε ασθενείς με ελαφρά νεφρική δυσλειτουργία ($CL_{Cr} > 50$ και ≤ 80 mL/min, $n=6$) και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ($CL_{Cr} \geq 30$ και ≤ 50 mL/min, $n=6$) έναντι υγιών εθελοντών ($n=6$). Τα άτομα έλαβαν 150 mg maraviroc σε διαφορετικές συχνότητες χορήγησης (υγιείς εθελοντές – κάθε 12 ώρες, ελαφρά νεφρική δυσλειτουργία – κάθε 24 ώρες, μέτρια νεφρική δυσλειτουργία – κάθε 48 ώρες). Η μέση συγκέντρωση (C_{avg}) του maraviroc εντός του πρώτου 24ώρου ήταν 445,1 ng/mL, 338,3 ng/mL και 223,7 ng/mL για άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ελαφρά νεφρική δυσλειτουργία και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Η C_{avg} του maraviroc από τις 24 έως τις 48 ώρες για άτομα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ήταν χαμηλή (C_{avg} : 32,8 ng/mL). Επομένως, συχνότητες χορήγησης μεγαλύτερες των 24 ωρών σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία ενδέχεται να οδηγήσουν σε ανεπαρκείς εκθέσεις μεταξύ 24-48 ωρών.

Η ρύθμιση της δοσολογίας είναι απαραίτητη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, οι οποίοι λαμβάνουν maraviroc μαζί με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το maraviroc μεταβολίζεται κυρίως και απεκκρίνεται από το ήπαρ. Μία μελέτη συνέκρινε τη φαρμακοκινητική μίας εφάπαξ δόσης maraviroc 300 mg σε ασθενείς με ήπια (Child-Pugh Κατηγορία A, n=8) και μέτρια (Child-Pugh Κατηγορία B, n=8) ηπατική δυσλειτουργία, σε σχέση με υγιή άτομα (n=8). Η μέση γεωμετρική τιμή των λόγων της C_{max} και της AUC_{last} ήταν κατά 11 % και 25 % υψηλότερη αντίστοιχα, σε άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία και 32 % και 46 % υψηλότερη αντίστοιχα, σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Οι επιδράσεις της μέτριας ηπατικής δυσλειτουργίας μπορεί να υποτιμηθούν λόγω των περιορισμένων δεδομένων σε ασθενείς με μειωμένη μεταβολική ικανότητα και υψηλότερη νεφρική κάθαρση σε αυτά τα άτομα. Τα αποτελέσματα θα πρέπει επομένως να ερμηνεύονται με προσοχή. Η φαρμακοκινητική του maraviroc δεν έχει μελετηθεί σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Φυλή

Δεν έχει παρατηρηθεί σημαντική διαφορά μεταξύ Καυκάσιων, Ασιατών και Μαύρων ατόμων. Η φαρμακοκινητική σε άλλες φυλές δεν έχει αξιολογηθεί.

Φύλο

Δεν έχουν παρατηρηθεί σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική.

Φαρμακογονιδιωματική

Η φαρμακοκινητική του maraviroc εξαρτάται από τη δραστηριότητα και το επίπεδο έκφρασης του CYP3A5, οι οποίες μπορούν να διαμορφωθούν με γενετική διαφοροποίηση. Άτομα με λειτουργικό CYP3A5 (αλλήλιο CYP3A5*1) έχουν δείξει ότι έχουν μειωμένη έκθεση στο maraviroc σε σύγκριση με άτομα με ελαττωματική δραστηριότητα του CYP3A5 (π.χ. CYP3A5*3, CYP3A5*6 και CYP3A5*7). Η αλληλική συχνότητα του CYP3A5 εξαρτάται από την εθνικότητα: η πλειονότητα των Καυκάσιων (~90%) είναι κακοί μεταβολιστές των υποστρωμάτων του CYP3A5 (δηλαδή άτομα χωρίς αντίγραφο λειτουργικών αλληλίων του CYP3A5), ενώ περίπου το 40% των Αφροαμερικανών και το 70% των Υποσαχάρων Αφρικανών είναι εκτεταμένοι μεταβολιστές (δηλαδή άτομα με δύο αντίγραφα λειτουργικών αλληλίων του CYP3A5).

Σε μία μελέτη Φάσης 1 που διεξήχθη σε υγιή άτομα, οι Έγχρωμοι με γονότυπο CYP3A5 που προσδίδει εκτεταμένο μεταβολισμό του maraviroc (2 αλλήλια του CYP3A5*1, n=12) εμφάνισαν χαμηλότερη AUC κατά 37% και 26% όταν χορηγήθηκε 300 mg maraviroc δύο φορές ημερησίως σε σύγκριση με Έγχρωμους (n=11) και Καυκάσιους (n=12) με γονότυπο CYP3A5 που προσδίδει φτωχό μεταβολισμό του maraviroc (όχι αλλήλιο CYP3A5*1), αντίστοιχα. Η διαφορά στην έκθεση του maraviroc μεταξύ των εκτεταμένων και των ανεπαρκών μεταβολιστών του CYP3A5 μειώθηκε όταν το maraviroc χορηγήθηκε μαζί με ισχυρό αναστολέα του CYP3A. Οι εκτεταμένοι μεταβολιστές του CYP3A5 (n=12) είχαν 17% κατώτερη maraviroc AUC έναντι των ασθενών μεταβολιστών του CYP3A5 (n=11) όταν χορηγήθηκαν με maraviroc 150 mg άπαξ ημερησίως παρουσία δαρουναβίρης/κομπισιστάτης (800/150 mg).

Όλα τα άτομα στη μελέτη Φάσης 1 πέτυχαν τις συγκεντρώσεις C_{avg} που έχουν αποδειχθεί ότι σχετίζονται με σχεδόν μέγιστη ιολογική αποτελεσματικότητα με το maraviroc (75 ng/mL) στη μελέτη Φάσης 3 σε ενήλικες ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία (MERIT). Επομένως, παρά τις διαφορές στην επικράτηση του γονότυπου του CYP3A5 ανά φυλή, η επίδραση του γονότυπου του CYP3A5 στην έκθεση στο maraviroc δεν θεωρείται κλινικά σημαντική και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του maraviroc ανάλογα με τον γονότυπο, τη φυλή ή την εθνικότητα του CYP3A5.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η αρχική φαρμακολογική δράση (συγγένεια για τον CCR5 υποδοχέα) ήταν εμφανής στον πίθηκο (100 % σύνδεση με τον υποδοχέα) και περιορισμένη στον ποντικό, τον αρουραίο, το κουνέλι και το

σκύλο. Σε ποντικούς και ανθρώπους με έλλειψη υποδοχέων CCR5 μέσω γενετικής διαγραφής, δεν αναφέρθηκαν σημαντικά ανεπιθύμητα αποτελέσματα.

Μελέτες *in vitro* και *in vivo* έδειξαν ότι το maraviroc δύναται να αυξήσει το διάστημα QTc σε υπερθεραπευτικές δόσεις χωρίς ένδειξη αρρυθμίας.

Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, έδειξαν ότι το ήπαρ είναι το κύριο όργανο στόχος όσον αφορά στην τοξικότητα (αυξήσεις στις τρανσαμινάσες, υπερπλασία χοληδόχου πόρου και νέκρωση).

Η ενδεχόμενη καρκινογόνος δράση του maraviroc εκτιμήθηκε με μία 6μηνη μελέτη σε διαγονιδιακούς ποντικούς και μία 24μηνη μελέτη σε αρουραίους. Στους ποντικούς, δεν αναφέρθηκε καμία στατιστικά σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης όγκων σε συστηματικές εκθέσεις από 7 έως 39 φορές μεγαλύτερες από την έκθεση του ανθρώπου (μέτρηση της περιοχής κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης ελεύθερου φαρμάκου-χρόνου [AUC₀₋₂₄]) στη δόση των 300 mg δύο φορές την ημέρα. Στους αρουραίους, η χορήγηση maraviroc σε συστηματική έκθεση 21 φορές μεγαλύτερη από την αναμενόμενη έκθεση του ανθρώπου, προκάλεσε αδενώματα θυρεοειδούς σχετιζόμενα με προσαρμοστικές μεταβολές του ήπατος. Αυτά τα ευρήματα θεωρούνται μικρής σημασίας για τον άνθρωπο. Επιπρόσθετα, χολαγγειοκαρκινώματα (2 στα 60 αρσενικά σε δόση 900 mg/kg) και χολαγγειώμα (1 στα 60 θηλυκά σε δόση 500 mg/kg) αναφέρθηκαν σε μελέτη που διεξήχθη σε αρουραίους, σε συστηματική έκθεση τουλάχιστον 15 φορές μεγαλύτερη από την αναμενόμενη ελεύθερη έκθεση του ανθρώπου.

Το maraviroc δεν ήταν ούτε μεταλλαξιογόνο ούτε γονοτοξικό σε μία σειρά *in vitro* και *in vivo* δοκιμασιών, οι οποίες περιελάμβαναν βακτηριακό έλεγχο αντίστροφης μεταλλαγής, δοκιμασία χρωμοσωμικών παρεκκλίσεων σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα και μικροπυρηνική δοκιμή σε μυελό των οστών ποντικών.

Το maraviroc δεν είχε καμία επίδραση στο ζυγάρωμα ή στη γονιμότητα των αρσενικών ή των θηλυκών αρουραίων και δεν επηρέασε το σπέρμα των αρσενικών αρουραίων, όταν χορηγήθηκε σε δόσεις έως 1000 mg/kg. Η έκθεση σε αυτό το δοσολογικό επίπεδο αντιστοιχούσε με 39 φορές την εκτιμώμενη περιοχή κάτω από την καμπύλη της ελεύθερης συγκέντρωσης-χρόνου (AUC) σε κλινικό επίπεδο για δόση 300 mg δύο φορές την ημέρα.

Διεξήχθησαν μελέτες των σταδίων εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους και κουνέλια σε δόσεις έως 39 και 34 φορές υψηλότερες από την εκτιμώμενη περιοχή κάτω από την καμπύλη της ελεύθερης συγκέντρωσης-χρόνου (AUC) σε κλινικό επίπεδο, για δόση 300 mg δύο φορές την ημέρα. Σε κουνέλια, 7 έμβρυα είχαν εξωτερικές ανωμαλίες σε τοξικές δόσεις για τη μητέρα καθώς και 1 έμβρυο που έλαβε μέση δόση 75 mg/kg.

Διεξήχθησαν μελέτες προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους σε δόσεις έως 27 φορές υψηλότερες από την εκτιμώμενη περιοχή κάτω από την καμπύλη της ελεύθερης συγκέντρωσης-χρόνου (AUC) σε κλινικό επίπεδο, για δόση 300 mg δύο φορές την ημέρα. Μία πολύ μικρή αύξηση της κινητικής δραστηριότητας παρατηρήθηκε στους αρσενικούς αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε υψηλή δόση στη μητέρα τόσο κατά τον απογαλακτισμό όσο και κατά την ενήλικη ζωή τους, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στους θηλυκούς αρουραίους. Άλλες παράμετροι ανάπτυξης αυτών των απογόνων, συμπεριλαμβανομένης της γονιμότητας και της αναπαραγωγικής απόδοσης, δεν επηρεάστηκαν από τη χορήγηση maraviroc στη μητέρα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίων

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Φωσφορικό ασβέστιο όξινο, άνυδρο
Νατρίουχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη με υμένιο

Πολυβινυλική αλκοόλη
Διοξείδιο τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
Τάλκης
Λεκιθίνη σόγιας
Λάκα αργιλίου του ινδικοκαρμινίου (E132)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

CELSENTRI 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Φιάλες από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πώμα ασφάλειας για παιδιά από πολυπροπυλένιο και αεροστεγές κάλυμμα από φύλλο αλουμινίου/πολυαιθυλένιο που περιέχουν 120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

CELSENTRI 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Φιάλες από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πώμα ασφάλειας για παιδιά από πολυπροπυλένιο και αεροστεγές κάλυμμα από φύλλο αλουμινίου/πολυαιθυλένιο που περιέχουν 120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

CELSENTRI 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Φιάλες από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πώμα ασφάλειας για παιδιά από πολυπροπυλένιο και αεροστεγές κάλυμμα από φύλλο αλουμινίου/πολυαιθυλένιο που περιέχουν 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Κυψέλη από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) με φύλλο κάλυψης από αλουμινίου/polyethylene terephthalate (PET) ανθεκτικό στο άνοιγμα από παιδιά μέσα σε κουτί που περιέχει 30, 60, 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 180 (2 συσκευασίες των 90) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

CELSENTRI 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Φιάλες από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πώμα ασφάλειας για παιδιά από πολυπροπυλένιο και αεροστεγές κάλυμμα από φύλλο αλουμινίου/πολυαιθυλένιο που περιέχουν 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Κυψέλη από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) με φύλλο κάλυψης από αλουμίνιο/polyethylene terephthalate (PET) ανθεκτικό στο άνοιγμα από παιδιά μέσα σε κουτί που περιέχει 30, 60, 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 180 (2 συσκευασίες των 90) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα θα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(-ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ)

CESENTRI 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/07/418/011

CESENTRI 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/07/418/012

CESENTRI 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/07/418/001 (60 δισκία)
EU/1/07/418/002 (30 δισκία)
EU/1/07/418/003 (60 δισκία)
EU/1/07/418/004 (90 δισκία)
EU/1/07/418/005 (2 x 90 δισκία - πολυσυσκευασία)

CESENTRI 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/07/418/006 (60 δισκία)
EU/1/07/418/007 (30 δισκία)
EU/1/07/418/008 (60 δισκία)
EU/1/07/418/009 (90 δισκία)
EU/1/07/418/010 (2 x 90 δισκία - πολυσυσκευασία)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Σεπτεμβρίου 2007
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Ιουλίου 2012

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CELSENTRI 20 mg/mL πόσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε mL πόσιμου διαλύματος περιέχει 20 mg maraviroc.
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

Εκδοχο με γνωστή δράση: Κάθε mL πόσιμου διαλύματος περιέχει 1 mg βενζοϊκού νατρίου (E211).

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο διάλυμα.
Διαυγές, άχρωμο πόσιμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το CELSENTRI, σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα, ενδείκνυται για προθεραπευμένους ενήλικες, έφηβους και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω και σωματικού βάρους τουλάχιστον 10 kg που έχουν προσβληθεί μόνο από ανιχνεύσιμο HIV-1 με CCR5 τροπισμό (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά από έναν ιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της λοίμωξης από τον HIV.

Δοσολογία

Πριν από τη λήψη του CELSENTRI πρέπει να επιβεβαιωθεί ότι μόνο HIV-1 με CCR5 τροπισμό είναι ανιχνεύσιμος (δηλαδή δεν ανιχνεύτηκε ιός με CXCR4 τροπισμό ή ιός με διπλό/μικτό τροπισμό), με τη χρήση έγκυρης και ευαίσθητης μεθόδου ανίχνευσης ενός νέου δείγματος αίματος που έχει ληφθεί πρόσφατα. Στις κλινικές μελέτες με το CELSENTRI χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Trofile που διεξάγεται από τη Monogram (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1). Ο τροπισμός του ιού δεν μπορεί να προβλεφθεί με ασφάλεια από το ιστορικό της θεραπείας και την εξέταση αποθηκευμένων δειγμάτων. Δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα δεδομένα σχετικά με την επαναχορήγηση του CELSENTRI σε ασθενείς στους οποίους μόνο ο HIV-1 με CCR5 τροπισμό είναι ανιχνεύσιμος, αλλά έχουν ιστορικό αποτυχίας στη θεραπεία με CELSENTRI (ή άλλους ανταγωνιστές του CCR5 υποδοχέα) με ιό με CXCR4 τροπισμό ή ιό με διπλό/μικτό τροπισμό. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη μετάβαση από ένα φαρμακευτικό προϊόν που ανήκει σε διαφορετική κατηγορία αντιρετροϊκών φαρμάκων στο CELSENTRI σε ιολογικά κατασταλμένους ασθενείς. Θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση του CELSENTRI είναι 150 mg (με ισχυρό αναστολέα του CYP3A με ή χωρίς ισχυρό επαγωγέα του CYP3A), 300 mg (χωρίς ισχυρούς αναστολείς ή επαγωγείς του CYP3A) ή 600 mg δύο φορές την ημέρα (με ισχυρό επαγωγέα του CYP3A χωρίς ισχυρό αναστολέα του CYP3A) ανάλογα με τις αλληλεπιδράσεις με τη συγχωρηγούμενη αντιρετροϊκή θεραπεία και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε παράγραφο 4.5).

Παιδιά ηλικίας από 2 ετών και σωματικό βάρος τουλάχιστον 10 kg

Η συνιστώμενη δόση του CELSENTRI θα πρέπει να βασίζεται στο σωματικό βάρος (kg) και δεν πρέπει να υπερβαίνει τη συνιστώμενη δόση για τους ενήλικες. Εάν ένα παιδί δεν μπορεί με βεβαιότητα να καταπιεί τα δισκία CELSENTRI, θα πρέπει να συνταγογραφείται το σκεύασμα του πόσιμου διαλύματος CELSENTRI (20 mg ανά mL).

Η συνιστώμενη δόση του CELSENTRI διαφέρει ανάλογα με τις αλληλεπιδράσεις με τη συγχωρηγούμενη αντιρετροϊκή θεραπεία και τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Για την αντίστοιχη δοσολογία που χρησιμοποιείται στους ενήλικες ανατρέξτε στην παράγραφο 4.5.

Πολλά φάρμακα έχουν σημαντική επίδραση στην έκθεση στο *maraviroc* λόγω φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων. Πριν από τη λήψη της απόφασης σχετικά με τη δόση του CELSENTRI με βάση το σωματικό βάρος, ανατρέξτε στον Πίνακα 2 στην παράγραφο 4.5 για τον προσεκτικό προσδιορισμό της αντίστοιχης δόσης για τους ενήλικες. Η αντίστοιχη δόση για τους παιδιατρικούς ασθενείς μπορεί στη συνέχεια να προκύψει από τον Πίνακα 1 παρακάτω. Εάν εξακολουθεί να υπάρχει αβεβαιότητα, συμβουλευτείτε φαρμακοποιό.

Πίνακας 1. Συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα σε παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 10 kg

Δοσολογία στους ενήλικες*	Συγχωρηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές	Δόση του CELSENTRI για παιδιά με βάση το σωματικό βάρος			
		10 έως κάτω των 20 kg	20 έως κάτω των 30 kg	30 έως κάτω των 40 kg	τουλάχιστον 40 kg
150 mg δύο φορές την ημέρα	CELSENTRI με προϊόντα που είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A (με ή χωρίς επαγωγέα του CYP3A)	50 mg δύο φορές την ημέρα	75 mg δύο φορές την ημέρα	100 mg δύο φορές την ημέρα	150 mg δύο φορές την ημέρα
300 mg δύο φορές την ημέρα	CELSENTRI με προϊόντα που δεν είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A ή ισχυροί επαγωγείς του CYP3A	Δεν υπάρχουν δεδομένα για την υποστήριξη αυτών των δόσεων		300 mg δύο φορές την ημέρα	300 mg δύο φορές την ημέρα
600 mg δύο φορές την ημέρα	CELSENTRI με προϊόντα που είναι επαγωγείς του CYP3A (χωρίς ισχυρό αναστολέα του CYP3A)	Δεν υπάρχουν δεδομένα για να υποστηριχθούν αυτές οι δόσεις και το CELSENTRI δεν συνιστάται σε παιδιά που λαμβάνουν συγχωρηγούμενα αλληλεπιδρώντα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία στους ενήλικες θα απαιτούσαν χορήγηση δόσης 600 mg δύο φορές την ημέρα.			

* Με βάση τις φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις (ανατρέξτε στην παράγραφο 4.5)

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας >65 ετών (βλέπε παράγραφο 5.2), επομένως το CELSENTRI θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ενήλικες ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <80 mL/min, οι οποίοι λαμβάνουν επίσης ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, το διάστημα μεταξύ των δόσεων του maraviroc θα πρέπει να ρυθμίζεται στα 150 mg άπαξ ημερησίως (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Παραδείγματα παραγόντων /σχημάτων με τέτοια ισχυρή ανασταλτική δράση του CYP3A4 είναι:

- ριτοναβίρη-ενισχυμένοι αναστολείς πρωτεάσης (με την εξαίρεση τιπραναβίρης /ριτοναβίρης),
- κομπισιστάτη,
- ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, κλαριθρομυκίνη και τελιθρομυκίνη,
- τελαπρεβίρη και μπόσεπρεβίρη.

Το CELSENTRI θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ενήλικες ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CL_{cr} < 30 mL/min) οι οποίοι λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη σύσταση μίας συγκεκριμένης δόσης σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Επομένως, το CELSENTRI θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό.

Ηπατική δυσλειτουργία

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα για ενήλικες ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, ενώ δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη σύσταση μίας συγκεκριμένης δόσης σε παιδιατρικούς ασθενείς. Επομένως το CELSENTRI θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικοί ασθενείς (παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών ή σωματικού βάρους κάτω των 10 kg)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του CELSENTRI σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών ή σωματικού βάρους κάτω των 10 kg δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλέπε παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το CELSENTRI μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς φαγητό.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ηπατική νόσος

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του maraviroc δεν έχουν μελετηθεί, ειδικά σε ασθενείς με σημαντικές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές.

Περιστατικά ηπατοτοξικότητας και ηπατικής ανεπάρκειας με αλλεργικά χαρακτηριστικά έχουν αναφερθεί σε σχέση με το maraviroc. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε μία αύξηση στις ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες με το maraviroc κατά τη διάρκεια μελετών σε προθεραπευμένους ασθενείς με λοίμωξη από HIV, παρόλο που δεν υπήρξε συνολικά αύξηση στις μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας 3^{ου}-4^{ου} βαθμού με βάση τα κριτήρια ACTG (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων οι οποίες έχουν αναφερθεί σε μη προθεραπευμένους ασθενείς ήταν όχι συχνές και ισορροπημένες μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας, μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη

φυσιολογικής ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική.

Η διακοπή του maraviroc θα πρέπει να εξετασθεί σοβαρά σε κάθε ασθενή με σημεία ή συμπτώματα οξείας ηπατίτιδας, ιδιαίτερα εάν υπάρχει υποψία υπερευαισθησίας σχετιζόμενης με το φάρμακο ή εάν εμφανισθούν αυξημένες τρανσαμινάσες του ήπατος, σε συνδυασμό με εξάνθημα ή με άλλα συστηματικά συμπτώματα ενδεχόμενης υπερευαισθησίας (π.χ. κνησμός, εξάνθημα, ηωσινοφιλία ή αυξημένη IgE).

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B και/ή C (βλέπε παράγραφο 5.1). Θα πρέπει να δίδεται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης αντι-ιικής θεραπείας για την ηπατίτιδα B και/ή C, παρακαλούμε ανατρέξτε στο αντίστοιχο φύλλο οδηγιών αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία και, για το λόγο αυτό, το maraviroc θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις και αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών και δυνητικά απειλητικών για τη ζωή καταστάσεων έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν maraviroc, στις περισσότερες περιπτώσεις ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με αυτές τις αντιδράσεις. Αυτές οι αντιδράσεις περιελάμβαναν εξάνθημα, πυρετό και ενίοτε δυσλειτουργία οργάνων και ηπατική ανεπάρκεια. Διακόψτε αμέσως το maraviroc και τους άλλους ύποπτους παράγοντες, εάν αναπτυχθούν σημεία ή συμπτώματα σοβαρών δερματικών αντιδράσεων ή αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Θα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση της κλινικής κατάστασης και του σχετικού εργαστηριακού ελέγχου αίματος και να ξεκινήσει η κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

Καρδιαγγειακή ασφάλεια

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τη χρήση του maraviroc σε ασθενείς με σοβαρή καρδιαγγειακή νόσο, επομένως απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όταν αυτοί οι ασθενείς είναι υπό θεραπεία με maraviroc. Στις βασικές μελέτες σε προθεραπευμένους ασθενείς τα περιστατικά στεφανιαίας νόσου ήταν πιο συχνά σε ασθενείς υπό θεραπεία με maraviroc από ότι σε ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο (11 κατά τη διάρκεια 609 ανθρωποετών έναντι 0 κατά τη διάρκεια 111 ανθρωποετών παρακολούθησης). Σε μη προθεραπευμένους ασθενείς τέτοια περιστατικά εμφανίστηκαν σε ομοίως χαμηλό ποσοστό τόσο με το maraviroc όσο και με το φάρμακο ελέγχου (εφαβιρένζη).

Ορθοστατική υπόταση

Όταν το maraviroc χορηγήθηκε σε μελέτες με υγιείς εθελοντές σε δόσεις υψηλότερες από τη συνιστώμενη δόση, παρατηρήθηκαν συχνότερα περιστατικά συμπτωματικής ορθοστατικής υπότασης από ότι με το εικονικό φάρμακο. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση maraviroc σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι μειώνουν την αρτηριακή πίεση. Το maraviroc θα πρέπει επίσης να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και σε ασθενείς που έχουν παράγοντες κινδύνου, ή έχουν ιστορικό ορθοστατικής υπότασης. Οι ασθενείς με καρδιαγγειακή συν-νοσηρότητα μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από ορθοστατική υπόταση.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, στους οποίους χορηγείται θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς CYP3A ή ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης (PI) και maraviroc, μπορεί να παρουσιασθεί αυξημένος κίνδυνος ορθοστατικής υπότασης. Αυτός ο κίνδυνος οφείλεται σε πιθανή αύξηση των μέγιστων συγκεντρώσεων του maraviroc, όταν το maraviroc συγχωρηγείται με ισχυρούς αναστολείς CYP3A ή ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης (PI) σε αυτούς τους ασθενείς.

Σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης

Σε ασθενείς προσβεβλημένους από HIV, με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), ενδέχεται να εμφανιστεί φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή σε υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Χαρακτηριστικά, τέτοιες αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί εντός των πρώτων λίγων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία που προκαλείται από *Pneumocystis jiroveci* (προηγούμενα γνωστό ως *Pneumocystis carinii*). Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ξεκινά θεραπεία, όταν απαιτείται. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί στα πλαίσια του συνδρόμου ανοσολογικής αποκατάστασης, ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την εμφάνιση τους ποικίλει περισσότερο και αυτά τα συμβάντα μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Τροπισμός

Το maraviroc θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν ο HIV-1 με CCR5 τροπισμό είναι ανιχνεύσιμος (π.χ. ιός με CXCR4 τροπισμό ή ιός με διπλό/μικτό τροπισμό δεν ανιχνεύτηκε) όπως ορίζεται από έγκυρη και ευαίσθητη μέθοδο ανίχνευσης (βλέπε παραγράφους 4.1, 4.2 και 5.1). Στις κλινικές μελέτες με το maraviroc χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Trofile που διεξάγεται από τη Monogram. Ο τροπισμός του ιού δεν μπορεί να προβλεφθεί από το ιστορικό της θεραπείας ή από την αξιολόγηση προηγούμενων φυλαγμένων δειγμάτων.

Αλλαγές στον τροπισμό του ιού συμβαίνουν με την πάροδο του χρόνου σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1. Επομένως, υπάρχει ανάγκη η θεραπεία να ξεκινά σύντομα μετά τη δοκιμασία τροπισμού. Η αντοχή σε άλλες κατηγορίες αντιρετροϊκών φαρμάκων έχει φανεί να είναι όμοια σε προηγούμενως μη ανιχνεύσιμο ιό του μικρότερου ιικού πληθυσμού με CXCR4 τροπισμό, με αυτό που βρέθηκε για ιό με CCR5 τροπισμό.

Το maraviroc δεν συνιστάται να χρησιμοποιείται σε μη προθεραπευμένους ασθενείς, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μίας κλινικής μελέτης στο συγκεκριμένο πληθυσμό (βλέπε παράγραφο 5.1).

Προσαρμογή της δόσης

Οι ιατροί θα πρέπει να φροντίζουν ώστε να γίνει κατάλληλη προσαρμογή της δόσης του maraviroc σε περίπτωση συγχρόνησης του maraviroc με ισχυρούς αναστολείς και/ή επαγωγείς του CYP3A4, εφόσον ενδέχεται να επηρεαστούν οι συγκεντρώσεις και η θεραπευτική δράση του maraviroc (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5). Παρακαλούμε ανατρέξτε επίσης στην αντίστοιχη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των άλλων αντιρετροϊκών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στο συνδυασμό.

Οστεονέκρωση

Παρότι η αιτιολογία θεωρείται ότι είναι πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνοντας τη χρήση κορτικοστεροειδών, την κατανάλωση οινοπνεύματος, τη σοβαρή ανοσοκαταστολή και υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος), έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης ειδικά σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο από HIV και/ή μακρόχρονη έκθεση σε συνδυασμένη αντιρετροϊκή αγωγή (CART). Θα πρέπει να γίνεται σύσταση στους ασθενείς να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν έχουν άλγος στην άρθρωση, δυσκαμψία ή δυσκολία στην κίνηση.

Πιθανή επίδραση στην ανοσία

Οι ανταγωνιστές του CCR5 υποδοχέα θα μπορούσαν ενδεχομένως να μειώσουν την απόκριση του ανοσοποιητικού σε συγκεκριμένες λοιμώξεις. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν στη θεραπεία λοιμώξεων, όπως η ενεργός φυματίωση και οι διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις. Η επίπτωση των λοιμώξεων που χαρακτηρίζουν το AIDS, ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων του maraviroc και του εικονικού φαρμάκου στις βασικές μελέτες.

Έκδοχα

Το CELSENTRI περιέχει 1 mg βενζοϊκού νατρίου (E211) ανά mL.

Το CELSENTRI περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά mL, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το maraviroc μεταβολίζεται από τα ένζυμα CYP3A4 και CYP3A5 του κυτοχρώματος P450. Η συγχορήγηση του maraviroc με φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν το CYP3A4 ενδέχεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις του maraviroc και να ελαττώσει τη θεραπευτική του δράση. Η συγχορήγηση του maraviroc με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το CYP3A4 ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του maraviroc στο πλάσμα. Συνιστάται προσαρμογή της δόσης του maraviroc όταν το maraviroc συγχορηγείται με ισχυρούς αναστολείς και/ή επαγωγείς του CYP3A4. Περισσότερες λεπτομέρειες για τα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα δίνονται παρακάτω (βλέπε Πίνακα 2).

Το maraviroc είναι ένα υπόστρωμα για τους μεταφορείς P-γλυκοπρωτεΐνη και OAT1B1, αλλά η επίδραση αυτών των μεταφορέων στην έκθεση στο maraviroc δεν είναι γνωστή.

Βάσει των *in vitro* και των κλινικών δεδομένων, η πιθανότητα να επηρεαστεί η φαρμακοκινητική των συγχορηγούμενων φαρμάκων από το maraviroc είναι χαμηλή. *In vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι το maraviroc δεν αναστέλλει τα OATP1B1, MRP2 ή κάποιο από τα κύρια ένζυμα του κυτοχρώματος P450 στις κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A4). Το maraviroc δεν είχε καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της μιδαζολάμης, των από του στόματος αντισυλληπτικών αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη, αλλά ούτε και στον λόγο 6β-υδροξυκορτιζόλης/κορτιζόλης στα ούρα, υποδηλώνοντας την απουσία αναστολής ή επαγωγής του CYP3A4 *in vivo*. Σε υψηλότερη έκθεση στο maraviroc μία ενδεχόμενη αναστολή του CYP2D6 δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

Η νεφρική κάθαρση ευθύνεται για το 23% περίπου της συνολικής κάθαρσης του maraviroc, όταν το maraviroc χορηγείται χωρίς αναστολείς του CYP3A4. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το maraviroc δεν αναστέλλει κάποιον από τους κύριους μεταφορείς της νεφρικής πρόσληψης σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 και OCTN2). Επιπρόσθετα, η συγχορήγηση του maraviroc με τενοφοβίρη (υπόστρωμα για νεφρική απέκκριση) και κοτριμοξαζόλη (η οποία περιέχει τριμεθοπρίμη, έναν αναστολέα μεταφοράς κατιόντων στους νεφρούς) δεν έδειξε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική του maraviroc. Επιπροσθέτως, η συγχορήγηση του maraviroc με λαμβουδίνη/ζιδοβουδίνη δεν έδειξε καμία επίδραση του maraviroc στη φαρμακοκινητική της λαμβουδίνης (η οποία απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών) ή της ζιδοβουδίνης (μεταβολισμός όχι μέσω του κυτοχρώματος P450 και νεφρική κάθαρση). Το maraviroc αναστέλλει *in vitro* την P-γλυκοπρωτεΐνη (η IC₅₀ είναι 183 μM). Ωστόσο το maraviroc δεν επηρεάζει σημαντικά τη φαρμακοκινητική της διγοξίνης *in vivo*. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι το maraviroc μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης dabigatran etexilate.

Πίνακας 2: Αλληλεπιδράσεις και συστάσεις δοσολογίας με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για ενήλικες

Φαρμακευτικό Προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία (δόση CELSENTRI που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη)	Επιδράσεις στα επίπεδα της δραστικής ουσίας Αλλαγή μέσης γεωμετρικής τιμής εάν δεν αναφέρθηκε διαφορετικά	Συστάσεις που αφορούν στη συγχορήγηση σε ενήλικες
ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ		
Αντιρετροϊκά		

Φαρμακοκινητικοί Ενισχυτές		
Κομπισιστάτη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η κομπισιστάτη είναι ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A.	Η δόση του CELSENTRI πρέπει να μειωθεί σε 150 mg δύο φορές την ημέρα όταν συγχορηγείται με σχήμα που περιέχει κομπισιστάτη.
Νουκλεοσιδικοί/Νουκλεοτιδικοί Αναστολείς της Ανάστροφης Μεταγραφάσης (NRTI)		
Λαμβουδίνη 150 mg δύο φορές ημερησίως (maraviroc 300 mg δύο φορές ημερησίως)	Λαμβουδίνη AUC ₁₂ : ↔ 1,13 Λαμβουδίνη C _{max} : ↔ 1,16 Οι συγκεντρώσεις του maraviroc δε μετρήθηκαν, δεν αναμένεται καμία επίδραση.	Δε φαίνεται/ αναμένεται σημαντική αλληλεπίδραση. Το CELSENTRI σε δόση 300 mg δύο φορές ημερησίως και οι Νουκλεοσιδικοί Αναστολείς της Ανάστροφης Μεταγραφάσης (NRTI) μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογή της δοσολογίας.
Τενοφοβίρη 300 mg μία φορά ημερησίως (maraviroc 300 mg δύο φορές ημερησίως)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↔ 1,03 Maraviroc C _{max} : ↔ 1,03 Οι συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης δε μετρήθηκαν, δεν αναμένεται καμία επίδραση.	
Ζιδοβουδίνη 300 mg δύο φορές ημερησίως (maraviroc 300 mg δύο φορές ημερησίως)	Ζιδοβουδίνη AUC ₁₂ : ↔ 0,98 Ζιδοβουδίνη C _{max} : ↔ 0,92 Οι συγκεντρώσεις του maraviroc δε μετρήθηκαν, δεν αναμένεται καμία επίδραση.	
Αναστολείς Ιντεγκράσης		
Ελβιτεγκραβίρη/ριτοναβίρη 150/100 mg μία φορά ημερησίως (maraviroc 150 mg δύο φορές ημερησίως)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 2,86 (2,33-3,51) Maraviroc C _{max} : ↑ 2,15 (1,71-2,69) Maraviroc C ₁₂ : ↑ 4,23 (3,47-5,16) Elvitegravir AUC ₂₄ : ↔ 1,07 (0,96-1,18) Elvitegravir C _{max} : ↔ 1,01 (0,89-1,15) Elvitegravir C ₂₄ : ↔ 1,09 (0,95-1,26)	Η ελβιτεγκραβίρη ως μονοθεραπεία ενδείκνυται μόνο σε συνδυασμό με ορισμένους ενισχυμένους με ριτοναβίρη αναστολείς πρωτεάσης. Η ελβιτεγκραβίρη per se δεν αναμένεται να επηρεάσει την έκθεση στο maraviroc σε κλινικά σημαντικό βαθμό και η παρατηρούμενη επίδραση αποδίδεται στη ριτοναβίρη. Έτσι, η δόση του CELSENTRI θα πρέπει να τροποποιηθεί σύμφωνα με τη σύσταση για τη συγχορήγηση με αντίστοιχο συνδυασμό PI /ριτοναβίρη (βλέπε «αναστολείς πρωτεάσης»).
Ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως (maraviroc 300 mg δύο φορές ημερησίως)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↓ 0,86 Maraviroc C _{max} : ↓ 0,79 Ραλτεγκραβίρη AUC ₁₂ : ↓ 0,63 Ραλτεγκραβίρη C _{max} : ↓ 0,67 Ραλτεγκραβίρη C ₁₂ : ↓ 0,72	Δεν φαίνεται κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση. Το CELSENTRI σε δόση 300 mg δύο φορές ημερησίως και η ραλτεγκραβίρη μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογή της δοσολογίας.
Μη Νουκλεοσιδικοί αναστολείς της Ανάστροφης Μεταγραφάσης (NNRTI)		

Εφαβιρένζη 600 mg μία φορά ημερησίως (maraviroc 100 mg δύο φορές ημερησίως)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↓ 0,55 Maraviroc C _{max} : ↓ 0,49 Οι συγκεντρώσεις της εφαβιρένζης δε μετρήθηκαν, δεν αναμένεται καμία επίδραση.	Η δόση του CELSENTRI θα πρέπει να αυξηθεί στα 600 mg δύο φορές ημερησίως όταν συγχορηγείται με εφαβιρένζη απουσία ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4. Για τον συνδυασμό με εφαβιρένζη + PI, βλέπε ξεχωριστές συστάσεις παρακάτω.
Ετραβιρίνη 200 mg δύο φορές ημερησίως (maraviroc 300 mg δύο φορές ημερησίως)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↓ 0,47 Maraviroc C _{max} : ↓ 0,40 Ετραβιρίνη AUC ₁₂ : ↔ 1,06 Ετραβιρίνη C _{max} : ↔ 1,05 Ετραβιρίνη C ₁₂ : ↔ 1,08	Η ετραβιρίνη είναι εγκεκριμένη μόνο για χρήση με ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης. Για τον συνδυασμό με ετραβιρίνη + PI, βλέπε παρακάτω.
Νεβιραπίνη 200 mg δύο φορές ημερησίως (maraviroc 300 mg εφάπαξ δόση)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↔ σε σύγκριση με παλαιότερο έλεγχο Maraviroc C _{max} : ↑ σε σύγκριση με παλαιότερο έλεγχο Οι συγκεντρώσεις της νεβιραπίνης δε μετρήθηκαν, δεν αναμένεται καμία επίδραση.	Η σύγκριση σε έκθεση με παλαιότερο έλεγχο, υποδηλώνει ότι το CELSENTRI σε δόση 300 mg δύο φορές ημερησίως και η νεβιραπίνη μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογή της δοσολογίας.
Αναστολείς Πρωτεάσης (PI)		
Αταζαναβίρη 400 mg μία φορά ημερησίως (maraviroc 300 mg δύο φορές ημερησίως)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 3,57 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,09 Οι συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης δε μετρήθηκαν, δεν αναμένεται καμία επίδραση.	Η δόση του CELSENTRI θα πρέπει να μειωθεί στα 150 mg δύο φορές ημερησίως όταν συγχορηγείται με έναν αναστολέα πρωτεάσης. Εξαίρεση αποτελεί ο συνδυασμός με τιπραναβίρη/ριτοναβίρη όπου η δόση του CELSENTRI θα πρέπει να είναι 300 mg δύο φορές ημερησίως.
Αταζαναβίρη /ριτοναβίρη 300 mg/100 mg μία φορά ημερησίως (maraviroc 300 mg δύο φορές ημερησίως)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 4,88 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,67 Οι συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης/ριτοναβίρης δε μετρήθηκαν, δεν αναμένεται καμία επίδραση.	
Λοπιναβίρη/ ριτοναβίρη 400 mg/100 mg δύο φορές ημερησίως (maraviroc 300 mg δύο φορές ημερησίως)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 3,95 Maraviroc C _{max} : ↑ 1,97 Οι συγκεντρώσεις της λοπιναβίρης/ριτοναβίρης δε μετρήθηκαν, δεν αναμένεται καμία επίδραση.	
Σακουϊναβίρη/ριτοναβίρη 1000 mg/100 mg δύο φορές ημερησίως (maraviroc 100 mg δύο φορές ημερησίως)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 9,77 Maraviroc C _{max} : ↑ 4,78 Οι συγκεντρώσεις της σακουϊναβίρης/ριτοναβίρης δε μετρήθηκαν, δεν αναμένεται καμία επίδραση.	
Νταρουναβίρη/ριτοναβίρη 600 mg/100 mg δύο φορές ημερησίως (maraviroc 150 mg δύο φορές ημερησίως)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 4,05 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,29 Οι συγκεντρώσεις της νταρουναβίρης/ριτοναβίρης ήταν σύμφωνες με παλαιότερα δεδομένα.	
Νελφίναβιρη	Περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για τη συγχορήγηση με τη νελφίναβιρη. Η νελφίναβιρη είναι ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και θα αναμενόταν να αυξάνει τις συγκεντρώσεις του maraviroc.	

Ινδιναβίρη	Περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για τη συγχορήγηση με την ινδιναβίρη. Η ινδιναβίρη είναι ισχυρός αναστολέας του CYP3A4. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε μελέτες φάσης 3 υποδεικνύει ότι η μείωση της δόσης του maraviroc όταν συγχορηγείται με ινδιναβίρη δίνει κατάλληλη έκθεση στο maraviroc.	
Τιπραναβίρη/ριτοναβίρη 500 mg/200 mg δύο φορές ημερησίως (maraviroc 150 mg δύο φορές ημερησίως)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↔ 1,02 Maraviroc C _{max} : ↔ 0,86 Οι συγκεντρώσεις της τιπραναβίρης/ριτοναβίρης ήταν σύμφωνες με παλαιότερα δεδομένα.	
Φοσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη 700 mg/100 mg δύο φορές ημερησίως (maraviroc 300 mg δύο φορές ημερησίως)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 2,49 Maraviroc C _{max} : ↑ 1,52 Maraviroc C ₁₂ : ↑ 4,74 Αμπρεναβίρη AUC ₁₂ : ↓ 0,65 Αμπρεναβίρη C _{max} : ↓ 0,66 Αμπρεναβίρη C ₁₂ : ↓ 0,64 ΡΙτοναβίρη AUC ₁₂ : ↓ 0,66 ΡΙτοναβίρη C _{max} : ↓ 0,61 ΡΙτοναβίρη C ₁₂ : ↔ 0,86	Η συγχορήγηση δεν συνιστάται. Οι σημαντικές μειώσεις που παρατηρήθηκαν στην C _{min} της αμπρεναβίρης μπορεί να οδηγήσουν σε ιολογική αποτυχία σε ασθενείς
NNRTI + PI		
Εφαβιρένζη 600 mg μία φορά ημερησίως + λοπιναβίρη/ριτοναβίρη 400 mg/100 mg δύο φορές ημερησίως (maraviroc 300 mg δύο φορές ημερησίως)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 2,53 Maraviroc C _{max} : ↑ 1,25 Οι συγκεντρώσεις της εφαβιρένζης, της λοπιναβίρης/ριτοναβίρης δε μετρήθηκαν, δεν αναμένεται καμία επίδραση.	Η δόση του CELSENTRI θα πρέπει να μειώνεται στα 150 mg δύο φορές ημερησίως όταν συγχορηγείται με εφαβιρένζη και έναν αναστολέα πρωτεάσης (εκτός του συνδυασμού τιπραναβίρης/ριτοναβίρης όπου η δόση θα πρέπει να είναι 600 mg δύο φορές ημερησίως). Η συγχορήγηση CELSENTRI με φοσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη δεν συνιστάται.
Εφαβιρένζη 600 mg μία φορά ημερησίως + σακουϊναβίρη/ριτοναβίρη 1000 mg/100 mg δύο φορές ημερησίως (maraviroc 100 mg δύο φορές ημερησίως)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 5,00 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,26 Οι συγκεντρώσεις της εφαβιρένζης, της σακουϊναβίρης/ριτοναβίρης δε μετρήθηκαν, δεν αναμένεται καμία επίδραση.	
Εφαβιρένζη και αταζαναβίρη/ριτοναβίρη ή νταρουναβίρη/ριτοναβίρη	Δεν μελετήθηκε. Με βάση το βαθμό αναστολής από την αταζαναβίρη/ριτοναβίρη ή τη νταρουναβίρη/ριτοναβίρη απουσία εφαβιρένζης, αναμένεται η έκθεση να είναι αυξημένη.	

Ετραβιρίνη και νταρουναβίρη/ριτοναβίρη (maraviroc 150 mg δύο φορές ημερησίως)	Maraviroc AUC₁₂: ↑ 3,10 Maraviroc C_{max}: ↑ 1,77 Ετραβιρίνη AUC₁₂: ↔ 1,00 Ετραβιρίνη C_{max}: ↔ 1,08 Ετραβιρίνη C₁₂: ↓ 0,81 Νταρουναβίρη AUC₁₂: ↓ 0,86 Νταρουναβίρη C_{max}: ↔ 0,96 Νταρουναβίρη C₁₂: ↓ 0,77 ΡΙτοναβίρη AUC₁₂: ↔ 0,93 ΡΙτοναβίρη C_{max}: ↔ 1,02 ΡΙτοναβίρη C₁₂: ↓ 0,74	Η δόση του CELSENTRI θα πρέπει να μειώνεται στα 150 mg δύο φορές ημερησίως όταν συγχωρηγείται με ετραβιρίνη και έναν αναστολέα πρωτεάσης. Η συγχωρήγηση CELSENTRI με φουοαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη δεν συνιστάται.
Ετραβιρίνη και λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, σακουϊναβίρη/ριτοναβίρη ή αταζαναβίρη/ριτοναβίρη	Δεν μελετήθηκε. Με βάση το βαθμό αναστολής από την λοπιναβίρη /ριτοναβίρη, τη σακουϊναβίρη/ριτοναβίρη ή τη αταζαναβίρη /ριτοναβίρη απουσία ετραβιρίνης, αναμένεται η έκθεση να είναι αυξημένη.	
ANTIBIOTIKA		
Σουλφαμεθοξαζόλη/ Τριμεθοπρίμη 800 mg/160 mg δύο φορές ημερησίως (maraviroc 300 mg δύο φορές ημερησίως)	Maraviroc AUC₁₂: ↔ 1,11 Maraviroc C_{max}: ↔ 1,19 Οι συγκεντρώσεις της σουλφαμεθοξαζόλης/ τριμεθοπρίμης δε μετρήθηκαν, δεν αναμένεται καμία επίδραση.	Το CELSENTRI σε δόση 300 mg δύο φορές ημερησίως και η σουλφαμεθοξαζόλη/ τριμεθοπρίμη μπορούν να συγχωρηγηθούν χωρίς προσαρμογή της δοσολογίας.
ΡΙφαμπικίνη 600 mg μία φορά ημερησίως (maraviroc 100 mg δύο φορές ημερησίως)	Maraviroc AUC: ↓ 0,37 Maraviroc C_{max}: ↓ 0,34 Οι συγκεντρώσεις της ριφαμπικίνης δε μετρήθηκαν, δεν αναμένεται καμία επίδραση.	Η δόση του CELSENTRI θα πρέπει να αυξηθεί στα 600 mg δύο φορές ημερησίως όταν συγχωρηγείται με ριφαμπικίνη απουσία ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4. Αυτή η προσαρμογή της δοσολογίας δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς προσβεβλημένους από HIV. Βλέπε επίσης παράγραφο 4.4.
ΡΙφαμπικίνη + εφαιβιρένζη	Ο συνδυασμός δύο επαγωγέων δεν έχει μελετηθεί. Ενδεχομένως να υπάρχει κίνδυνος να είναι κάτω από τα ιδανικά επίπεδα, με κίνδυνο απώλειας της ιολογικής ανταπόκρισης και ανάπτυξη αντοχής.	Η ταυτόχρονη χρήση του CELSENTRI και του συνδυασμού ριφαμπικίνης + εφαιβιρένζης δεν συνιστάται.

Ριφαμπουτίνη + PI	Δεν μελετήθηκε. Η ριφαμπουτίνη θεωρείται ότι είναι ασθενέστερος επαγωγέας από τη ριφαμπικίνη. Όταν συνδυάζεται η ριφαμπουτίνη με αναστολείς πρωτεάσης οι οποίοι είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4, αναμένεται αμιγής ανασταλτική επίδραση στο maraviroc.	Η δόση του CELSENTRI θα πρέπει να μειώνεται στα 150 mg δύο φορές ημερησίως όταν συγχορηγείται με ριφαμπουτίνη και έναν αναστολέα πρωτεάσης (εκτός του συνδυασμού τιπραναβίρης/ριτοναβίρης όπου η δόση θα πρέπει να είναι 300 mg δύο φορές ημερησίως). Βλέπε επίσης παράγραφο 4.4. Η συγχορήγηση CELSENTRI με φοσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη δεν συνιστάται.
Κλαριθρομυκίνη, Τεληθρομυκίνη	Δεν μελετήθηκε, ωστόσο αμφότερα είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 και θα αναμενόταν να αυξάνουν τις συγκεντρώσεις του maraviroc.	Η δόση του CELSENTRI θα πρέπει να μειώνεται στα 150 mg δύο φορές ημερησίως όταν συγχορηγείται με κλαριθρομυκίνη και τεληθρομυκίνη.
ANTIΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ		
Καρβαμαζεπίνη, Φαινοβαρβιτάλη, Φαινυτοΐνη	Δεν μελετήθηκε, ωστόσο είναι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 και θα αναμενόταν να μειώνουν τις συγκεντρώσεις του maraviroc.	Η δόση του CELSENTRI θα πρέπει να αυξάνεται στα 600 mg δύο φορές ημερησίως όταν συγχορηγείται με καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή φαινυτοΐνη επί απουσίας ισχυρού αναστολέα του CYP3A4.
ANTIMΥΚΗΤΙΑΣΙΚΑ		
Κετοконаζόλη 400 mg μία φορά ημερησίως (maraviroc 100 mg δύο φορές ημερησίως)	Maraviroc AUC _{tau} : ↑ 5,00 Maraviroc C _{max} : ↑ 3,38 Οι συγκεντρώσεις της κετοконаζόλης δε μετρήθηκαν, δεν αναμένεται καμία επίδραση.	Η δόση του CELSENTRI θα πρέπει να μειώνεται στα 150 mg δύο φορές ημερησίως όταν συγχορηγείται με κετοконаζόλη.
Ιτραконаζόλη	Δεν μελετήθηκε. Η ιτραконаζόλη είναι ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και θα αναμενόταν να αυξάνει την έκθεση στο maraviroc.	Η δόση του CELSENTRI θα πρέπει να μειώνεται στα 150 mg δύο φορές ημερησίως όταν συγχορηγείται με ιτραконаζόλη.
Φλουконаζόλη	Η φλουконаζόλη θεωρείται ότι είναι μέτριος αναστολέας του CYP3A4. Οι φαρμακοκινητικές μελέτες πληθυσμού υποδεικνύουν ότι η προσαρμογή της δόσης του maraviroc δεν είναι απαραίτητη.	Το CELSENTRI σε δόση 300 mg δύο φορές ημερησίως θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν συγχορηγείται με φλουконаζόλη.
ANTI-ΗΚΑ		
ANTI-HBV		
Πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη	Η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη δεν έχει μελετηθεί, δεν αναμένεται αλληλεπίδραση.	Το CELSENTRI σε δόση 300 mg δύο φορές ημερησίως και η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη μπορούν να συγχορηγηθούν χωρίς προσαρμογή της δοσολογίας.
ANTI-HCV		

Ριμπαβιρίνη	Η ριμπαβιρίνη δεν έχει μελετηθεί, δεν αναμένεται αλληλεπίδραση.	Το CELSENTRI σε δόση 300 mg δύο φορές ημερησίως και η ριμπαβιρίνη μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογή της δοσολογίας.
ΚΑΤΑΧΡΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ		
Μεθαδόνη	Δε μελετήθηκε, δεν αναμένεται κάποια αλληλεπίδραση.	Το CELSENTRI σε δόση 300 mg δύο φορές ημερησίως και η μεθαδόνη μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογή της δοσολογίας.
Βουπρενορφίνη	Δε μελετήθηκε, δεν αναμένεται κάποια αλληλεπίδραση.	Το CELSENTRI σε δόση 300 mg δύο φορές ημερησίως και η βουπρενορφίνη μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογή της δοσολογίας.
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΕΙΩΣΗΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ		
Στατίνες	Δε μελετήθηκε, δεν αναμένεται κάποια αλληλεπίδραση.	Το CELSENTRI σε δόση 300 mg δύο φορές ημερησίως και οι στατίνες μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογή της δοσολογίας.
ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ		
Διγοξίνη 0,25 mg Άπαξ δόση (maraviroc 300 mg δύο φορές ημερησίως)	Διγοξίνη. AUC_{τ} : $\leftrightarrow$ 1,00 Διγοξίνη. C_{max} : $\leftrightarrow$ 1,04 Οι συγκεντρώσεις του maraviroc δε μετρήθηκαν, δεν αναμένεται καμία αλληλεπίδραση.	Το CELSENTRI σε δόση 300 mg δύο φορές ημερησίως και η διγοξίνη μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογή της δοσολογίας Η επίδραση του maraviroc στην διγοξίνη σε δόση 600 mg δύο φορές ημερησίως δεν έχει μελετηθεί.
ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ		
Αιθινυλοιστραδιόλη 30 mcg μία φορά ημερησίως (maraviroc 100 mg δύο φορές ημερησίως)	Αιθινυλοιστραδιόλη AUC_{τ} : $\leftrightarrow$ 1,00 Αιθινυλοιστραδιόλη C_{max} : $\leftrightarrow$ 0,99 Οι συγκεντρώσεις του maraviroc δε μετρήθηκαν, δεν αναμένεται καμία αλληλεπίδραση.	Το CELSENTRI σε δόση 300 mg δύο φορές ημερησίως και η αιθινυλοιστραδιόλη μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογή της δοσολογίας.
Λεβονοργεστρέλη 150 mcg μία φορά ημερησίως (maraviroc 100 mg δύο φορές ημερησίως)	Λεβονοργεστρέλη AUC_{12} : $\leftrightarrow$ 0,98 Λεβονοργεστρέλη C_{max} : $\leftrightarrow$ 1,01 Οι συγκεντρώσεις του maraviroc δε μετρήθηκαν, δεν αναμένεται καμία αλληλεπίδραση.	Το CELSENTRI σε δόση 300 mg δύο φορές ημερησίως και η λεβονοργεστρέλη μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογή της δοσολογίας.
ΗΡΕΜΙΣΤΙΚΑ		
Βενζοδιαζεπίνες		
Μιδαζολάμη 7,5 mg εφάπαξ δόση (maraviroc 300 mg δύο φορές ημερησίως)	Μιδαζολάμη AUC : $\leftrightarrow$ 1,18 Μιδαζολάμη C_{max} : $\leftrightarrow$ 1,21 Οι συγκεντρώσεις του maraviroc δε μετρήθηκαν, δεν αναμένεται καμία αλληλεπίδραση.	Το CELSENTRI σε δόση 300 mg δύο φορές ημερησίως και η μιδαζολάμη μπορούν να συγχωρηθούν χωρίς προσαρμογή της δοσολογίας.
ΦΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ		

St John's Wort (Hypericum Perforatum)	Η συγχορήγηση του maraviroc με το St. John's Wort αναμένεται να μειώσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις του maraviroc και μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τα επίπεδα του maraviroc να είναι κάτω από τα επιθυμητά επίπεδα καθώς και να οδηγήσει σε απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης και πιθανή αντοχή στο maraviroc	Η συγχορήγηση του maraviroc και του St. John's Wort ή προϊόντων που περιέχουν St. John's Wort δε συνιστάται.
--	--	--

^a Ανατρέξτε στον Πίνακα 1 για τις δοσολογικές συστάσεις του maraviroc σε παιδιατρικούς ασθενείς κατά τη συγχορήγηση με αντιρετροϊκή θεραπεία και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του maraviroc σε έγκυες γυναίκες είναι περιορισμένα. Η επίδραση του maraviroc στην κύηση στον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σε υψηλές εκθέσεις. Η βασική φαρμακολογική δραστηριότητα (συγγένεια για τον CCR5 υποδοχέα) ήταν περιορισμένη στα είδη που μελετήθηκαν (βλέπε παράγραφο 5.3). Το maraviroc θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο αν το αναμενόμενο όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το maraviroc απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Διαθέσιμα τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έχουν δείξει ότι το maraviroc απεκκρίνεται σε μεγάλο βαθμό στο γάλα. Η βασική φαρμακολογική δραστηριότητα (συγγένεια για τον CCR5 υποδοχέα) ήταν περιορισμένη στα είδη που μελετήθηκαν (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στα νεογνίδια/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Συνιστάται οι μητέρες που ζούν με τον ιό HIV να μη θηλάζουν τα βρέφη τους προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τις επιδράσεις του maraviroc στην ανθρώπινη γονιμότητα. Σε αρουραίους, δεν υπήρξαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στην αρσενική ή θηλυκή γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το maraviroc μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι έχει αναφερθεί ζάλη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το maraviroc. Η κλινική κατάσταση του ασθενούς και το προφίλ ανεπιθύμητων συμβάντων του maraviroc πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, όταν εξετάζεται η ικανότητα του ασθενούς να οδηγεί, να κάνει ποδήλατο ή να χειρίζεται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Ενήλικες

Η αξιολόγηση των σχετιζόμενων με τη θεραπεία ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από δύο μελέτες Φάσης 2b/3 (MOTIVATE-1 και MOTIVATE -2) σε προθεραπευμένους ενήλικες ασθενείς και από μία μελέτη σε μη προθεραπευμένους ενήλικες ασθενείς (MERIT) προσβεβλημένους από HIV-1 με CCR5 τροπισμό (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν στις μελέτες Φάσης 2b/3 ήταν ναυτία, διάρροια, κόπωση και κεφαλαλγία. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος (ΚΟΣ) και συχνότητα. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), ή μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και τα μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα που παρουσιάζονται παρακάτω δεν έχουν προσαρμοσθεί με βάση την έκθεση.

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες ή μετεγκριτικά

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πνευμονία, καντιντίαση του οισοφάγου	όχι συχνές
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Καρκίνος χοληφόρων, διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα, νόσος του Hodgkin, οστικές μεταστάσεις, μεταστάσεις στο περιτόναιο, καρκίνος ρινοφάρυγγα, καρκίνωμα οισοφάγου	σπάνιες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναιμία	συχνές
	Πανκυτταροπενία, κοκκιοκυτταροπενία	σπάνιες
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία	συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Κατάθλιψη, αϋπνία	συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Σπασμοί και διαταραχές σχετιζόμενες με σπασμούς	όχι συχνές
Καρδιακές διαταραχές	Στηθάγχη	σπάνιες
Αγγειακές διαταραχές	Ορθοστατική υπόταση (βλέπε παράγραφο 4.4)	όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακό άλγος, μετεωρισμός, ναυτία	συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση	συχνές
	Υπερχολερυθριναιμία, αυξημένη γ-γλουταμυλοτρανσφεράση	όχι συχνές
	Τοξική ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια, κίρρωση του ήπατος, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος	σπάνιες
	Ηπατική ανεπάρκεια με αλλεργικά χαρακτηριστικά	πολύ σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα	συχνές
	Σύνδρομο Stevens-Johnson / Τοξική επιδερμική νεκρόλυση	σπάνιες / μη γνωστές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυοσίτιδα, αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος	όχι συχνές
	Μυϊκή ατροφία	σπάνιες

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Νεφρική ανεπάρκεια, πρωτεϊνουρία	όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις σχετιζόμενες με την οδό χορήγησης	Εξασθένιση	συχνές

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας όψιμου τύπου, οι οποίες εμφανίζονται τυπικά εντός 2-6 εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας και περιλαμβάνουν εξάνθημα, πυρετό, ηωσινοφιλία και ηπατικές αντιδράσεις (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4). Δερματικές και ηπατικές αντιδράσεις μπορούν να εμφανιστούν ως μεμονωμένα συμβάντα ή σε συνδυασμό.

Σε ασθενείς προσβεβλημένους από HIV, με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), ενδέχεται να εμφανιστεί φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικές ή σε υπολειμματικές ευκαιριακές λοιμώξεις. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί, ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την εμφάνιση τους ποικίλει περισσότερο και αυτά τα συμβάντα μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης, ειδικά σε ασθενείς με γενικώς αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη νόσο από HIV ή μακροχρόνια έκθεση σε συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία (CART). Η συχνότητα αυτής δεν είναι γνωστή (βλέπε παράγραφο 4.4).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συγκοπής που προκαλείται από ορθοστατική υπόταση.

Μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα

Στον Πίνακα 4 παρουσιάζεται η συχνότητα εμφάνισης $\geq 1\%$ μη φυσιολογικών εργαστηριακών ευρημάτων 3^{ου}-4^{ου} βαθμού (Κριτήρια ACTG [AIDS Clinical Trials Group - Ομάδα Κλινικών Δοκιμών για το AIDS]), βάσει της μέγιστης μεταβολής των τιμών των εργαστηριακών εξετάσεων, ανεξαρτήτως των αρχικών τιμών.

Πίνακας 4: Συχνότητα εμφάνισης $\geq 1\%$ μη φυσιολογικών εργαστηριακών ευρημάτων 3^{ου}-4^{ου} βαθμού (Κριτήρια ACTG [AIDS Clinical Trials Group - Ομάδα Κλινικών Δοκιμών για το AIDS]), βάσει της μέγιστης μεταβολής των τιμών των εργαστηριακών εξετάσεων (ανεξαρτήτως των

αρχικών τιμών) στις μελέτες MOTIVATE 1 και MOTIVATE 2 (συγκεντρωτική ανάλυση, έως 48 εβδομάδες)

Εργαστηριακή παράμετρος	Όριο	Maraviroc 300 mg δύο φορές την ημέρα + OBT N =421* (%)	Εικονικό φάρμακο + OBT N =207* (%)
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			
Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση	>5,0x ULN	4,8	2,9
Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης	>5,0x ULN	2,6	3,4
Ολική χολερυθρίνη	>5,0x ULN	5,5	5,3
Διαταραχές του γαστρεντερικού			
Αμυλάση	>2,0x ULN	5,7	5,8
Λιπάση	>2,0x ULN	4,9	6,3
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	<750/mm ³	4,3	1,9

ULN: Ανώτερα φυσιολογικά όρια

OBT: Βελτιστοποιημένη υποκείμενη θεραπεία

* Τα ποσοστά έχουν υπολογιστεί βάσει του συνόλου των ασθενών που αξιολογήθηκαν για κάθε εργαστηριακή παράμετρο.

Οι μελέτες MOTIVATE επεκτάθηκαν πέραν των 96 εβδομάδων, με μια φάση παρατήρησης που παρατάθηκε στα 5 έτη ώστε να αξιολογηθεί η μακροπρόθεσμη ασφάλεια του maraviroc. Στα LTS/SE (Μακροπρόθεσμης Ασφάλειας/Επιλεγμένα Τελικά Σημεία) συμπεριλαμβάνονταν θάνατος, συμβάματα που καθορίζουν το AIDS, ηπατική ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου/καρδιακή ισχαιμία, κακοήθειες, ραβδομύλωση και άλλες σοβαρές λοιμώδεις εκδηλώσεις με την θεραπεία με maraviroc. Η συχνότητα εμφάνισης αυτών των επιλεγμένων τελικών σημείων για τα άτομα σε maraviroc σε αυτή την φάση παρατήρησης ήταν σύμφωνη με την συχνότητα εμφάνισης που παρατηρήθηκε σε προηγούμενα χρονικά σημεία στις μελέτες.

Σε μη προθεραπευμένους ασθενείς, η συχνότητα εμφάνισης μη φυσιολογικών εργαστηριακών ευρημάτων 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού με βάση τα κριτήρια ACTG, ήταν παρόμοια μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων του maraviroc και της εφαιβιρένζης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών σε παιδιατρικούς ασθενείς βασίζεται σε δεδομένα για την ασφάλεια 48 Εβδομάδων από τη μελέτη A4001031, στην οποία 103 προθεραπευμένοι ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη ηλικίας 2 έως <18 ετών έλαβαν maraviroc δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με βελτιστοποιημένη υποκείμενη θεραπεία (OBT). Συνολικά, το προφίλ ασφαλείας σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε στις κλινικές μελέτες σε ενήλικες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να

αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Η υψηλότερη δόση που χορηγήθηκε σε κλινικές μελέτες ήταν 1200 mg. Η δοσοπεριοριστική ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η ορθοστατική υπόταση.

Παρατηρήθηκε παράταση του διαστήματος QT σε σκύλους και πιθήκους, σε συγκεντρώσεις στο πλάσμα 6 και 12 φορές αντίστοιχα, από αυτές που αναμένονται στους ανθρώπους κατά τη χορήγηση της μέγιστης συνιστώμενης δόσης των 300 mg δύο φορές την ημέρα. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική παράταση του διαστήματος QT σε σύγκριση με τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου + OBT στις κλινικές μελέτες Φάσης 3, όπου χρησιμοποιήθηκε η συνιστώμενη δόση maraviroc ή σε μία συγκεκριμένη φαρμακοκινητική μελέτη για την εκτίμηση της πιθανότητας παράτασης του διαστήματος QT από το maraviroc.

Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για την υπερδοσολογία με maraviroc. Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας θα πρέπει να αποτελείται από γενικά υποστηρικτικά μέτρα, που περιλαμβάνουν την παραμονή του ασθενή σε ύπτια θέση, την προσεκτική αξιολόγηση των ζωτικών σημείων του ασθενή, τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και το ΗΚΓ.

Αν ενδείκνυται, η αποβολή του δραστικού maraviroc που δεν έχει απορροφηθεί θα πρέπει να επιτυγχάνεται με έμετο ή πλύση στομάχου. Η χορήγηση ενεργού άνθρακα μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για να βοηθήσει στην απομάκρυνση της δραστικής ουσίας που δεν έχει απορροφηθεί. Επειδή το maraviroc δεσμεύεται σε μέτριο βαθμό από τις πρωτεΐνες, η αιμοδιύλιση μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη για την απομάκρυνση του συγκεκριμένου φαρμάκου. Θα πρέπει να συνιστάται περαιτέρω αντιμετώπιση σύμφωνα με το εθνικό κέντρο δηλητηριάσεων, όπου αυτό είναι διαθέσιμο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντι-ικά για συστηματική χρήση, άλλα αντι-ικά Κωδικός ATC: J05AX09

Μηχανισμός δράσης

Το maraviroc ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται CCR5 ανταγωνιστές. Το maraviroc δεσμεύεται εκλεκτικά στον ανθρώπινο υποδοχέα χημειοκινών CCR5, εμποδίζοντας την είσοδο του HIV-1 με CCR5 τροπισμό στα κύτταρα.

Αντι-ική δράση *in vitro*

Το maraviroc δεν παρουσιάζει αντι-ική δράση *in vitro* έναντι ιών που μπορούν να χρησιμοποιούν τον υποδοχέα CXCR4 ως συνυποδοχέα εισόδου (ιός με διπλό τροπισμό ή ιός με CXCR4 τροπισμό, που παρακάτω ονομάζεται συλλογικά «ιός που χρησιμοποιεί τον υποδοχέα CXCR4»). Η προσαρμοσμένη τιμή της EC₉₀ στον ορό, σε 43 κλινικά απομονωθέντα στελέχη, κυρίως HIV-1, ήταν 0,57 (0,06-10,7) ng/mL, χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφορετικών υποτύπων που δοκιμάστηκαν. Η αντι-ική δράση του maraviroc έναντι του HIV-2 δεν έχει εκτιμηθεί. Για λεπτομέρειες παρακαλούμε ανατρέξτε στη φαρμακολογική ενότητα της Ευρωπαϊκής Δημόσιας Έκθεσης Αξιολόγησης (EPAR) του CELSENTRI στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA).

Όταν χρησιμοποιήθηκε με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα σε κυτταρική καλλιέργεια, ο συνδυασμός του maraviroc δεν ήταν ανταγωνιστικός με τις κατηγορίες των NRTI, των NNRTI, των PI ή με τον αναστολέα σύντηξης του HIV ενφουβιρίτιδη.

Ιολογική διαφυγή

Ιολογική διαφυγή από το maraviroc μπορεί να συμβεί μέσω 2 οδών: της εμφάνισης προϋπάρχοντος ιού ο οποίος μπορεί να χρησιμοποιήσει τον CXCR4 ως συνυποδοχέα εισόδου (ιός που χρησιμοποιεί τον υποδοχέα CXCR4) ή της επιλογής ιού ο οποίος συνεχίζει να χρησιμοποιεί αποκλειστικά τον δεσμευμένο με φάρμακο CCR5 (ιός με CCR5 τροπισμό).

In vitro

Επιλέχθηκαν *in vitro* υπότυποι του HIV-1 με μειωμένη ευαισθησία στο maraviroc μετά από διαδοχική καλλιέργεια δύο ιών με CCR5 τροπισμό (0 εργαστηριακά στελέχη, 2 κλινικά απομονωθέντα στελέχη). Οι ανθεκτικοί στο maraviroc ιοί παρέμειναν με CCR5 τροπισμό και δεν παρατηρήθηκε μετάβαση από ιό με CCR5 τροπισμό σε ιό που χρησιμοποιεί τον υποδοχέα CXCR4.

Φαινοτυπική αντοχή

Οι καμπύλες συγκέντρωσης-απόκρισης για τους ανθεκτικούς στο maraviroc ιούς χαρακτηρίστηκαν φαινοτυπικά από καμπύλες που δεν κατάφεραν να επιτύχουν 100% αναστολή σε αναλύσεις ύστερα από διαδοχικές αραιώσεις του maraviroc (<100% μέγιστη ποσοστιαία αναστολή (ΜΠΑ)). Οι παραδοσιακά χρησιμοποιούμενες μεταβολές του λόγου IC₅₀/IC₉₀, δεν ήταν μία χρήσιμη παράμετρος στη μέτρηση της φαινοτυπικής αντοχής, καθώς αυτές οι τιμές μερικές φορές ήταν αμετάβλητες παρά τη σημαντικά μειωμένη ευαισθησία.

Γονοτυπική αντοχή

Μεταλλάξεις βρέθηκαν να αθροίζονται στο περίβλημα της γλυκοπρωτεΐνης gp120 (η πρωτεΐνη του ιού που συνδέεται με τον συνυποδοχέα CCR5). Η θέση των μεταλλάξεων αυτών δεν ήταν συνεπής μεταξύ των διαφορετικών απομονωθέντων στελεχών. Επομένως, η συσχέτιση αυτών των μεταλλάξεων με την ευαισθησία στο maraviroc σε άλλους ιούς δεν είναι γνωστή.

Διασταυρούμενη αντοχή in vitro

Τα κλινικά απομονωθέντα στελέχη του HIV-1, τα οποία είναι ανθεκτικά σε NRTIs, NNRTIs, PIs και στην ενφουβιρίτιδη, ήταν όλα ευαίσθητα στο maraviroc στις κυτταρικές καλλιέργειες. Οι ιοί που εμφανίστηκαν να είναι ανθεκτικοί στο maraviroc *in vitro* παρέμειναν ευαίσθητοι στον αναστολέα σύντηξης ενφουβιρίτιδη και στη σακουϊνάβιρη.

In vivo

Προθεραπευμένοι Ενήλικοι Ασθενείς

Στις βασικές μελέτες (MOTIVATE 1 και MOTIVATE 2) το 7,6 % των ασθενών είχε μία αλλαγή στο αποτέλεσμα του τροπισμού από CCR5 τροπισμό σε CXCR4 τροπισμό ή σε διπλό/μικτό τροπισμό, μεταξύ των φάσεων ελέγχου και έναρξης (μία περίοδος 4-6 εβδομάδων).

Αποτυχία με τον ιό που χρησιμοποιεί τον υποδοχέα CXCR4

Ο ιός που χρησιμοποιεί τον υποδοχέα CXCR4 ανιχνεύθηκε κατά την αποτυχία στο 60% περίπου των ατόμων που δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με το maraviroc σε σύγκριση με το 6% των ατόμων που δεν ανταποκρίθηκαν στην ομάδα της θεραπείας με εικονικό φάρμακο + OBT. Προκειμένου να διερευνηθεί η πιθανή προέλευση του ιού που χρησιμοποιεί τον υποδοχέα CXCR4, κατά τη διάρκεια της θεραπείας, διεξήχθη λεπτομερής κλωνική ανάλυση σε ιό από 20 αντιπροσωπευτικά άτομα (16 άτομα από την ομάδα του maraviroc και 4 άτομα από την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο +

OBT), στα οποία ο ιός που χρησιμοποιεί τον υποδοχέα CXCR4 ανιχνεύθηκε μετά την αποτυχία της θεραπείας. Αυτή η ανάλυση έδειξε ότι ο ιός που χρησιμοποιεί τον υποδοχέα CXCR4 προήλθε από προϋπάρχουσα δεξαμενή ιών που χρησιμοποιούσαν τον υποδοχέα CXCR4 και δεν είχε ανιχνευθεί στην αρχή της θεραπείας, παρά από μετάλλαξη του ιού με CCR5 τροπισμό που υπήρχε στην αρχή της θεραπείας. Μία ανάλυση του τροπισμού μετά από αποτυχία θεραπείας με το maraviroc, με εμφάνιση ιού που χρησιμοποιεί τον υποδοχέα CXCR4 σε ασθενείς που είχαν ιό με CCR5 τροπισμό κατά την έναρξη της θεραπείας, έδειξε ότι ο πληθυσμός του ιού αποκτά πάλι τροπισμό για τον CCR5 στους 33 από τους 36 ασθενείς με περισσότερες από 35 ημέρες παρακολούθησης.

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, κατά το χρόνο αποτυχίας με ιό με CXCR4 τροπισμό, το μοντέλο αντοχής στα άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα εμφανίζεται όμοιο με εκείνο του πληθυσμού με CCR5 τροπισμό, στην αρχή της θεραπείας. Ως εκ τούτου, στην επιλογή του δοσολογικού σχήματος θεραπείας, θα πρέπει να υποτεθεί ότι οι ιοί που αποτελούν μέρος του προηγούμενως μη ανιχνεύσιμου πληθυσμού που χρησιμοποιεί τον υποδοχέα CXCR4 (π.χ. ελάχιστος υκός πληθυσμός) εμφανίζουν το ίδιο μοντέλο αντοχής όπως ο πληθυσμός με CCR5 τροπισμό.

Αποτυχία με τον ιό με CCR5 τροπισμό

Φαινοτυπική αντοχή

Σε ασθενείς με ιό CCR5 τροπισμό τη στιγμή της αποτυχίας της αγωγής με maraviroc, 22 από τους 58 ασθενείς είχαν ιό με μειωμένη ευαισθησία στο maraviroc. Στους υπόλοιπους 36 ασθενείς δεν υπήρχε ένδειξη για ιό με μειωμένη ευαισθησία όπως εξακριβώθηκε από διερευνητικές ιολογικές αναλύσεις σε μία αντιπροσωπευτική ομάδα. Η δεύτερη ομάδα είχε δείκτες σχετιζόμενους με χαμηλή συμμόρφωση (χαμηλά και μεταβλητά επίπεδα φαρμάκων και συχνά μία υπολογιζόμενη υψηλή υπολειπόμενη βαθμολογία ευαισθησίας (residual sensitivity score) της OBT). Σε ασθενείς με μόνο ιούς με CCR5 τροπισμό που αποτυγχάνουν στη θεραπεία, το maraviroc μπορεί να θεωρηθεί ακόμα ενεργό εάν η MPI είναι $\geq 95\%$ (δοκιμασία Phenosense Entry). *In vivo* υπολειπόμενη δραστηριότητα για ιούς με τιμές MPI $< 95\%$ δεν έχει καθοριστεί.

Γονοτυπική αντοχή

Ένα σχετικά μικρό ποσοστό ασθενών, οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία που περιέχει maraviroc, έχουν αποτύχει με τη φαινοτυπική αντοχή (δηλ. την ικανότητα χρήσης δεσμευμένου σε φάρμακο CCR5 με MPI $< 95\%$). Μέχρι στιγμής, δεν έχουν ταυτοποιηθεί χαρακτηριστική(ές) μετάλλαξη(εις). Οι υποκαταστάσεις αμινοξέων gp120 που έχουν ταυτοποιηθεί μέχρι στιγμής, είναι συγκυριακές και εγγενώς απρόβλεπτες όσον αφορά την ευαισθησία του maraviroc.

Προθεραπευμένοι Παιδιατρικοί ασθενείς

Στην ανάλυση της Εβδομάδας 48 (N=103), ιός χωρίς CCR5 τροπισμό ανιχνεύτηκε σε 5/23 (22%) ασθενείς με ιολογική αποτυχία. Ένας ακόμα ασθενής είχε ιό με CCR5 τροπισμό με μειωμένη ευαισθησία στο maraviroc κατά την ιολογική αποτυχία, παρόλο που αυτή δεν διατηρήθηκε στο τέλος της θεραπείας. Γενικά, οι ασθενείς με ιολογική αποτυχία φάνηκε να έχουν χαμηλή συμμόρφωση τόσο με το maraviroc όσο και με τα βασικά συστατικά των σχημάτων της αντιρετροϊκής θεραπείας τους. Συνολικά, οι μηχανισμοί αντοχής στο maraviroc που παρατηρήθηκαν σε αυτόν τον προθεραπευμένο παιδιατρικό πληθυσμό ήταν παρόμοιοι με εκείνους που παρατηρήθηκαν σε πληθυσμούς ενηλίκων.

Κλινικά αποτελέσματα

Μελέτες σε Προθεραπευμένους Ενήλικους Ασθενείς με λοίμωξη από ιό με CCR5 τροπισμό

Η κλινική αποτελεσματικότητα του maraviroc (σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα) στα επίπεδα του RNA του HIV στο πλάσμα και τον αριθμό των CD4+ κυττάρων έχει ερευνηθεί σε δύο βασικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, πολυκεντρικές μελέτες (MOTIVATE-1 και MOTIVATE-2, n=1076) σε ασθενείς που έχουν προσβληθεί από HIV-1 με CCR5 τροπισμό, όπως καθορίζεται από την ανάλυση Trofile της Monogram.

Οι ασθενείς που επιλέχθηκαν για αυτές τις μελέτες είχαν προηγουμένως εκτεθεί σε τουλάχιστον 3 κατηγορίες αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων [≥ 1 ν(NRTIs, ≥ 1 NNRTIs, ≥ 2 PIs, και/ή ενφουβιρίτιδη] ή τεκμηριωμένη αντοχή σε τουλάχιστον έναν παράγοντα από κάθε κατηγορία. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:2:1 σε maraviroc 300 mg (ισοδύναμη δόση) άπαξ ημερησίως, δύο φορές ημερησίως ή σε εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με βελτιστοποιημένη βασική θεραπεία αποτελούμενη από 3 έως 6 αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα (εξαιρουμένης της χαμηλής δόσης ριτοναβίρης). Η OBT επιλέχθηκε με βάση το ιστορικό θεραπείας του ασθενούς και τις αρχικές μετρήσεις γονοτυπικής και φαινοτυπικής αντοχής του ιού.

Πίνακας 5: Δημογραφικά και αρχικά χαρακτηριστικά ασθενών (Συγκεντρωτικές μελέτες MOTIVATE-1 και MOTIVATE-2)

Δημογραφικά Χαρακτηριστικά και Χαρακτηριστικά κατά την Έναρξη	Maraviroc 300 mg δύο φορές την ημέρα + OBT N = 426	Εικονικό φάρμακο + OBT N = 209
Ηλικία (έτη) (Εύρος, έτη)	46,3 21-73	45,7 29-72
Αρσενικό Φύλο	89,7%	88,5%
Φυλή (Λευκή/Μαύρη/Άλλη)	85,2% / 12% / 2,8%	85,2% / 12,4% / 2,4%
Μέσα Αρχικά Επίπεδα HIV-1 RNA ($\log_{10}$ αντίγραφα/mL)	4,85	4,86
Διάμεσος Αρχικός Αριθμός CD4+ Κυττάρων (κύτταρα/ mm^3) (εύρος, κύτταρα/ mm^3)	166,8 (2,0-820,0)	171,3 (1,0-675,0)
Αρχικό Ιικό Φορτίο ≥ 100.000 αντίγραφα/mL	179 (42,0%)	84 (40,2%)
Αρχικός Αριθμός CD4+ Κυττάρων ≤ 200 κύτταρα/ mm^3	250 (58,7%)	118 (56,5%)
Αριθμός (Ποσοστό) ασθενών με τιμή GSS (τιμή γονοτυπικής ευαισθησίας) 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%)

¹Βάσει του προσδιορισμού αντοχής GeneSeq

Στις βασικές κλινικές μελέτες συμπεριελήφθη περιορισμένος αριθμός ασθενών που ανήκε σε φυλές διαφορετικές από εκείνη των Καυκάσιων, επομένως πολύ περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών.

Η μέση αύξηση στον αριθμό των CD4+ κυττάρων από την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς στους οποίους απέτυχε η αγωγή και σημειώθηκε μεταβολή του αποτελέσματος του τροπισμού, σε ιό με διπλό/μικτό τροπισμό ή ιό με CXCR4 τροπισμό, στην ομάδα που έλαβε maraviroc 300 mg δύο φορές την ημέρα + OBT (+56 κύτταρα/ mm^3), ήταν μεγαλύτερη από αυτήν που παρατηρήθηκε στους ασθενείς στους οποίους απέτυχε η θεραπεία με εικονικό φάρμακο + OBT (+13,8 κύτταρα/ mm^3), ανεξαρτήτως τροπισμού.

Πίνακας 6: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας κατά την εβδομάδα 48 (συγκεντρωτικές μελέτες MOTIVATE-1 και MOTIVATE-2)

Αποτελέσματα	Maraviroc 300 mg δύο φορές την ημέρα + OBT N=426	Εικονικό φάρμακο + OBT N=209	Διαφορά¹ (Διάστημα εμπιστοσύνης²)
HIV-1 RNA Μέση μεταβολή από την έναρξη (log αντίγραφα/mL)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327, -0,783)
Ποσοστό ασθενών με HIV-1 RNA επίπεδα <400 αντίγραφα/mL	56,1%	22,5%	Σχετικός Λόγος Συμπληρωματικών Πιθανοτήτων (Odds ratio): 4,76 (3,24, 7,00)
Ποσοστό ασθενών με HIV-1 RNA επίπεδα <50 αντίγραφα/mL	45,5%	16,7%	Σχετικός Λόγος Συμπληρωματικών Πιθανοτήτων (Odds ratio): 4,49 (2,96, 6,83)
Αριθμός CD4+ κυττάρων Μέση μεταβολή από την έναρξη (κύτταρα/μL)	122,78	59,17	63,13 (44,28, 81,99) ²

¹ Τιμές p< 0,0001

² Για όλα τα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας, τα διαστήματα εμπιστοσύνης ήταν 95%, εκτός από τη μεταβολή του HIV-1 RNA από την έναρξη, η οποία ήταν 97,5%

Σε μια αναδρομική ανάλυση των μελετών MOTIVATE με μια πιο ευαίσθητη δοκιμασία για τον έλεγχο τροπισμού (Trofile ES), τα ποσοστά ανταπόκρισης (<50 αντίγραφα/ml την 48η εβδομάδα) σε ασθενείς που ανιχνεύθηκε κατά την έναρξη μόνο ιός με CCR5 τροπισμό ήταν 48,2% σε εκείνους που έλαβαν θεραπεία με maraviroc + OBT (n=328) και 16,3% σε εκείνους που έλαβαν θεραπεία μόνο με OBT (n=178).

Το maraviroc 300 mg δύο φορές την ημέρα + OBT ήταν ανώτερο σε σχέση με εικονικό φάρμακο + OBT, σε όλες τις υποομάδες των ασθενών που αναλύθηκαν (βλέπε Πίνακα 7). Οι ασθενείς με πολύ χαμηλό αριθμό CD4+ κυττάρων στην αρχή της θεραπείας (δηλ. <50 κύτταρα/μL) είχαν λιγότερο ευνοϊκή έκβαση. Αυτή η υποομάδα είχε υψηλό βαθμό κακών δεικτών πρόγνωσης, δηλ. εκτεταμένη αντοχή και υψηλό ιικό φορτίο στην αρχή της θεραπείας. Ωστόσο, φάνηκε σημαντικό θεραπευτικό όφελος για το maraviroc σε σύγκριση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο + OBT (βλέπε Πίνακα 7).

Πίνακας 7: Αναλογία ασθενών που πέτυχαν <50 αντίγραφα/mL κατά την Εβδομάδα 48 ανά υποομάδα (συγκεντρωτικές μελέτες MOTIVATE-1 και MOTIVATE-2, πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)

Υποομάδες	HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL	
	Maraviroc300 mg δύο φορές την ημέρα + OBT N=426	Εικονικό φάρμακο + OBT N=209
HIV-1 RNA στον αρχικό έλεγχο (αντίγραφα/mL): <100.000 ≥100.000	58,4% 34,7%	26,0% 9,5%
Αρχικά επίπεδα CD4+ κυττάρων (κύτταρα/μL): <50 50-100 101-200 201-350 ≥ 350	16,5% 36,4% 56,7% 57,8% 72,9%	2,6% 12,0% 21,8% 21,0% 38,5%
Αριθμός δραστικών ARV στη βελτιστοποιημένη βασική θεραπεία ¹ : 0 1 2 ≥3	32,7% 44,5% 58,2% 62%	2,0% 7,4% 31,7% 38,6%

¹ Βάσει της τιμής GSS.

Μελέτες σε Προθεραπευμένους Ενήλικους Ασθενείς με λοίμωξη από ιό που παρουσιάζει τροπισμό για άλλους υποδοχείς εκτός του CCR5

Η μελέτη A4001029 ήταν μια διερευνητική μελέτη σε ασθενείς προσβεβλημένους από HIV-1 με διπλό/μικτό τροπισμό ή HIV-1 με CXCR4 τροπισμό, με σχεδιασμό παρόμοιο με εκείνο των μελετών MOTIVATE-1 και MOTIVATE-2. Η χρήση του maraviroc δεν συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του HIV 1 RNA σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε αυτά τα άτομα και δεν παρατηρήθηκε καμία ανεπιθύμητη επίδραση στον αριθμό κυττάρων CD4 +.

Μελέτες σε Ενήλικους Ασθενείς με λοίμωξη από ιό με CCR5 τροπισμό που δεν έχουν λάβει προηγούμενος θεραπεία

Μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη (MERIT) ερεύνησε το maraviroc έναντι της εφαιβιρένζης, και τα δύο σε συνδυασμό με ζιδοβουδίνη/λαμιβουδίνη (n=721, 1:1). Μετά από 48 εβδομάδες θεραπείας, το maraviroc, δεν εκπλήρωσε τα κριτήρια μη κατωτερότητας έναντι της εφαιβιρένζης για το τελικό σημείο του HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL (65,3 έναντι 69,3 % αντίστοιχα, κατώτερο όριο διαστήματος εμπιστοσύνης -11,9%). Περισσότεροι ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με maraviroc, διέκοψαν λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας (43 έναντι 15) και μεταξύ των ασθενών με έλλειψη αποτελεσματικότητας, η αναλογία των ασθενών που απέκτησε ανοχή στους NRTI (κυρίως στη λαμιβουδίνη) ήταν υψηλότερη στο σκέλος του maraviroc. Λιγότεροι ασθενείς διέκοψαν το maraviroc λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (15 έναντι 49).

Μελέτες σε Ενήλικους Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό της Ηπατίτιδας B και/ή Ηπατίτιδας C

Η ηπατική ασφάλεια του maraviroc σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες σε ασθενείς με λοίμωξη από CCR5 τροπισμό HIV-1 με HIV RNA <50 αντίγραφα/mL και συνυπάρχουσα λοίμωξη

από τον ιό της ηπατίτιδας C και/ή της ηπατίτιδας B αξιολογήθηκε σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη. 70 ασθενείς (Κατηγορία A κατά Child-Pugh, n=64, Κατηγορία B κατά Child-Pugh, n=6) τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του maraviroc και 67 ασθενείς (Κατηγορία A κατά Child-Pugh, n=59, Κατηγορία B, κατά Child-Pugh, n=8) τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Ο κύριος στόχος ήταν η αξιολόγηση της επίπτωσης διαταραχών της ALT Βαθμού 3 και 4 (>5x το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) εάν τα αρχικά επίπεδα της ALT ήταν $\leq$ ULN, ή >3,5x την αρχική τιμή εάν τα αρχικά επίπεδα της ALT ήταν >ULN) την Εβδομάδα 48. Ένας ασθενής σε κάθε σκέλος θεραπείας πέτυχε το κύριο καταληκτικό σημείο έως την Εβδομάδα 48 (την Εβδομάδα 8 για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου και την Εβδομάδα 36 για το σκέλος του maraviroc).

Μελέτες σε Προθεραπευμένους Παιδιατρικούς Ασθενείς με λοίμωξη από ιό με CCR5 τροπισμό

Η A4001031 είναι μια ανοικτή, πολυκεντρική μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 2 ετών έως κάτω των 18 ετών) με λοίμωξη από HIV-1 με CCR5 τροπισμό, όπως καθορίστηκε με τη δοκιμασία ενισχυμένης ευαισθησίας Trofile. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν επίπεδα HIV-1 RNA υψηλότερα από 1.000 αντίγραφα/mL κατά την Προκαταρκτική Αξιολόγηση.

Όλοι οι ασθενείς (n = 103) έλαβαν maraviroc δύο φορές την ημέρα και OBT. Η δοσολογία του maraviroc βασίστηκε στην επιφάνεια σώματος και οι δόσεις προσαρμόστηκαν ανάλογα με το αν ο ασθενής λάμβανε ισχυρούς αναστολείς του CYP3A ή/και επαγωγείς.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με επιτυχή δοκιμασία τροπισμού, ιός με διπλό μικτό/CXCR4 τροπισμό ανιχνεύτηκε περίπου στο 40% των δειγμάτων προκαταρκτικής αξιολόγησης (8/27, 30% στους ασθενείς ηλικίας 2-6 ετών 31/81, 38% στους ασθενείς ηλικίας 6-12 ετών και 41/90, 46% στους ασθενείς ηλικίας 12-18 ετών), γεγονός που υπογραμμίζει τη σημασία της δοκιμασίας τροπισμού και στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Ο πληθυσμός ήταν 52% θήλεις και 69% μαύροι με μέση ηλικία 10 έτη (εύρος: 2 έτη έως 17 έτη). Στην έναρξη της μελέτης, η μέση τιμή του HIV-1 RNA στο πλάσμα ήταν 4,3 log₁₀ αντίγραφα/mL (εύρος 2,4 έως 6,2 log₁₀ αντίγραφα/mL), ο μέσος αριθμός των CD4+ κυττάρων ήταν 551 κύτταρα/mm³ (εύρος 1 έως 1.654 κύτταρα/mm³) και το μέσο % των CD4+ κυττάρων ήταν 21% (εύρος 0% έως 42%).

Στις 48 εβδομάδες, με χρήση ανάλυσης κατά την οποία τα περιστατικά με ελλείποντα δεδομένα, αλλαγή θεραπεία ή διακοπής της θεραπείας εκλαμβάνονταν ως περιστατικά αποτυχίας της θεραπείας, το 48% των ασθενών που έλαβαν maraviroc και OBT πέτυχαν επίπεδο HIV-1 RNA στο πλάσμα χαμηλότερο από 48 αντίγραφα/mL και το 65% των ασθενών πέτυχαν επίπεδο HIV-1 RNA στο πλάσμα χαμηλότερο από 400 αντίγραφα/mL. Η μέση αύξηση του αριθμού των CD4+ κυττάρων (ποσοστό) από την έναρξη της μελέτης έως την Εβδομάδα 48 ήταν 247 κύτταρα/mm³ (5%).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απορρόφηση του maraviroc είναι μεταβλητή με πολλές κορυφές. Οι διάμεσες μέγιστες συγκεντρώσεις του maraviroc στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε δύο ώρες (εύρος 0,5-4 ώρες), μετά από τη χορήγηση εφάπαξ, από του στόματος, δόσεων κυκλοφορούντων δισκίων 300 mg σε υγιείς εθελοντές. Η φαρμακοκινητική του από του στόματος χορηγούμενου maraviroc δεν είναι δοσοεξαρτώμενη σε όλο το δοσολογικό εύρος. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μιας δόσης 100 mg είναι 23% και προβλέπεται να φτάσει το 33% στα 300 mg. Το maraviroc είναι ένα υπόστρωμα για τον μεταφορέα απομάκρυνσης φαρμάκων γλυκοπρωτεΐνη P.

Η συγχορήγηση ενός δισκίου 300 mg με ένα πρωινό πλούσιο σε λιπαρά μείωσε την C_{max} και την AUC του maraviroc κατά 33% και η συγχορήγηση πόσιμου διαλύματος 75 mg με ένα πρωινό πλούσιο σε

λιπαρά μείωσε την AUC του maraviroc κατά 73% σε ενήλικες υγιείς εθελοντές. Οι μελέτες με τα δισκία κατέδειξαν μειωμένη επίδραση της τροφής σε υψηλότερες δόσεις.

Δεν υπήρχαν περιορισμοί στη λήψη τροφής στις μελέτες σε ενήλικες (με χρήση σκευασμάτων σε μορφή δισκίων) ή στην παιδιατρική μελέτη (με χρήση σκευασμάτων σε μορφή δισκίων και πόσιμου διαλύματος). Τα αποτελέσματα δεν κατέδειξαν καμία σημαντική ανησυχία ως προς την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια σε σχέση με τη χορήγηση της δόσης σε συνθήκες σίτισης ή νηστείας. Επομένως, το maraviroc σε μορφή δισκίων και πόσιμου διαλύματος μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς φαγητό στις συνιστώμενες δόσεις σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 10 kg (βλέπε παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Το maraviroc συνδέεται (σε ποσοστό περίπου 76%) στις ανθρώπινες πρωτεΐνες του πλάσματος και παρουσιάζει μέτρια συγγένεια για τη λευκωματίνη και την α-1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Ο όγκος κατανομής του maraviroc είναι περίπου 194 λίτρα.

Βιομετασχηματισμός

Μελέτες σε ανθρώπους και μελέτες *in vitro* στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν μικροσωμάτια ανθρώπινου ήπατος και εκφραζόμενα ένζυμα έχουν δείξει ότι το maraviroc μεταβολίζεται κυρίως μέσω του συστήματος του κυτοχρώματος P450 σε μεταβολίτες που είναι ουσιαστικά ανενεργοί έναντι του HIV-1. Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι το CYP3A4 είναι το κύριο ένζυμο που ευθύνεται για το μεταβολισμό του maraviroc. Επίσης, μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι τα πολυμορφικά ένζυμα CYP2C9, CYP2D6 και CYP2C19 δε συμβάλλουν σημαντικά στο μεταβολισμό του maraviroc.

Το maraviroc είναι το κύριο κυκλοφορούν συστατικό (περίπου 42% ραδιενέργεια), μετά από εφάπαξ δόση από το στόμα 300 mg. Ο σημαντικότερος κυκλοφορών μεταβολίτης στους ανθρώπους είναι μια δευτεροταγής αμίνη (περίπου 22% ραδιενέργεια), που σχηματίζεται με N-απαλκυλίωση. Αυτός ο πολικός μεταβολίτης δεν παρουσιάζει σημαντική φαρμακολογική δράση. Άλλοι μεταβολίτες είναι προϊόντα μονοοξειδώσεως και αποτελούν μόνο ελάχιστο συστατικό ραδιενέργειας στο πλάσμα.

Απέκκριση

Διεξήχθη μια μελέτη ισοζυγίου μάζας/απέκκρισης χρησιμοποιώντας μια εφάπαξ δόση maraviroc 300 mg, επισημασμένης με ¹⁴C. Περίπου 20% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα, ενώ 76% ανακτήθηκε στα κόπρανα σε διάστημα 168 ωρών. Το maraviroc ήταν το κύριο συστατικό που βρέθηκε στα ούρα (μέση τιμή 8% της δόσης) και στα κόπρανα (μέση τιμή 25% της δόσης). Ό,τι απέμεινε απεκκρίθηκε με τη μορφή μεταβολιτών. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση (30 mg) η ημίσεια ζωή του maraviroc ήταν 13,2 ώρες, ενώ το 22 % της δόσης απεκκρίθηκε αμετάβλητο στα ούρα και οι τιμές της ολικής κάθαρσης και της νεφρικής κάθαρσης ήταν 44,0 L/h και 10,17 L/h αντίστοιχα.

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Παιδιατρικός πληθυσμός

Εντατική αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής του maraviroc διενεργήθηκε σε 50 προθεραπευμένους παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 με CCR5 τροπισμό, ηλικίας 2 έως 18 ετών (σωματικό βάρος 10,0 έως 57,6 kg) στο στάδιο καθορισμού της δόσης της κλινικής μελέτης A4001031. Κατά τις ημέρες που διενεργείτο η εντατική αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής, οι δόσεις χορηγήθηκαν με φαγητό και βελτιστοποιήθηκαν για την επίτευξη μέσης συγκέντρωσης κατά τη διάρκεια του δοσολογικού μεσοδιαστήματος (C_{avg}) μεγαλύτερης από 100 ng/mL. Διαφορετικά, το maraviroc χορηγήθηκε με ή χωρίς φαγητό. Η αρχική δόση του maraviroc υπολογίστηκε αναπροσαρμόζοντας τις βασιζόμενες σε επιφάνεια σώματος (BSA) 1,73 m² δόσεις των ενηλίκων σε ζώνες δόσεων με βάση την BSA (m²) για τα παιδιά και τους εφήβους. Επιπλέον, η δοσολογία βασίστηκε στο αν οι ασθενείς λάμβαναν ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (38/50), ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A (2/50) ή άλλα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που δεν είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A ή ισχυροί

επαγωγείς του CYP3A (10/50) στο πλαίσιο της OBT. Σποραδική αξιολόγηση φαρμακοκινητικής διενεργήθηκε σε όλους τους ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων των 47 επιπλέον ασθενών που λάμβαναν ισχυρούς αναστολείς του CYP3A οι οποίοι δεν συμπεριλήφθηκαν στο στάδιο καθορισμού της δόσης. Η επίδραση των ισχυρών αναστολέων ή/και επαγωγέων του CYP3A στις παραμέτρους φαρμακοκινητικής του maraviroc σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρείται σε ενήλικες.

Οι βασιζόμενες στην BSA (m^2) ζώνες δόσεων τροποποιήθηκαν σε βασιζόμενες στο σωματικό βάρος (kg) ζώνες δόσεων για την απλοποίηση της χορήγησης και τη μείωση των σφαλμάτων στη δοσολογία (βλέπε παράγραφο 4.2). Η χρήση βασιζόμενων στο σωματικό βάρος (kg) δόσεων σε προθεραπευμένους παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 οδηγεί σε έκθεση στο maraviroc που είναι παρόμοια με εκείνη που παρατηρείται σε προθεραπευμένους ενήλικες που λαμβάνουν τις συνιστώμενες δόσεις με συγχωρηγούμενα φάρμακα. Δεν έχει εξακριβωθεί η φαρμακοκινητική του maraviroc σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηλικιωμένοι

Διεξήχθη ανάλυση πληθυσμού των μελετών Φάσης 1/2a και Φάσης 3 (ηλικίας 16-65 ετών) στην οποία δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση της ηλικίας (βλέπε παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Μία μελέτη συνέκρινε την φαρμακοκινητική μίας εφάπαξ δόσης των 300 mg maraviroc σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($CL_{Cr} < 30$ mL/min, $n=6$) και νεφροπάθεια τελικού σταδίου (NTΣ) έναντι υγιών εθελοντών ($n=6$). Η γεωμετρική μέση AUC_{inf} (CV%) για το maraviroc ήταν ως ακολούθως: υγιείς εθελοντές (φυσιολογική νεφρική λειτουργία) 1.348,4 ng·h/mL (61%), σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία 4.367,7 ng·h/mL (52%), NTΣ (χορήγηση μετά την αιμοκάθαρση) 2.677,4 ng·h/mL (40%), NTΣ (χορήγηση πριν την αιμοκάθαρση) 2.805,5 ng·h/mL (45%). Η C_{max} (CV%) ήταν 335,6 ng/mL (87%) σε υγιείς εθελοντές (φυσιολογική νεφρική λειτουργία), 801,2 ng/mL (56%) σε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, 576,7 ng/mL (51%) σε NTΣ (χορήγηση μετά την αιμοκάθαρση) και 478,5 ng/mL (38%) σε NTΣ (χορήγηση πριν την αιμοκάθαρση). Η αιμοκάθαρση είχε ελάχιστη επίδραση στην έκθεση σε ασθενείς με NTΣ. Οι εκθέσεις που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και NTΣ ήταν εντός του εύρους που παρατηρήθηκε σε μελέτες χορήγησης εφάπαξ δόσης maraviroc 300 mg σε υγιείς εθελοντές με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Επομένως, δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, οι οποίοι λαμβάνουν maraviroc χωρίς έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5).

Επιπλέον, η μελέτη συνέκρινε τη φαρμακοκινητική πολλαπλών δόσεων maraviroc σε συνδυασμό με σακουϊναβίρη/ριτοναβίρη 1000/100 mg δύο φορές ημερησίως (έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4) για 7 ημέρες σε ασθενείς με ελαφρά νεφρική δυσλειτουργία ($CL_{Cr} > 50$ και ≤ 80 mL/min, $n=6$) και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ($CL_{Cr} \geq 30$ και ≤ 50 mL/min, $n=6$) έναντι υγιών εθελοντών ($n=6$). Τα άτομα έλαβαν 150 mg maraviroc σε διαφορετικές συχνότητες χορήγησης (υγιείς εθελοντές – κάθε 12 ώρες, ελαφρά νεφρική δυσλειτουργία – κάθε 24 ώρες, μέτρια νεφρική δυσλειτουργία – κάθε 48 ώρες). Η μέση συγκέντρωση (C_{avg}) του maraviroc εντός του πρώτου 24ώρου ήταν 445,1 ng/mL, 338,3 ng/mL και 223,7 ng/mL για άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ελαφρά νεφρική δυσλειτουργία και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Η C_{avg} του maraviroc από τις 24 έως τις 48 ώρες για άτομα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ήταν χαμηλή (C_{avg} : 32,8 ng/mL). Επομένως, συχνότητες χορήγησης μεγαλύτερες των 24 ωρών σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία ενδέχεται να οδηγήσουν σε ανεπαρκείς εκθέσεις μεταξύ 24-48 ωρών.

Η ρύθμιση της δοσολογίας είναι απαραίτητη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, οι οποίοι λαμβάνουν maraviroc μαζί με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το maraviroc μεταβολίζεται κυρίως και απεκκρίνεται από το ήπαρ. Μία μελέτη συνέκρινε τη φαρμακοκινητική μίας εφάπαξ δόσης maraviroc 300 mg σε ασθενείς με ήπια (Child-Pugh Κατηγορία A, n=8) και μέτρια (Child-Pugh Κατηγορία B, n=8) ηπατική δυσλειτουργία, σε σχέση με υγιή άτομα (n=8). Η μέση γεωμετρική τιμή των λόγων της C_{max} και της AUC_{last} ήταν κατά 11 % και 25 % υψηλότερη αντίστοιχα, σε άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία και 32 % και 46 % υψηλότερη αντίστοιχα, σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Οι επιδράσεις της μέτριας ηπατικής δυσλειτουργίας μπορεί να υποτιμηθούν λόγω των περιορισμένων δεδομένων σε ασθενείς με μειωμένη μεταβολική ικανότητα και υψηλότερη νεφρική κάθαρση σε αυτά τα άτομα. Τα αποτελέσματα θα πρέπει επομένως να ερμηνεύονται με προσοχή. Η φαρμακοκινητική του maraviroc δεν έχει μελετηθεί σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Φυλή

Δεν έχει παρατηρηθεί σημαντική διαφορά μεταξύ Καυκάσιων, Ασιατών και Μαύρων ατόμων. Η φαρμακοκινητική σε άλλες φυλές δεν έχει αξιολογηθεί.

Φύλο

Δεν έχουν παρατηρηθεί σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική.

Φαρμακογονιδιωματική

Η φαρμακοκινητική του maraviroc εξαρτάται από τη δραστηριότητα και το επίπεδο έκφρασης του CYP3A5, οι οποίες μπορούν να διαμορφωθούν με γενετική διαφοροποίηση. Άτομα με λειτουργικό CYP3A5 (αλληλίο CYP3A5*1) έχουν δείξει ότι έχουν μειωμένη έκθεση στο maraviroc σε σύγκριση με άτομα με ελαττωματική δραστηριότητα του CYP3A5 (π.χ. CYP3A5*3, CYP3A5*6 και CYP3A5*7). Η αλληλική συχνότητα του CYP3A5 εξαρτάται από την εθνικότητα: η πλειονότητα των Καυκάσιων (~90%) είναι κακοί μεταβολιστές των υποστρωμάτων του CYP3A5 (δηλαδή άτομα χωρίς αντίγραφο λειτουργικών αλληλίων του CYP3A5), ενώ περίπου το 40% των Αφροαμερικανών και το 70% των Υποσαχάρων Αφρικανών είναι εκτεταμένοι μεταβολιστές (δηλαδή άτομα με δύο αντίγραφα λειτουργικών αλληλίων του CYP3A5).

Σε μία μελέτη Φάσης 1 που διεξήχθη σε υγιή άτομα, οι Έγχρωμοι με γονότυπο CYP3A5 που προσδίδει εκτεταμένο μεταβολισμό του maraviroc (2 αλληλίοι του CYP3A5*1, n=12) εμφάνισαν χαμηλότερη AUC κατά 37% και 26% όταν χορηγήθηκε 300 mg maraviroc δύο φορές ημερησίως σε σύγκριση με Έγχρωμους (n=11) και Καυκάσιους (n=12) με γονότυπο CYP3A4 που προσδίδει φτωχό μεταβολισμό του maraviroc (όχι αλληλίο CYP3A5*1), αντίστοιχα. Η διαφορά στην έκθεση του maraviroc μεταξύ των εκτεταμένων και των ανεπαρκών μεταβολιστών του CYP3A5 μειώθηκε όταν το maraviroc χορηγήθηκε μαζί με ισχυρό αναστολέα του CYP3A. Οι εκτεταμένοι μεταβολιστές του CYP3A5 (n=12) είχαν 17% κατώτερη maraviroc AUC έναντι των ασθενών μεταβολιστών του CYP3A5 (n=11) όταν χορηγήθηκαν με maraviroc 150 mg άπαξ ημερησίως παρουσία δαρουναβίρης/κομπισιστάτης (800/150 mg).

Όλα τα άτομα στη μελέτη Φάσης 1 πέτυχαν τις συγκεντρώσεις C_{avg} που έχουν αποδειχθεί ότι σχετίζονται με σχεδόν μέγιστη ιολογική αποτελεσματικότητα με το maraviroc (75 ng/mL) στη μελέτη Φάσης 3 σε ενήλικες ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία (MERIT). Επομένως, παρά τις διαφορές στην επικράτηση του γονότυπου του CYP3A5 ανά φυλή, η επίδραση του γονότυπου του CYP3A5 στην έκθεση στο maraviroc δεν θεωρείται κλινικά σημαντική και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του maraviroc ανάλογα με τον γονότυπο, τη φυλή ή την εθνικότητα του CYP3A5.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η αρχική φαρμακολογική δράση (συγγένεια για τον CCR5 υποδοχέα) ήταν εμφανής στον πίθηκο (100 % σύνδεση με τον υποδοχέα) και περιορισμένη στον ποντικό, τον αρουραίο, το κουνέλι και το

σκύλο. Σε ποντικούς και ανθρώπους με έλλειψη υποδοχέων CCR5 μέσω γενετικής διαγραφής, δεν αναφέρθηκαν σημαντικά ανεπιθύμητα αποτελέσματα.

Μελέτες *in vitro* και *in vivo* έδειξαν ότι το maraviroc δύναται να αυξήσει το διάστημα QTc σε υπερθεραπευτικές δόσεις χωρίς ένδειξη αρρυθμίας.

Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, έδειξαν ότι το ήπαρ είναι το κύριο όργανο στόχος όσον αφορά στην τοξικότητα (αυξήσεις στις τρανσαμινάσες, υπερπλασία χοληδόχου πόρου και νέκρωση).

Η ενδεχόμενη καρκινογόνος δράση του maraviroc εκτιμήθηκε με μία 6μηνη μελέτη σε διαγονιδιακούς ποντικούς και μία 24μηνη μελέτη σε αρουραίους. Στους ποντικούς, δεν αναφέρθηκε καμία στατιστικά σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης όγκων σε συστηματικές εκθέσεις από 7 έως 39 φορές μεγαλύτερες από την έκθεση του ανθρώπου (μέτρηση της περιοχής κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης ελεύθερου φαρμάκου-χρόνου [AUC₀₋₂₄]) στη δόση των 300 mg δύο φορές την ημέρα. Στους αρουραίους, η χορήγηση maraviroc σε συστηματική έκθεση 21 φορές μεγαλύτερη από την αναμενόμενη έκθεση του ανθρώπου, προκάλεσε αδενώματα θυρεοειδούς σχετιζόμενα με προσαρμοστικές μεταβολές του ήπατος. Αυτά τα ευρήματα θεωρούνται μικρής σημασίας για τον άνθρωπο. Επιπρόσθετα, χολαγγειοκαρκινώματα (2 στα 60 αρσενικά σε δόση 900 mg/kg) και χολαγγειώμα (1 στα 60 θηλυκά σε δόση 500 mg/kg) αναφέρθηκαν σε μελέτη που διεξήχθη σε αρουραίους, σε συστηματική έκθεση τουλάχιστον 15 φορές μεγαλύτερη από την αναμενόμενη ελεύθερη έκθεση του ανθρώπου.

Το maraviroc δεν ήταν ούτε μεταλλαξιογόνο ούτε γονοτοξικό σε μία σειρά *in vitro* και *in vivo* δοκιμασιών, οι οποίες περιλάμβαναν βακτηριακό έλεγχο αντίστροφης μεταλλαγής, δοκιμασία χρωμοσωμικών παρεκκλίσεων σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα και μικροπυρηνική δοκιμή σε μυελό των οστών ποντικών.

Το maraviroc δεν είχε καμία επίδραση στο ζυγάρωμα ή στη γονιμότητα των αρσενικών ή των θηλυκών αρουραίων και δεν επηρέασε το σπέρμα των αρσενικών αρουραίων, όταν χορηγήθηκε σε δόσεις έως 1000 mg/kg. Η έκθεση σε αυτό το δοσολογικό επίπεδο αντιστοιχούσε με 39 φορές την εκτιμώμενη περιοχή κάτω από την καμπύλη της ελεύθερης συγκέντρωσης-χρόνου (AUC) σε κλινικό επίπεδο για δόση 300 mg δύο φορές την ημέρα.

Διεξήχθησαν μελέτες των σταδίων εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους και κουνέλια σε δόσεις έως 39 και 34 φορές υψηλότερες από την εκτιμώμενη περιοχή κάτω από την καμπύλη της ελεύθερης συγκέντρωσης-χρόνου (AUC) σε κλινικό επίπεδο, για δόση 300 mg δύο φορές την ημέρα. Σε κουνέλια, 7 έμβρυα είχαν εξωτερικές ανωμαλίες σε τοξικές δόσεις για τη μητέρα καθώς και 1 έμβρυο που έλαβε μέση δόση 75 mg/kg.

Διεξήχθησαν μελέτες προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους σε δόσεις έως 27 φορές υψηλότερες από την εκτιμώμενη περιοχή κάτω από την καμπύλη της ελεύθερης συγκέντρωσης-χρόνου (AUC) σε κλινικό επίπεδο, για δόση 300 mg δύο φορές την ημέρα. Μία πολύ μικρή αύξηση της κινητικής δραστηριότητας παρατηρήθηκε στους αρσενικούς αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε υψηλή δόση στη μητέρα τόσο κατά τον απογαλακτισμό όσο και κατά την ενήλικη ζωή τους, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στους θηλυκούς αρουραίους. Άλλες παράμετροι ανάπτυξης αυτών των απογόνων, συμπεριλαμβανομένης της γονιμότητας και της αναπαραγωγικής απόδοσης, δεν επηρεάστηκαν από τη χορήγηση maraviroc στη μητέρα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κιτρικό οξύ (άνυδρο)
Διυδρικό κιτρικό νάτριο
Σουκραλόζη

Βενζοϊκό νάτριο (E211)
Γεύση φράουλας
Κεκαθαρμένο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

Μετά το πρώτο άνοιγμα: 60 ημέρες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία κάτω των 30 °C. Να απορρίπτεται 60 ημέρες μετά το πρώτο άνοιγμα. Η ημερομηνία απόρριψης του πόσιμου διαλύματος πρέπει να αναγράφεται στον προβλεπόμενο για αυτό χώρο στο κουτί. Η ημερομηνία θα πρέπει να αναγραφεί αμέσως μετά το άνοιγμα της φιάλης για πρώτη χρήση.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), με πώμα ασφάλειας για παιδιά που περιέχει 230 mL διαλύματος maganivoc 20 mg/mL. Η συσκευασία περιλαμβάνει επίσης πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας ή έναν προσαρμογέα φιάλης από θερμοπλαστικό ελαστομερές που τοποθετείται με πίεση, καθώς και ένα εφαρμογέα των 10 ml για από στόματος χρήση, η οποία αποτελείται από κύλινδρο από πολυπροπυλένιο (με διαβαθμίσεις σε mL) και έμβολο από πολυαιθυλένιο.

Ο εφαρμογέας για από στόματος χρήση παρέχεται για την ακριβή μέτρηση της συνταγογραφημένης δόσης του πόσιμου διαλύματος.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα θα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/418/013

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Σεπτεμβρίου 2007
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Ιουλίου 2012

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Δισκία

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Γερμανία

Πόσιμο διάλυμα

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B 1930 Zaventem
Βέλγιο

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή/γωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα αναθεωρημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί για φιάλη που περιέχει επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία maraviroc 25 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CELSENTRI 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
maraviroc

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 25 mg maraviroc.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λεκιθίνη σόγιας: βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ {MM-EEEE}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/418/011

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα {αριθμός}

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

celsentri 25 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Ετικέτα φιάλης - maraviroc 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CELSENTRI 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
maraviroc

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 25 mg maraviroc.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λεκιθίνη σόγιας: βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ {MM-EEEE}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/418/011

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα {αριθμός}

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί για φιάλες που περιέχουν επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία maraviroc 75 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CELSENTRI 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
maraviroc

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75 mg maraviroc.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λεκιθίνη σόγιας: βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ {MM-EEEE}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/418/012

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα {αριθμός}

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

celsentri 75 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Ετικέτα φιάλης - maraviroc 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CELSENTRI 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
maraviroc

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75 mg maraviroc.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λεκιθίνη σόγιας: βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ {MM-EEEE}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/418/012

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα {αριθμός}

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί για φιάλη που περιέχει επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία maraviroc 150 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CELSENTRI 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
maraviroc

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg maraviroc.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λεκιθίνη σόγιας: βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ {MM-EEEE}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/418/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα {αριθμός}

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

celsentri 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Ετικέτα φιάλης - maraviroc 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CESENTRI 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
maraviroc

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(-ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(-ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg maraviroc.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λεκιθίνη σόγιας: βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(-ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(-ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(-ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(-ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(-ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ {MM/YYYY}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(-ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/418/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα {αριθμός}

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

celsentri 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί για φιάλη που περιέχει επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία maraviroc 300 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CELSENTRI 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
maraviroc

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg maraviroc.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λεκιθίνη σόγιας: βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ {MM-EEEE}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/418/006

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα {αριθμός}

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

celsentri 300 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Ετικέτα φιάλης - maraviroc 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CELSENTRI 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
maraviroc

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(-ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(-ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg maraviroc.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λεκιθίνη σόγιας: βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(-ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(-ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(-ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(-ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(-ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ {MM/YYYY}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(-ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/418/006

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα {αριθμός}

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

celsentri 300 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί που περιέχει κυψέλη με επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία maraviroc 150 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CELSENTRI 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
maraviroc

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(-ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(-ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg maraviroc.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λεκιθίνη σόγιας: βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(-ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(-ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(-ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(-ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(-ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ {MM/YYYY}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(-ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα {αριθμός}

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

celsentri 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί που περιέχει κυψέλη με επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία maraviroc 300 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CELSENTRI 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
maraviroc

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(-ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(-ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg maraviroc.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λεκιθίνη σόγιας: βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(-ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(-ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(-ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(-ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(-ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ {MM/YYYY}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(-ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα {αριθμός}

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

celsentri 300 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερική ετικέτα περιτυλίγματος σε πολυσυσκευασίες των 180 (2 συσκευασίες των 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων) τυλιγμένων σε διαφανή μεμβράνη - με blue box - 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CELSENTRI 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
maraviroc

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(-ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(-ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg maraviroc.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λεκιθίνη σόγιας: βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολυσυσκευασία: 180 (2 συσκευασίες των 90) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(-ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(-ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(-ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(-ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(-ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ {MM/YYYY}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(-ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/418/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα {αριθμός}

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

celsentri 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερική ετικέτα περιτυλίγματος σε πολυσυσκευασίες των 180 (2 συσκευασίες των 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων) τυλιγμένων σε διαφανή μεμβράνη - με blue box - 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CELSENTRI 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
maraviroc

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(-ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(-ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg maraviroc.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λεκιθίνη σόγιας: βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολυσυσκευασία: 180 (2 συσκευασίες των 90) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(-ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(-ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(-ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(-ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(-ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ {MM/YYYY}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΟΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(-ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/418/010

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα {αριθμός}

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

celsentri 300 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

2x κουτιά για συσκευασίες blister που περιέχουν maraviroc 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία – χωρίς Blue Box

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CELSENTRI 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
maraviroc

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg maraviroc.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λεκιθίνη σόγιας: βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Πολυσυσκευασία, δεν μπορεί να πουληθεί ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ {MM/EEEE}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/418/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα {αριθμός}

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

celsentri 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

2x κουτιά για συσκευασίες blister που περιέχουν maraviroc 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία – χωρίς Blue Box

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CELSENTRI 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
maraviroc

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg maraviroc.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λεκιθίνη σόγιας: βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Πολυσυσκευασία, δεν μπορεί να πουληθεί ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ {MM/EEEE}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/418/010

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα {αριθμός}

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

celsentri 300 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTERS Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

Ταινία κυψέλης (blister) 10 δισκία των 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία maraviroc

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CELSENTRI 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία maraviroc

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ViiV Healthcare (λογότυπο)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {MM-EEEE}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα: {αριθμός}

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTERS Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

Ταινία κυψέλης (blister) 10 δισκία των 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία maraviroc

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CELSENTRI 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία maraviroc

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ViiV Healthcare (λογότυπο)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {MM-EEEE}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα: {αριθμός}

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί για φιάλη που περιέχει πόσιμο διάλυμα maraviroc 20 mg/ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CELSENTRI 20 mg/ml πόσιμο διάλυμα
maraviroc

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml πόσιμου διαλύματος περιέχει 20 mg maraviroc.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει βενζοϊκό νάτριο (E211): βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Περιεχόμενα φιάλης:

230 ml πόσιμο διάλυμα

Η συσκευασία περιέχει ένα εφαρμογέα για από στόματος χρήση και ένα προσαρμογέα φιάλης.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση
Από του στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ{MM/EEEE}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C.
Να απορρίπτεται 60 ημέρες μετά το πρώτο άνοιγμα
Απόρριψη:

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/418/013

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα {αριθμός}

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

celsentri 20 mg/ml

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Ετικέτα φιάλης – maraviroc 20 mg/ml πόσιμο διάλυμα

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CELSENTRI 20 mg/ml πόσιμο διάλυμα
maraviroc

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml πόσιμου διαλύματος περιέχει 20 mg maraviroc.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει βενζοϊκό νάτριο (E211): βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Περιεχόμενα φιάλης:

230 ml πόσιμο διάλυμα

Η συσκευασία περιέχει μια δοσολογική σύριγγα για από στόματος χρήση.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση

Από του στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ {MM/YYYY}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΟΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C.

Να απορρίπτεται 60 ημέρες μετά το πρώτο άνοιγμα

Απόρριψη:

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/418/013

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα {αριθμός}

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

CELSENTRI 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
CELSENTRI 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
CELSENTRI 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
CELSENTRI 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
maraviroc

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το CELSENTRI και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το CELSENTRI
3. Πώς να πάρετε το CELSENTRI
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το CELSENTRI
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το CELSENTRI και ποια είναι η χρήση του

Το CELSENTRI περιέχει ένα φάρμακο που ονομάζεται maraviroc. Το maraviroc ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται *CCR5 ανταγωνιστές*. Το CELSENTRI δρα αναστέλλοντας έναν υποδοχέα που ονομάζεται CCR5 τον οποίον ο HIV χρησιμοποιεί για να εισέλθει και να μολύνει τα κύτταρα του αίματός σας.

Το CELSENTRI χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του Ιού Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας τύπου 1 (HIV-1) σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 10 kg.

Το CELSENTRI πρέπει να λαμβάνεται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται επίσης για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από HIV. Όλα αυτά τα φάρμακα ονομάζονται *φάρμακα κατά του HIV ή αντιρετροϊκά φάρμακα*.

Το CELSENTRI ως μέρος της συνδυασμένης θεραπείας μειώνει την ποσότητα του ιού στον οργανισμό σας, και την διατηρεί σε χαμηλό επίπεδο. Αυτό βοηθά τον οργανισμό σας να αυξήσει τον αριθμό των κυττάρων CD4 στο αίμα σας. Τα κύτταρα CD4 αποτελούν έναν τύπο λευκών αιμοσφαιρίων που είναι σημαντικά στο να βοηθούν τον οργανισμό σας να καταπολεμήσει τη λοίμωξη.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το CELSENTRI

Μην πάρετε το CELSENTRI

- σε περίπτωση αλλεργίας (δικής σας ή του παιδιού σας, αν αυτό είναι ο/η ασθενής) στο maraviroc ή στο φυστίκι ή στη σόγια ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του CELSENTRI (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

➔ Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας εάν πιστεύετε ότι αυτό ισχύει για εσάς ή για το παιδί σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Συμβουλευτείτε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε ή δώσετε το CELSENTRI.

Ο γιατρός σας πρέπει να λάβει δείγματα αίματος για να διαπιστώσει εάν το CELSENTRI είναι η κατάλληλη θεραπεία για εσάς (ή για το παιδί σας, αν αυτό είναι ο/η ασθενής).

Ορισμένα άτομα που λαμβάνουν CELSENTRI έχουν αναπτύξει σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις ή δερματικές αντιδράσεις (βλέπε επίσης «Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες» στην παράγραφο 4).

Πριν πάρετε αυτό το φάρμακο, βεβαιωθείτε ότι ο γιατρός σας γνωρίζει εάν έχετε ή είχατε (ή εάν το παιδί σας έχει ή είχε) στο παρελθόν κάποιο από τα παρακάτω:

- **ηπατικά προβλήματα**, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας **ηπατίτιδας B ή C**. Μόνο ένας περιορισμένος αριθμός ατόμων με ηπατικά προβλήματα έχουν λάβει CELSENTRI. Μπορεί να απαιτηθεί στενή παρακολούθηση της ηπατικής σας λειτουργίας (βλέπε επίσης «Ηπατικά προβλήματα» στην παράγραφο 4).
- **χαμηλή αρτηριακή πίεση** συμπεριλαμβανομένης ζάλης όταν σηκώνεστε όρθιοι ή κάθεστε γρήγορα, ή αν παίρνετε οποιαδήποτε φάρμακα για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Αυτό οφείλεται σε μια ξαφνική πτώση της πίεσης του αίματος. Αν συμβεί αυτό, ξαπλώστε μέχρι να αισθανθείτε (ή το παιδί σας να αισθανθεί) καλύτερα. Όταν σηκώνεστε, κάντε το όσο πιο αργά γίνεται.
- **φυματίωση (TB)** ή σοβαρές **μυκητιασικές λοιμώξεις**. Το CELSENTRI μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο να αναπτύξετε λοίμωξη.
- **προβλήματα στους νεφρούς**. Αυτό είναι **ιδιαίτερα σημαντικό** εάν λαμβάνετε και ορισμένα άλλα φάρμακα (βλέπε «Άλλα φάρμακα και CELSENTRI» παρακάτω στην παράγραφο 2).
- **προβλήματα με την καρδιά ή το κυκλοφορικό σας σύστημα**. Μόνο ένας περιορισμένος αριθμός ατόμων με σοβαρά προβλήματα με την καρδιά ή το κυκλοφορικό σύστημα έχουν λάβει CELSENTRI.

➔ **Ενημερώστε τον γιατρό σας** πριν ξεκινήσετε θεραπεία εάν νομίζετε ότι κάποιο από αυτά ισχύει για εσάς (ή για το παιδί σας).

Καταστάσεις για τις οποίες πρέπει να προσέχετε

Ορισμένοι ασθενείς που παίρνουν φάρμακα για τη λοίμωξη από HIV εμφανίζουν άλλες παθήσεις, που μπορεί να είναι σοβαρές. Αυτές περιλαμβάνουν:

- συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής
- πόνο στις αρθρώσεις, δυσκαμψία και προβλήματα στα οστά

Θα πρέπει να ξέρετε για τα σημαντικά σημεία και συμπτώματα που πρέπει να προσέξετε, ενώ παίρνετε το CELSENTRI.

➔ **Διαβάστε τις πληροφορίες «Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της συνδυασμένης θεραπείας για HIV» στην Παράγραφο 4 αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης.**

➔ Μιλήστε με τον γιατρό σας σχετικά με το πώς μπορείτε να αποφύγετε να μεταδώσετε τη λοίμωξη σε άλλα άτομα

Ηλικιωμένοι

Το CELSENTRI έχει ληφθεί από περιορισμένο μόνο αριθμό ατόμων ηλικίας 65 ετών και άνω. Αν ανήκετε σε αυτή την ηλικιακή ομάδα συζητήστε με το γιατρό σας εάν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε το CELSENTRI.

Παιδιά

Η χρήση του CELSENTRI δεν έχει ελεγχθεί σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών ή με σωματικό βάρος κάτω των 10 kg. Επομένως, το CELSENTRI δε συνιστάται για παιδιά μικρότερα των 2 ετών ή με σωματικό βάρος κάτω των 10 kg.

Άλλα φάρμακα και CELSENTRI

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε (εσείς ή το παιδί σας), έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται σκευάσματα με βότανα ή άλλα φάρμακα που έχουν αγοραστεί χωρίς συνταγή.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν ξεκινήσετε να παίρνετε (εσείς ή το παιδί σας) κάποιο νέο φάρμακο ενώ παίρνετε το CELSENTRI.

Τα φάρμακα που περιέχουν **υπερικόν το διάτρητον** (*Hypericum perforatum*) είναι πιθανό να εμποδίσουν το CELSENTRI να δράσει σωστά. **Δεν θα πρέπει να τα πάρετε όσο παίρνετε το CELSENTRI.**

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να μεταβάλουν την ποσότητα του CELSENTRI στον οργανισμό σας όταν λαμβάνονται ταυτόχρονα με το CELSENTRI. Σε αυτά περιλαμβάνονται:

- άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από **HIV** ή της λοίμωξης από **ηπατίτιδα C** (όπως αταζαναβίρη, κομπισιστάτη, δαρουναβίρη, εφাবιρένζη, ετραβιρίνη, φοσαμπρεναβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, νελφίναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, μποσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη)
- **αντιβιοτικά** (κλαριθρομυκίνη, τελθρομυκίνη, ριφαμικίνη, ριφαμπουτίνη)
- **αντιμυκητιασικά** φάρμακα (κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, φλουконаζόλη)
- **αντεπιληπτικά** φάρμακα (καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη).

➔ Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε (εσείς ή το παιδί σας) κάποιο από αυτά τα φάρμακα. Αυτό θα επιτρέψει στο γιατρό σας να συνταγογραφήσει τη σωστή δόση του CELSENTRI.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος, μέινετε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί:

➔ **Μιλήστε με τον γιατρό σας** για τους κινδύνους και τα οφέλη της λήψης CELSENTRI.

Ο θηλασμός **δεν συνιστάται** σε γυναίκες που ζούν με τον ιό HIV, καθώς η λοίμωξη από τον ιό HIV μπορεί να μεταδοθεί στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος.

Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά του CELSENTRI μπορούν επίσης να περάσουν στο μητρικό γάλα. Εάν θηλάζετε ήδη ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε, **θα πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.**

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το CELSENTRI μπορεί να σας προκαλέσει ζάλη.

➔ **Μην οδηγείτε, κάνετε ποδήλατο ή χειρίζεστε εργαλεία ή μηχανήματα** εκτός αν είστε σίγουροι ότι δεν έχετε επηρεαστεί.

Το CELSENTRI περιέχει λεκιθίνη σόγιας και νάτριο

Εάν έχετε αλλεργία στο φυτικό ή στη σόγια μη χρησιμοποιείτε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το CELSENTRI περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το CELSENTRI

Πάντοτε να παίρνετε ή να χορηγείτε το φάρμακο αυτό, αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ο γιατρός θα σας συμβουλεύσει εάν είναι καλύτερα να λάβετε το πόσιμο διάλυμα CELSENTRI εάν (εσείς ή το παιδί σας) δεν μπορείτε να καταπιείτε δισκία.

Πόσο να πάρετε

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση του CELSENTRI είναι 150 mg, 300 mg ή 600 mg δύο φορές την ημέρα ανάλογα και με τα άλλα φάρμακα που λαμβάνετε ταυτόχρονα. Πάντοτε να παίρνετε τη δόση που συνιστάται από το γιατρό σας.

Άτομα με νεφρικά προβλήματα

Εάν έχετε νεφρικά προβλήματα, ο γιατρός σας ενδέχεται να αλλάξει τη δόση σας.

➔ **Ενημερώστε τον γιατρό σας** εάν αυτό ισχύει στην περίπτωσή σας.

Έφηβοι και παιδιά ηλικίας από 2 ετών και σωματικό βάρος τουλάχιστον 10 kg

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει τη σωστή δόση του CELSENTRI βάσει του σωματικού βάρους και των άλλων φαρμάκων που λαμβάνονται ταυτόχρονα.

Το CELSENTRI μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς φαγητό. Το CELSENTRI θα πρέπει να λαμβάνεται πάντοτε από το στόμα.

Το CELSENTRI πρέπει να λαμβάνεται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση του HIV. Ανατρέξτε στα φύλλα οδηγιών χρήσης αυτών των άλλων φαρμάκων για οδηγίες σχετικά με τον τρόπο λήψης τους.

Εάν πάρετε ή χορηγήσετε μεγαλύτερη δόση CELSENTRI από την κανονική

Εάν πάρετε ή χορηγήσετε κατά λάθος μεγαλύτερη δόση CELSENTRI:

➔ **Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας ή με το πλησιέστερο νοσοκομείο.**

Εάν ξεχάσετε να πάρετε ή να χορηγήσετε το CELSENTRI

Εάν (εσείς ή το παιδί σας) παραλείψετε μια δόση CELSENTRI, πάρτε ή χορηγήστε τη δόση που ξεχάσατε το συντομότερο δυνατό και στη συνέχεια συνεχίστε με την επόμενη δόση κανονικά.

Εάν όμως έχει έρθει περίπου η ώρα για την επόμενη δόση, μην πάρετε ή χορηγήσετε τη δόση που ξεχάσατε, αλλά περιμένετε για την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα.

Μην πάρετε ή χορηγήσετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν (εσείς ή το παιδί σας) σταματήσετε να παίρνετε το CELSENTRI

Συνεχίστε να παίρνετε το CELSENTRI μέχρι ο γιατρός σας να σας πει να σταματήσετε.

Η λήψη των φαρμάκων σας στο σωστό χρόνο κάθε μέρα είναι σημαντική, καθώς εξασφαλίζει ότι η λοίμωξη HIV δεν αυξάνει στον οργανισμό σας. Επομένως, εκτός εάν ο γιατρός σας πει (σε εσάς ή στο παιδί σας) να σταματήσετε τη θεραπεία, είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε το CELSENTRI σωστά, όπως περιγράφεται παραπάνω.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οτιδήποτε ασυνήθιστο σε σχέση με την υγεία σας ή την υγεία του παιδιού σας.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες – αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια

Σοβαρές αλλεργικές ή δερματικές αντιδράσεις

Ορισμένα άτομα που παίρνουν CELSENTRI έχουν αναπτύξει σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή δερματικές αντιδράσεις και αλλεργικές αντιδράσεις. Είναι σπάνιες και μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα που παίρνουν CELSENTRI.

Εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα ενώ παίρνετε CELSENTRI:

- οίδημα του προσώπου, των χειλιών ή της γλώσσας
- δυσκολία στην αναπνοή
- διάχυτο δερματικό εξάνθημα
- πυρετό (υψηλή θερμοκρασία)
- φλύκταινες και απολέπιση δέρματος, κυρίως γύρω από το στόμα, τη μύτη, τα μάτια και τα γεννητικά όργανα.

➔ **Αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια** αν εμφανίσετε αυτά τα συμπτώματα. **Σταματήστε να παίρνετε το CELSENTRI.**

Ηπατικά προβλήματα

Αυτά είναι σπάνια και μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 1.000 άτομα που παίρνουν το CELSENTRI. Τα σημεία περιλαμβάνουν:

- απώλεια όρεξης
- τάση προς έμετο ή έμετο
- κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών
- δερματικό εξάνθημα ή φαγούρα
- αίσθημα υπερβολικής κόρασης
- πόνο στο στομάχι ή ευαισθησία
- σκουρόχρωμα ούρα
- υπνηλία και σύγχυση
- πυρετό (υψηλή θερμοκρασία)

➔ **Επικοινωνήστε άμεσα με ένα γιατρό** εάν εμφανίσετε αυτά τα συμπτώματα. **Σταματήστε τη λήψη του CELSENTRI.**

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Μπορεί να επηρεάσουν 1 έως 10 στα 100 άτομα

- διάρροια, ναυτία, πόνος στο στομάχι, αέρια (*μετεωρισμός*)
- απώλεια της όρεξης
- πονοκέφαλος, προβλήματα στον ύπνο, κατάθλιψη
- εξάνθημα (*βλέπε επίσης «Σοβαρές αλλεργικές ή δερματικές αντιδράσεις» παραπάνω στην παράγραφο 4*)
- αίσθημα αδυναμίας ή έλλειψη ενέργειας, αναιμία (φαίνεται στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος)
- αύξηση των ηπατικών ενζύμων (φαίνεται στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος), που μπορεί να αποτελεί ένδειξη ηπατικών προβλημάτων (*βλέπε επίσης «Ηπατικά προβλήματα» παραπάνω στην παράγραφο 4*).

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Μπορεί να επηρεάσουν έως **1 στα 100 άτομα**

- πνευμονική λοίμωξη
- μυκητιασική λοίμωξη του οισοφάγου
- σπασμοί (*επιληπτικές κρίσεις*)
- αίσθημα ζάλης, λιποθυμία ή θόλωση όταν σηκώνεστε όρθιοι
- νεφρική ανεπάρκεια, παρουσία πρωτεΐνης στα ούρα
- αύξηση σε μία ουσία που είναι γνωστή ως CPK (φαίνεται στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος), η οποία αποτελεί ένδειξη ότι υπάρχει φλεγμονή ή βλάβη των μυών.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

Μπορεί να επηρεάσουν έως **1 στα 1.000 άτομα:**

- πόνος στο θώρακα (λόγω μειωμένης ροής αίματος στην καρδιά)
- μείωση του μυϊκού μεγέθους
- μερικοί τύποι καρκίνου, όπως του οισοφάγου και των χοληφόρων
- μείωση του αριθμού των κυττάρων του αίματος (φαίνεται στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος)

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της συνδυασμένης θεραπείας για HIV

Τα άτομα που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία για την αντιμετώπιση του HIV μπορεί να εμφανίσουν άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής

Τα άτομα με προχωρημένη λοίμωξη HIV (AIDS) έχουν εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα και αυξημένες πιθανότητες να παρουσιάσουν σοβαρές λοιμώξεις (*ευκαιριακές λοιμώξεις*). Όταν ξεκινούν θεραπεία, το ανοσοποιητικό σύστημα γίνεται πιο δυνατό, οπότε ο οργανισμός αρχίζει να καταπολεμάει τις λοιμώξεις.

Μπορεί να εμφανιστούν **συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής**, που προκαλούνται από:

- παλαιότερες, λανθάνουσες λοιμώξεις που παρουσιάζουν έξαρση καθώς τις καταπολεμάει ο οργανισμός
- επίθεση του ανοσοποιητικού συστήματος σε υγιείς ιστούς του οργανισμού (*αυτοάνοσες διαταραχές*).

Τα συμπτώματα των αυτοάνοσων διαταραχών μπορεί να αναπτυχθούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της λήψης του φαρμάκου για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από HIV. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- μυϊκή αδυναμία

- αδυναμία που ξεκινά από τα χέρια και τα πόδια και μεταφέρεται προς τα επάνω στον κορμό του σώματος
- αίσθημα παλμών ή τρόμο
- υπερκινητικότητα (υπερβολική ανησυχία και κίνηση).

Εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα:

➔ **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.** Μην πάρετε άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της λοίμωξης χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Πόνος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία και προβλήματα στα οστά

Ορισμένοι άνθρωποι που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία για HIV αναπτύσσουν μία κατάσταση που ονομάζεται *οστεονέκρωση*. Σε αυτή την κατάσταση, τμήματα του οστίτη ιστού νεκρώνονται λόγω μειωμένης παροχής αίματος στο οστό.

Δεν είναι γνωστό πόσο συχνή είναι αυτή η κατάσταση. Μπορεί να είναι πιθανότερο να την εμφανίσετε:

- εάν λαμβάνετε συνδυασμένη θεραπεία για μεγάλο χρονικό διάστημα
- εάν λαμβάνετε επίσης αντιφλεγμονώδη φάρμακα που ονομάζονται κορτικοστεροειδή
- εάν πίνετε αλκοόλ
- εάν έχετε πολύ αδύναμο ανοσοποιητικό σύστημα
- εάν είστε υπέρβαρος.

Σημεία που πρέπει να προσέξετε περιλαμβάνουν:

- δυσκαμψία στις αρθρώσεις
- ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στο ισχίο, στο γόνατο ή στον ώμο)
- δυσκολία στην κίνηση

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα:

➔ **Ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το CELSENTRI

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το CELSENTRI μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, στις κυψέλες ή στην ετικέτα της φιάλης. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Μην πετάτε κανένα φάρμακο στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το CELSENTRI

- Η δραστική ουσία που περιέχει είναι το maraviroc. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 25 mg, 75 mg, 150 mg ή 300 mg maraviroc.
- Τα άλλα συστατικά είναι:

Πυρήνας δισκίου: κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, φωσφορικό ασβέστιο όξινο άνυδρο, νατρίουχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο, μαγνήσιο στεατικό.

Επικάλυψη δισκίου: πολυβινυλική αλκοόλη, διοξείδιο τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη 3350, τάλκης, λεκιθίνη σόγιας, λάκα αργιλίου του ινδικοκαρμινίου (E132).

Εμφάνιση του CELSENTRI και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία CELSENTRI είναι μπλε, με χαραγμένο τον κωδικό «MVC 25», «MVC 75», «MVC 150» ή «MVC 300».

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία CELSENTRI 25 mg και 75 mg διατίθενται σε φιάλες των 120 δισκίων.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία CELSENTRI 150 mg και 300 mg διατίθενται σε φιάλες των 60 δισκίων ή σε συσκευασία κυψελών των 30, 60, 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων και σε πολυσυσκευασίες που περιέχουν 180 (2 συσκευασίες των 90) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες σε όλες τις χώρες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: +359 80018205

Česká republika

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: +370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: +36 80088309

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

Ireland

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

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: +356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIIIVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA.
Tel: + 351 21 094 08 01
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις: (MM/EEEE)

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

CELSENTRI 20 mg/mL πόσιμο διάλυμα maraviroc

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το CELSENTRI και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το CELSENTRI
3. Πώς να πάρετε το CELSENTRI
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το CELSENTRI
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το CELSENTRI και ποια είναι η χρήση του

Το CELSENTRI περιέχει ένα φάρμακο που ονομάζεται maraviroc. Το maraviroc ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται CCR5 ανταγωνιστές. Το CELSENTRI δρα αναστέλλοντας έναν υποδοχέα που ονομάζεται CCR5 τον οποίον ο HIV χρησιμοποιεί για να εισέλθει και να μολύνει τα κύτταρα του αίματός σας.

Το CELSENTRI χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του Ιού Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας τύπου 1 (HIV-1) σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 10 kg.

Το CELSENTRI πρέπει να λαμβάνεται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται επίσης για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από HIV. Όλα αυτά τα φάρμακα ονομάζονται *φάρμακα κατά του HIV ή αντιρετροϊκά φάρμακα*.

Το CELSENTRI ως μέρος της συνδυασμένης θεραπείας μειώνει την ποσότητα του ιού στον οργανισμό σας, και την διατηρεί σε χαμηλό επίπεδο. Αυτό βοηθά τον οργανισμό σας να αυξήσει τον αριθμό των κυττάρων CD4 στο αίμα σας. Τα κύτταρα CD4 αποτελούν έναν τύπο λευκών αιμοσφαιρίων που είναι σημαντικά στο να βοηθούν τον οργανισμό σας να καταπολεμήσει τη λοίμωξη.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το CELSENTRI

Μην πάρετε το CELSENTRI

- σε περίπτωση **αλλεργίας** (δικής σας ή του παιδιού σας, αν αυτό είναι ο/η ασθενής) στο maraviroc ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του CELSENTRI (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- ➔ **Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας** εάν πιστεύετε ότι αυτό ισχύει για εσάς ή για το παιδί σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Συμβουλευτείτε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε ή δώσετε το CELSENTRI.

Ο γιατρός σας πρέπει να λάβει δείγματα αίματος για να διαπιστώσει εάν το CELSENTRI είναι η κατάλληλη θεραπεία για εσάς (ή για το παιδί σας, αν αυτό είναι ο/η ασθενής).

Ορισμένα άτομα που λαμβάνουν CELSENTRI έχουν αναπτύξει σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις ή δερματικές αντιδράσεις (βλέπε επίσης «Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες» στην παράγραφο 4).

Πριν πάρετε αυτό το φάρμακο, βεβαιωθείτε ότι ο γιατρός σας γνωρίζει εάν έχετε ή είχατε (ή εάν το παιδί σας έχει ή είχε) στο παρελθόν κάποιο από τα παρακάτω:

- **ηπατικά** προβλήματα, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας **ηπατίτιδας B ή C**. Μόνο ένας περιορισμένος αριθμός ατόμων με ηπατικά προβλήματα έχουν λάβει CELSENTRI. Μπορεί να απαιτηθεί στενή παρακολούθηση της ηπατικής σας λειτουργίας (βλέπε επίσης «Ηπατικά προβλήματα» στην παράγραφο 4).
- **χαμηλή αρτηριακή πίεση** συμπεριλαμβανομένης ζάλης όταν σηκώνεστε όρθιοι ή κάθεστε γρήγορα, ή αν παίρνετε οποιαδήποτε φάρμακα για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Αυτό οφείλεται σε μια ξαφνική πτώση της πίεσης του αίματος. Αν συμβεί αυτό, ξαπλώστε μέχρι να αισθανθείτε (ή το παιδί σας να αισθανθεί) καλύτερα. Όταν σηκώνεστε, κάντε το όσο πιο αργά γίνεται.
- **φυματίωση (TB)** ή σοβαρές **μυκητιασικές λοιμώξεις**. Το CELSENTRI μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο να αναπτύξετε λοίμωξη.
- **προβλήματα στους νεφρούς**. Αυτό είναι **ιδιαίτερα σημαντικό** εάν λαμβάνετε και ορισμένα άλλα φάρμακα (βλέπε «Άλλα φάρμακα και CELSENTRI» παρακάτω στην παράγραφο 2).
- **προβλήματα με την καρδιά ή το κυκλοφορικό σας σύστημα**. Μόνο ένας περιορισμένος αριθμός ατόμων με σοβαρά προβλήματα με την καρδιά ή το κυκλοφορικό σύστημα έχουν λάβει CELSENTRI.

➔ **Ενημερώστε τον γιατρό σας** πριν ξεκινήσετε θεραπεία εάν νομίζετε ότι κάποιο από αυτά ισχύει για εσάς (ή για το παιδί σας).

Καταστάσεις για τις οποίες πρέπει να προσέχετε

Ορισμένοι ασθενείς που παίρνουν φάρμακα για τη λοίμωξη από HIV εμφανίζουν άλλες παθήσεις, που μπορεί να είναι σοβαρές. Σε αυτά περιλαμβάνονται:

- συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής
- πόνο στις αρθρώσεις, δυσκαμψία και προβλήματα στα οστά

Θα πρέπει να ξέρετε για τα σημαντικά σημεία και συμπτώματα που πρέπει να προσέξετε, ενώ παίρνετε το CELSENTRI.

➔ **Διαβάστε τις πληροφορίες «Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της συνδυασμένης θεραπείας για HIV» στην Παράγραφο 4 αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης.**

➔ Μιλήστε με τον γιατρό σας σχετικά με το πώς μπορείτε να αποφύγετε να μεταδώσετε τη λοίμωξη σε άλλα άτομα

Ηλικιωμένοι

Το CELSENTRI έχει ληφθεί από περιορισμένο μόνο αριθμό ατόμων ηλικίας 65 ετών και άνω. Αν ανήκετε σε αυτή την ηλικιακή ομάδα συζητήστε με τον γιατρό σας εάν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε το CELSENTRI.

Παιδιά

Το CELSENTRI δεν έχει ελεγχθεί σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών ή με σωματικό βάρος κάτω των 10 kg. Επομένως, το CELSENTRI δε συνιστάται σε παιδιά μικρότερα των 2 ετών ή με σωματικό βάρος κάτω των 10 kg.

Άλλα φάρμακα και CELSENTRI

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε (εσείς ή το παιδί σας), έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται σκευάσματα με βότανα ή άλλα φάρμακα που έχουν αγοραστεί χωρίς συνταγή.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν ξεκινήσετε να παίρνετε (εσείς ή το παιδί σας) κάποιο νέο φάρμακο ενώ παίρνετε το CELSENTRI.

Τα φάρμακα που περιέχουν **υπερικόν το διάτρητον** (*Hypericum perforatum*) είναι πιθανό να εμποδίσουν το CELSENTRI να δράσει σωστά. **Δεν θα πρέπει να τα πάρετε όσο παίρνετε το CELSENTRI.**

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να μεταβάλουν την ποσότητα του CELSENTRI στον οργανισμό σας όταν λαμβάνονται ταυτόχρονα με το CELSENTRI. Σε αυτά περιλαμβάνονται:

- άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από **HIV** ή της λοίμωξης από **ηπατίτιδα C** (όπως αταζαναβίρη, κομπισιστάτη, δαρουναβίρη, εφαβιρένζη, ετραβιρίνη, φοσαμπρεναβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, νελφίναβιρίνη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, μποσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη)
- **αντιβιοτικά** (κλαριθρομυκίνη, τελθιρομυκίνη, ριφαμικίνη, ριφαμπουτίνη)
- **αντιμυκητιασικά** φάρμακα (κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, φλουκοναζόλη)
- **αντεπιληπτικά** φάρμακα (καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη).

➔ **Ενημερώστε τον γιατρό σας** εάν παίρνετε (εσείς ή το παιδί σας) κάποιο από αυτά τα φάρμακα. Αυτό θα επιτρέψει στον γιατρό σας να συνταγογραφήσει τη σωστή δόση του CELSENTRI.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είσθε έγκυος, μέινετε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί:

➔ **Μιλήστε με τον γιατρό σας** για τους κινδύνους και τα οφέλη της λήψης CELSENTRI.

Ο θηλασμός **δεν συνιστάται** σε γυναίκες που ζούν με τον ιό HIV, καθώς η λοίμωξη από τον ιό HIV μπορεί να μεταδοθεί στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος.

Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά του CELSENTRI μπορούν επίσης να περάσουν στο μητρικό γάλα. Εάν θηλάζετε ήδη ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε, **θα πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.**

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το CELSENTRI μπορεί να σας προκαλέσει ζάλη.

➔ **Μην οδηγείτε, κάνετε ποδήλατο ή χειρίζεστε εργαλεία ή μηχανήματα** εκτός αν είστε σίγουροι ότι δεν έχετε επηρεαστεί.

Το CELSENTRI περιέχει βενζοϊκό νάτριο και νάτριο.

Το CELSENTRI περιέχει 1 mg βενζοϊκού νατρίου (E 211) ανά mL.

Το CELSENTRI περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά mL, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πως να πάρετε το CELSENTRI

Πάντοτε να παίρνετε ή να χορηγείτε το φάρμακο αυτό, αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ο γιατρός θα σας συμβουλεύσει εάν είναι καλύτερα να λάβετε το πόσιμο διάλυμα CELSENTRI εάν (εσείς ή το παιδί σας) δεν μπορείτε να καταπιείτε δισκία.

Πόσο να πάρετε

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση του CELSENTRI είναι **150 mg (7,5 ml), 300 mg (15 ml) ή 600 mg (30 ml) δύο φορές την ημέρα** ανάλογα και με τα άλλα φάρμακα που λαμβάνετε ταυτόχρονα. Πάντοτε να παίρνετε τη δόση που συνιστάται από τον γιατρό σας.

Άτομα με νεφρικά προβλήματα

Εάν έχετε νεφρικά προβλήματα, ο γιατρός σας ενδέχεται να αλλάξει τη δόση σας.

➔ **Ενημερώστε τον γιατρό σας** εάν αυτό ισχύει στην περίπτωσή σας.

Έφηβοι και παιδιά ηλικίας από 2 ετών και σωματικό βάρος τουλάχιστον 10 kg

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει τη σωστή δόση του CELSENTRI βάσει το σωματικού βάρους και των άλλων φαρμάκων που λαμβάνονται ταυτόχρονα.

Ανατρέξτε στο διάγραμμα και στις οδηγίες στο τέλος αυτής της παραγράφου για το πώς να μετρήσετε και να λάβετε (ή να χορηγήσετε) μία δόση του φαρμάκου.

Το CELSENTRI μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς φαγητό. Το CELSENTRI θα πρέπει να λαμβάνεται πάντοτε από το στόμα.

Το CELSENTRI πρέπει να λαμβάνεται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση του HIV. Ανατρέξτε στα φύλλα οδηγιών χρήσης αυτών των άλλων φαρμάκων για οδηγίες σχετικά με τον τρόπο λήψης τους.

Εάν πάρετε ή χορηγήσετε μεγαλύτερη δόση CELSENTRI από την κανονική

Εάν πάρετε ή χορηγήσετε κατά λάθος μεγαλύτερη δόση CELSENTRI:

➔ **Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας ή με το πλησιέστερο νοσοκομείο.**

Εάν ξεχάσετε να πάρετε ή να χορηγήσετε το CELSENTRI

Εάν (εσείς ή το παιδί σας) παραλείψετε μια δόση CELSENTRI, πάρτε ή χορηγήστε τη δόση που ξεχάσατε το συντομότερο δυνατό και στη συνέχεια συνεχίστε με την επόμενη δόση κανονικά.

Εάν όμως έχει έρθει περίπου η ώρα για την επόμενη δόση, μη πάρετε ή χορηγήσετε τη δόση που ξεχάσατε. Περιμένετε για την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα.

Μην πάρετε ή χορηγήσετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

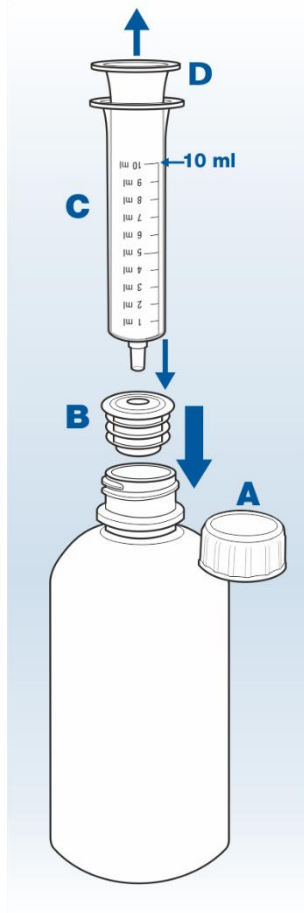
Εάν (εσείς ή το παιδί σας) σταματήσετε να παίρνετε το CELSENTRI

Συνεχίστε να παίρνετε το CELSENTRI μέχρι ο γιατρός σας να σας πει να σταματήσετε.

Η λήψη των φαρμάκων σας στο σωστό χρόνο κάθε μέρα είναι σημαντική, καθώς εξασφαλίζει ότι η λοίμωξη HIV δεν αυξάνει στον οργανισμό σας. Επομένως, εκτός εάν ο γιατρός σας πει (σε εσάς ή στο παιδί σας) να σταματήσετε τη θεραπεία, είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε το CELSENTRI σωστά, όπως περιγράφεται παραπάνω.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πώς να μετρήσετε τη δόση και να πάρετε το φάρμακο



Χρησιμοποιήστε τον εφαρμογέα για από στόματος χρήση που παρέχεται με τη συσκευασία για να μετρήσετε τη δόση σας με ακρίβεια.

1. **Αφαιρέστε το πώμα της φιάλης (Α).** Φυλάξτε το με ασφάλεια
2. Κρατήστε τη φιάλη σταθερά. **Πιέστε τον πλαστικό προσαρμογέα (Β) στον λαιμό της φιάλης** ώστε να εισαχθεί πλήρως.
3. **Εισάγετε τον εφαρμογέα (C)** σταθερά μέσα στον προσαρμογέα.
4. Αναποδογυρίστε τη φιάλη.
5. **Τραβήξτε προς τα έξω το έμβολο του εφαρμογέα (D)** μέχρι ο εφαρμογέας να περιέχει το πρώτο μέρος της πλήρους δόσης.
6. Γυρίστε ξανά τη φιάλη στη όρθια θέση. **Αφαιρέστε τον εφαρμογέα** από τον προσαρμογέα.
7. **Τοποθετήστε τον εφαρμογέα στο στόμα σας (ή στο στόμα του παιδιού σας),** τοποθετώντας το άκρο του εφαρμογέα έναντι του εσωτερικού μέρους του μάγουλού σας. **Πιέστε αργά το έμβολο προς τα μέσα,** αφήνοντας επαρκή χρόνο για την κατάποση. **Μην** πιέζετε πολύ δυνατά και εκτοξευτεί το υγρό στο πίσω μέρος του λαιμού σας, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει πνιγμό.
8. **Επαναλάβετε τα βήματα 3 έως 7** με τον ίδιο τρόπο έως ότου λάβετε ολόκληρη τη δόση. Για παράδειγμα, εάν η δόση είναι 15 ml, χρειάζεστε ενάμιση εφαρμογέα γεμάτο με φάρμακο.
9. **Αφαιρέστε και ξεπλύνετε** τον εφαρμογέα καλά με καθαρό νερό όταν τελειώσετε τη χρήση του. Αφήστε τον να στεγνώσει πλήρως πριν τον χρησιμοποιήσετε ξανά.
10. **Κλείστε τη φιάλη ερμητικά** με το πώμα, αφήνοντας τον προσαρμογέα στη θέση του.

Απορρίψτε οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο πόσιμο διάλυμα 60 ημέρες μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε ο,τιδήποτε ασυνήθιστο σε σχέση με την υγεία σας ή την υγεία του παιδιού σας.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες – αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια

Σοβαρές αλλεργικές ή δερματικές αντιδράσεις

Ορισμένα άτομα που παίρνουν CELSENTRI έχουν αναπτύξει σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή δερματικές αντιδράσεις και αλλεργικές αντιδράσεις. Αυτά είναι σπάνια και μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 1.000 άτομα που παίρνουν το CELSENTRI.

Εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα ενώ παίρνετε CELSENTRI:

- οίδημα του προσώπου, των χειλιών ή της γλώσσας
- δυσκολία στην αναπνοή
- διάχυτο δερματικό εξάνθημα
- πυρετό (υψηλή θερμοκρασία)
- φλύκταινες και απολέπιση δέρματος, κυρίως γύρω από το στόμα, τη μύτη, τα μάτια και τα γεννητικά όργανα.

➔ **Αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια** αν εμφανίσετε αυτά τα συμπτώματα. **Σταματήστε τη λήψη του CELSENTRI.**

Ηπατικά προβλήματα

Αυτά είναι σπάνια και μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 1.000 άτομα που παίρνουν το CELSENTRI. Τα σημεία περιλαμβάνουν:

- απώλεια της όρεξης
- τάση προς έμετο ή έμετος
- κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών
- δερματικό εξάνθημα ή φαγούρα
- αίσθημα υπερβολικής κόπωσης
- πόνο στο στομάχι ή ευαισθησία
- σκουρόχρωμα ούρα
- υπνηλία και σύγχυση
- πυρετό (υψηλή θερμοκρασία)

➔ **Επικοινωνήστε άμεσα με ένα γιατρό** εάν εμφανίσετε αυτά τα συμπτώματα. **Σταματήστε τη λήψη του CELSENTRI.**

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Μπορεί να επηρεάσουν **1 έως 10 στα 100 άτομα:**

- διάρροια, ναυτία, πόνος στο στομάχι, αέρια (μετεωρισμός)
- απώλεια όρεξης
- πονοκέφαλος, προβλήματα στον ύπνο, κατάθλιψη
- εξάνθημα (βλέπε επίσης «Σοβαρές αλλεργικές ή δερματικές αντιδράσεις» παραπάνω στην παράγραφο 4)

- αίσθημα αδυναμίας ή έλλειψη ενέργειας, αναιμία (φαίνεται στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος)
- αύξηση των ηπατικών ενζύμων (φαίνεται στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος), που μπορεί να αποτελεί ένδειξη ηπατικών προβλημάτων (βλέπε επίσης «Ηπατικά προβλήματα» παραπάνω στην παράγραφο 4).

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα:

- πνευμονική λοίμωξη
- μυκητιασική λοίμωξη του οισοφάγου
- σπασμοί (επιληπτικές κρίσεις)
- αίσθημα ζάλης, λιποθυμία ή θόλωση όταν σηκώνεστε όρθιοι
- νεφρική ανεπάρκεια, παρουσία πρωτεΐνης στα ούρα
- αύξηση σε μία ουσία που είναι γνωστή ως CPK (φαίνεται στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος), η οποία αποτελεί ένδειξη ότι υπάρχει φλεγμονή ή βλάβη των μυών.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

Μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα:

- πόνος στον θώρακα (λόγω μειωμένης ροής αίματος στην καρδιά)
- μείωση του μυϊκού μεγέθους
- μερικοί τύποι καρκίνου, όπως του οισοφάγου και των χοληφόρων
- μείωση του αριθμού των κυττάρων του αίματος (φαίνεται στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος)

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της συνδυασμένης θεραπείας για HIV

Τα άτομα που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία για την αντιμετώπιση του HIV μπορεί να εμφανίσουν άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής

Τα άτομα με προχωρημένη λοίμωξη HIV (AIDS) έχουν εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα και αυξημένες πιθανότητες να παρουσιάσουν σοβαρές λοιμώξεις (ευκαιριακές λοιμώξεις). Όταν ξεκινούν θεραπεία, το ανοσοποιητικό σύστημα γίνεται πιο δυνατό, οπότε ο οργανισμός αρχίζει να καταπολεμάει τις λοιμώξεις.

Μπορεί να εμφανιστούν **συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής**, που προκαλούνται από:

- παλαιότερες, λανθάνουσες λοιμώξεις που παρουσιάζουν έξαρση καθώς τις καταπολεμάει ο οργανισμός
- επίθεση του ανοσοποιητικού συστήματος σε υγιείς ιστούς του οργανισμού (αυτοάνοσες διαταραχές).

Τα συμπτώματα των αυτοάνοσων διαταραχών μπορεί να αναπτυχθούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της λήψης του φαρμάκου για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από HIV. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- μυϊκή αδυναμία
- αδυναμία που ξεκινά από τα χέρια και τα πόδια και μεταφέρεται προς τα επάνω στον κορμό του σώματος
- αίσθημα παλμών ή τρόμο
- υπερκινητικότητα (υπερβολική ανησυχία και κίνηση).

Εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα:

➔ **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.** Μην πάρετε άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της λοίμωξης χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Πόνος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία και προβλήματα στα οστά

Ορισμένοι άνθρωποι που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία για HIV αναπτύσσουν μία κατάσταση που ονομάζεται *οστεονέκρωση*. Σε αυτή την κατάσταση, τμήματα του οστίτη ιστού νεκρώνονται λόγω μειωμένης παροχής αίματος στο οστό.

Δεν είναι γνωστό πόσο συχνή είναι αυτή η κατάσταση. Μπορεί να είναι πιθανότερο να την εμφανίσετε:

- εάν λαμβάνετε συνδυασμένη θεραπεία για μεγάλο χρονικό διάστημα
- εάν λαμβάνετε επίσης αντιφλεγμονώδη φάρμακα που ονομάζονται κορτικοστεροειδή
- εάν πίνετε αλκοόλ
- εάν έχετε πολύ αδύναμο ανοσοποιητικό σύστημα
- εάν είστε υπέρβαρος.

Σημεία που πρέπει να προσέξετε περιλαμβάνουν:

- δυσκαμψία στις αρθρώσεις
- ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στο ισχίο, στο γόνατο ή στον ώμο)
- δυσκολία στην κίνηση

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα:

➔ Ενημερώστε τον γιατρό σας.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πως να φυλάσσετε το CELSENTRI

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το CELSENTRI μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και στην ετικέτα του κουτιού. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε το πόσιμο διάλυμα σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

Να απορρίπτεται 60 ημέρες μετά το πρώτο άνοιγμα. Αναγράψτε την ημερομηνία κατά την οποία θα πρέπει να απορριφθεί το πόσιμο διάλυμα στον προβλεπόμενο για αυτό χώρο στο κουτί. Η ημερομηνία θα πρέπει να αναγραφεί αμέσως μετά το άνοιγμα της φιάλης για πρώτη χρήση.

Μην πετάτε κανένα φάρμακο στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το CELSENTRI

- Η δραστική ουσία είναι 20 mg maraviroc σε κάθε ml διαλύματος.
- Τα άλλα συστατικά είναι: κιτρικό οξύ (άνυδρο), διυδρικό κιτρικό νάτριο, σουκραλόζη, βενζοϊκό νάτριο (E211), γεύση φράουλας (501440T), κεκαθαρισμένο ύδωρ

Εμφάνιση του CELSENTRI και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το CELSENTRI πόσιμο διάλυμα παρέχεται σε κουτί το οποίο περιέχει μια φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας με πώμα ασφάλειας για παιδιά. Το διάλυμα είναι άχρωμο και έχει γεύση φράουλας. Η φιάλη περιέχει 230 ml διαλύματος maraviroc (20 mg/ml). Η συσκευασία περιλαμβάνει ένα εφαρμογέα για από στόματος χρήση και ένα προσαρμογέα φιάλης, ο οποίος θα πρέπει να προσαρμοστεί στη φιάλη πριν από τη χρήση.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

Ireland

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

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις: (MM/EEEE)

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>