

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CESENTRI 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
CESENTRI 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
CESENTRI 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
CESENTRI 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### CESENTRI 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg maravirokit.  
Teadaolevat toimet omav abiaine: iga 25 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,14 mg sojaletsitiini.

### CESENTRI 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg maravirokit.  
Teadaolevat toimet omav abiaine: iga 75 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,42 mg sojaletsitiini.

### CESENTRI 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg maravirokit.  
Teadaolevat toimet omav abiaine: iga 150 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,84 mg sojaletsitiini.

### CESENTRI 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg maravirokit.  
Teadaolevat toimet omav abiaine: iga 300 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1,68 mg sojaletsitiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

### CESENTRI 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Sinised, kaksikkumerad, ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid (ligikaudsed mõõtmed 4,6 mm x 8,0 mm), millel on pimetrükk "MVC 25".

### CESENTRI 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Sinised, kaksikkumerad, ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid (ligikaudsed mõõtmed 6,74 mm x 12,2 mm), millel on pimetrükk "MVC 75".

### CESENTRI 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Sinised, kaksikkumerad, ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid (ligikaudsed mõõtmed 8,56 mm x 15,5 mm), millel on pimetrükk "MVC 150".

## CELSENTRI 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Sinised, kaksikkumerad, ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid (ligikaudsed mõõtmed 10,5 mm x 19,0 mm), millel on pimetrükk "MVC 300".

### **4. KLIINILISED ANDMED**

#### **4.1 Näidustused**

CELSENTRI kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega on näidustatud ainult tuvastatava CCR5ga seonduva HIV-1 infektsiooni raviks täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 2 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 10 kg, keda on juba eelnevalt ravitud (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

#### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Ravi peab alustama HIV infektsiooni ravis kogunud arst.

##### Annustamine

Enne CELSENTRI võtmist tuleb hästi valideeritud ja tundlikku määramismeetodit kasutades värskelt võetud vereproovis kindlaks teha, et tuvastatav on ainult CCR5ga seonduv HIV-1 tüvi (st CXCR4 või duaalse/segatüüpi tropismiga viirused ei ole tuvastatavad). CELSENTRI kliinilistes uuringutes kasutati Monogram Trofile testi (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Viiruse tropismi ei saa haigusloo ja seisnud vereproovide põhjal täpselt ennustada.

Praegu ei ole andmeid CELSENTRI korduva kasutamise kohta patsientidel, kellel antud momendil on tuvastatav vaid CCR5ga seonduv HIV-1 tüvi, kuid kellel on varem ravi CELSENTRIga (või teiste CCR5 antagonistidega) CXCR4ga seonduvate või duaalse/segatüüpi tropismiga viiruste puhul ebaõnnestunud. Ei ole andmeid teise retroviiruse vastasesse klassi kuuluvalt ravimilt CELSENTRIle ülemineku kohta virooloogilise supressiooniga patsientidel. Tuleks kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi.

##### *Täiskasvanud*

Soovitav CELSENTRI annus on 150 mg (koos tugeva CYP3A inhibiitoriga, koos tugeva CYP3A indutseerijaga või ilma), 300 mg (ilma tugevate CYP3A inhibiitorite või indutseerijateta) või 600 mg kaks korda ööpäevas (koos tugeva CYP3A indutseerijaga, ilma tugeva CYP3A inhibiitorita) sõltuvalt koostoimetest samaaegselt manustatavate retroviiruse vastaste ravimite ja muude ravimitega (vt lõik 4.5).

##### *Lapsed alates 2 aasta vanusest kehakaaluga vähemalt 10 kg*

CELSENTRI soovitatav annus põhineb kehakaalul (kg) ja ei tohi ületada täiskasvanutele soovitatavat annust. Kui laps ei ole võimeline usaldusväärselt CELSENTRI tablette neelama, tuleb välja kirjutada suukaudne lahus (20 mg/ml) (vt CELSENTRI suukaudse lahuse ravimi omaduste kokkuvõte).

CELSENTRI soovitatav annus on erinev sõltuvalt koostoimetest samaaegselt kasutatavate retroviirusvastaste ja teiste ravimitega. Vastav annustamine täiskasvanutel vt lõik 4.5.

Paljudel ravimitel on koostoimete tõttu märkimisväärne toime maraviroki ekspositsioonile. Enne CELSENTRI annuse määramist kehakaalu alusel tutvuge palun tabeliga 2 lõigus 4.5, et täpselt kindlaks määrata vastav täiskasvanu annus. Lapse annuse saab seejärel kindlaks määrata alltoodud tabeli 1 põhjal. Kui te ei ole kindel, küsige nõu apteekrilt.

**Tabel 1 Soovitav annustamisskeem lastele alates 2 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 10 kg**

Täiskasvanu annus*	Samaaegselt kasutatavad ravimid	Kehakaalul põhinev CELSENTRI annus lastel			
		10 kuni alla 20 kg	20 kuni alla 30 kg	30 kuni alla 40 kg	vähemalt 40 kg
150 mg kaks korda ööpäevas	CELSENTRI koos ravimitega, mis on tugevad CYP3A inhibiitorid (koos CYP3A indutseerijaga või ilma)	50 mg kaks korda ööpäevas	75 mg kaks korda ööpäevas	100 mg kaks korda ööpäevas	150 mg kaks korda ööpäevas
300 mg kaks korda ööpäevas	CELSENTRI koos ravimitega, mis ei ole tugevad CYP3A inhibiitorid või tugevad CYP3A indutseerijad	Vastavaid annuseid toetavad andmed puuduvad		300 mg kaks korda ööpäevas	300 mg kaks korda ööpäevas
600 mg kaks korda ööpäevas	CELSENTRI koos ravimitega, mis on CYP3A indutseerijad (ilma tugeva CYP3A inhibiitorita)	Vastavaid annuseid toetavad andmed puuduvad ja CELSENTRI ei soovitata kasutada lastel, kes võtavad samaaegselt koostoimeid omavaid ravimeid, mis täiskasvanute puhul näeksid enne 600 mg kaks korda ööpäevas manustamist.			

\* Põhineb ravimite koostoimetel (vt lõik 4.5)

#### Patsientide erirühmad

##### *Eakad patsiendid*

Kogemus ravimi kasutamise kohta patsientidel vanuses >65 aastat on piiratud (vt lõik 5.2), seetõttu tuleb CELSENTRI t sellel patsientide populatsioonil kasutada ettevaatusega.

##### *Neerukahjustusega patsiendid*

Täiskasvanud patsientidel kreatiini kliirensiga <80 ml/min, kes saavad ka tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid, tuleb maraviroki annust kohandada 150 mg-ni üks kord ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Tugeva CYP3A4 inhibeeriva toimega ained/raviskeemid on näiteks:

- ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitorid (v.a tipranaviir/ritonaviir),
- kobitsistaat,
- itrakonasool, vorikonasool, klaritromütsiin ja telitromütsiin,
- telapreviir ja botsepreviir.

CELSENTRI t tuleb kasutada ettevaatlikult raske neerukahjustusega täiskasvanud patsientidel (kreatiini kliirens <30 ml/min), kes saavad samal ajal tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Kindla annuse soovitamiseks neerukahjustusega lastele andmed puuduvad. Seetõttu tuleb CELSENTRI t nendel patsientidel kasutada ettevaatusega.

### *Maksakahjustusega patsiendid*

Maksakahjustusega täiskasvanud patsientidel kasutamise kohta on andmed piiratud ning kindla annuse soovitamiseks lastele andmed puuduvad. Seetõttu tuleb maksakahjustusega patsientidel CELSENTRI kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

### *Lapsed (alla 2 aasta vanused või alla 10 kg kaaluvad lapsed)*

CELSENTRI ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 2 aasta või kehakaaluga alla 10 kg ei ole tõestatud (vt lõik 5.2). Andmed puuduvad.

### Manustamisviis

Suukaudne.

CELSENTRI võib võtta koos toiduga või ilma.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine, maapähkli, soja või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abianete suhtes.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Üldine

Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse mahasurumine retroviirusvastase raviga vähendab oluliselt viiruse seksuaalsel teel ülekandumise riski, ei saa seda riski siiski välistada. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid viiruse ülekandumise vältimiseks vastavalt riiklikele juhiste.

### Maksahaigus

Maraviroki ohutust ja tõhusust ei ole märkimisväärse maksatalitluse häirega patsientidel spetsiifiliselt uuritud.

Maraviroki kasutamisega seoses on teatatud allergilise iseloomuga maksatoksilisuse ja maksapuudulikkuse juhtudest. Peale selle täheldati varem ravitud HIV-nakkusega isikutel läbi viidud uuringutes maraviroki kasutamisel maksa kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist, kuigi maksatalitluse testide tulemustes ei leitud 3. kuni 4. astme (ACTG kriteeriumide järgi) kõrvalekallete üldist suurenemist (vt lõik 4.8). Maksa ja sapiteede häireid täheldati varem ravimata patsientidel aegajalt ja need olid erinevate ravirühmade võrdlemisel tasakaalus (vt lõik 4.8). Olemasoleva maksahaigusega, sealhulgas aktiivse kroonilise hepatiidiga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi ajal sagedamini esineda maksatalitluse häireid ja neid tuleb jälgida vastavalt tavapraktikale.

Kui nendel patsientidel täheldatakse ägeda hepatiidi nähte ja sümptomeid, eriti kui kahtlustatakse ravimiga seotud ülitundlikkust või koos maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemisega kaasneb lööve või teised võimalikule ülitundlikkusele viitavad süsteemsed sümptomid (nt sügelev lööve, eosinofiilia või IgE sisalduse suurenemine), peab tõsiselt kaaluma maravirok-ravi katkestamist.

Andmed kaasneva B- ja/või C-hepatiidiviiruse infektsiooniga patsientide kohta on piiratud (vt lõik 5.1). Neid patsiente ravides tuleb olla ettevaatlik. Samaaegse B- ja/või C-hepatiidiviiruse vastase ravi korral lugege palun nende ravimite kohta käivat ravimiteavet.

Ravimi kasutamise kogemus nõrgenenud maksafunktsiooniga patsientidel on piiratud ja seetõttu peavad sellised patsiendid kasutama maravirokit ettevaatusega (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

### Rasked naha- ja ülitundlikkusreaktsioonid

Ülitundlikkusreaktsioone, sealhulgas raskeid ja potentsiaalselt eluohtlikke juhtumeid on kirjeldatud maravirok-ravi saanud patsientidel, kellest enamikel kasutati samaaegselt teisi nimetatud

reaktsioonidega seotud ravimeid. Nendeks reaktsioonideks olid lööve, palavik ning mõnikord organite funktsiooni häired ja maksapuudulikkus. Kui tekivad raskete naha- või ülitundlikkusreaktsioonide nähud või sümptomid, tuleb maraviroki ja teiste kahtlustatavate ravimite kasutamine otsekohe lõpetada. Jälgida tuleb kliinilist seisundit ja vastavaid verenäitajaid ning alustada sobivat sümptomaatilist ravi.

### Kardiovaskulaarne ohutus

Maraviroki kasutamise kohta tõsise kardiovaskulaarse haigusega patsientidel on andmed piiratud, seetõttu tuleb nende patsientide ravimisel maravirokiga olla ettevaatlik. Kesksesuuringutes varem ravitud patsientidel esines südamepärarteritõbe sagedamini maravirokiga ravitud patsientidel kui nendel, kes said platseebot (jälgimisajal 11 juhtu 609 patsiendiaasta jooksul vs. 0 juhtu 111 patsiendiaasta jooksul). Varem ravimata patsientide uuringus esines selliseid nähte sama vahesel määral nii maraviroki kui ka kontrollravimi (efavirensi) kasutamise puhul.

### Posturaalne hüpotensioon

Kui uuringute käigus tervetel vabatahtlikel manustati maravirokit suuremates annustes kui soovitatav annus, täheldati neil posturaalset hüpotensiooni sagedamini kui platseeborühmas. Ettevaatlik peab olema maraviroki manustamisel patsientidele, kes saavad samaaegselt vererõhku langetavaid ravimeid. Maravirokit peab ettevaatlikult kasutama ka raske neerupuudulikkusega patsientidel ning samuti patsientidel, kellel on anamneesis posturaalne hüpotensioon või esinevad selle riskifaktorid. Kaasuvate kardiovaskulaarsete haigustega patsientidel võib olla suurem risk posturaalse hüpotensiooni poolt vallandatavate südame-veresoonkonna reaktsioonide tekkeks.

### Neerukahjustus

Tõsise neerupuudulikkusega patsientidel, kes saavad ravi tugevate CYP3A inhibiitorite või võimendatud proteaasi inhibiitorite ja maravirokiga, on suurem risk posturaalse hüpotensiooni tekkeks. See risk tuleneb maraviroki maksimaalsete plasmakontsentratsioonide potentsiaalsest suurenemisest maraviroki samaaegsel manustamisel koos tugevate CYP3A inhibiitorite või võimendatud proteaasi inhibiitoritega.

### Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV infektsiooniga patsientidel võib retroviirusvastase kombineeritud ravi (*combination antiretroviral therapy* – CART) alustamisel tekkida põletikureaktsioonid asümptomaatiliste või organismis esinevate oportunistlike patogeenidega ja põhjustada raskeid kliinilisi seisundeid või sümptomite ägenemist. Tavaliselt täheldatakse selliseid reaktsioone CART-ravi alustamise esimeste nädalate või kuude jooksul. Olulised näited on tsütomegaloviirusest põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakterite infektsioonid ning *Pneumocystis jiroveci* (varem tuntud kui *Pneumocystis carinii*) poolt põhjustatud kopsupõletik. Ükskõik millist põletikusümptomit tuleb hinnata ja alustada vajadusel ravi.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbe ja autoimmuunset hepatiiti); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuid pärast ravi alustamist.

### Tropism

Maravirokit tohib kasutada ainult siis, kui hästi valideeritud ja tundlikku määramismeetodit kasutades on tuvastatav vaid CCR5ga seonduv HIV-1 tüvi (st CXCR4 või duaalse/segatüüpi tropismiga viirused ei ole tuvastatavad) (vt lõigud 4.1, 4.2 ja 5.1). Maraviroki kliinilistes uuringutes kasutati Monogram Trofile testi. Viiruse tropismi ei saa haigusloo ja seisnud vereproovide põhjal täpselt ennustada.

HIV-1 nakkusega patsientidel esineb aja jooksul viiruse tropismi muutumine. Seetõttu tuleb patsientidel ravi alustada kohe pärast tropismi testimist.

On näidatud, et väikese viiruse populatsiooni varem tuvastamata CXCR4ga seonduval viirusel on resistentsus teistesse klassidesse kuuluvate retroviirusvastaste ainete suhtes samasugune kui CCR5ga seonduval viirusel.

Maravirokit ei soovitata kasutada varem mitteravitud patsientidel selles populatsioonis läbi viidud kliinilise uuringu alusel (vt lõik 5.1).

#### Annuse kohandamine

Kui maravirokit manustatakse koos tugevate CYP3A4 inhibiitorite ja/või indutseerijatega, peavad arstid maraviroki annust vastavalt kohandama, sest need ravimid võivad mõjutada maraviroki kontsentratsiooni ja ravitoimet (vt lõigud 4.2 ja 4.5). Selle ravimi kombineerimisel teiste retroviirusvastaste ravimitega tuleb täiendava teabe saamiseks tutvuda ka nende ravimite omaduste kokkuvõtetega.

#### Osteonekroos

Kuigi etioloogiat peetakse mitmeteguriliseks (sealhulgas kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immunosupressioon, suur kehamassi indeks), on teatud osteonekroosi juhtudest kaugelearenenud HIV haigusega patsientidel ja/või pikaajalise kombineeritud retroviirusvastase ravi (CART) puhul. Patsientidele tuleb soovitada arsti poole pöördumist, kui neil esinevad liigesevalud, liigeste jäikus või liikumisraskused.

#### Võimalik toime immuunsusele

CCR5 antagonistid võivad potentsiaalselt nõrgendada immuunvastust mõnede nakkuste. Seda tuleb arvestada eriti selliste nakkuste ravimisel, nagu aktiivne tuberkuloos ja invasiivsed seennakkused. AIDSiga kaasnevate nakkuste esinemissagedus oli olulise tähtsusega uuringutes maraviroki- ja platseeborühmas sarnane.

#### Abiained

CESENTRI sisaldab sojaletsitiini. Kui patsient on ülitundlik maapähkli või soja suhtes, ei tohi CESENTRIt kasutada.

CESENTRI sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Maravirok metaboliseerub tsütokroom P450 CYP3A4 ja CYP3A5 kaudu. Maraviroki samaaegne manustamine ensüümi CYP3A4 indutseerijatega võib vähendada maraviroki kontsentratsiooni ja nõrgendada tema ravitoimet. Maraviroki koosmanustamine CYP3A4 inhibiitoritega võib maraviroki plasmakontsentratsiooni suurendada. Maraviroki samaaegsel manustamisel koos tugevate CYP3A4 inhibiitorite ja/või indutseerijatega on soovitatav maraviroki annuste kohandamine. Täpsemad detailid samaaegselt manustatavate ravimite kohta on toodud allpool (vt tabel 2).

Maravirok on transporterite P-glükoproteiini ja OATP1B1 substraat, kuid nende transporterite toime maraviroki ekspositsioonile ei ole teada.

*In vitro* ja kliiniliste andmete põhjal on maraviroki potentsiaal mõjutada samaaegselt manustatavate ravimite farmakokineetikat madal. *In vitro* uuringud on näidanud, et maravirok kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides ei inhibeeri OATP1B1, MRP2 või enamikke P450 ensüümisüsteemi ensüüme (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4). Maravirokil ei olnud kliiniliselt olulist toimet midasolaami, suukaudselt manustatavate etinüülöstradiolil ja

levonorgestreelil põhinevate kontratseptiivide farmakokineetikale ega 6 $\beta$ -hüdroksükortisooli/kortisooli suhtele uriinis, mis viitab sellele, et see ravim ei inhibeeri ega indutseeri *in vivo* ensüümi CYP3A4. Suuremate maraviroki kontsentratsioonide puhul ei saa välistada võimalikku CYP2D6 inhibeerimist.

Renaalne kliirens moodustab ligikaudu 23% maraviroki täielikust kliirensist, kui maraviroki manustatakse ilma CYP3A4 inhibiitoriteta. *In vitro* uuringud on näidanud, et kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides ei inhibeeri maravirok ühtegi olulist renaalset sissevoolu transporterit (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 ja OCTN2). Peale selle ei mõjutanud maraviroki farmakokineetikat selle samaaegne manustamine tenofoviiri (eritub neerude kaudu) ja kotrimoksasooliga (sisaldab trimetoprimi, renaalset katioonide transpordi inhibiitorit). Lisaks ei mõjutanud maraviroki manustamine koos lamivudiini/zidovudiiniga lamivudiini (peamine renaalne kliirens) ega zidovudiini (ei metaboliseeru P450 ensüümsüsteemi abil ja eritub neerudega) farmakokineetikat. Maravirok inhibeeri P-glükoproteiini *in vitro* (IC<sub>50</sub> on 183  $\mu$ M). Kuid maravirok ei mõjuta oluliselt digoksiini farmakokineetikat *in vivo*. Ei ole välistatud, et maravirok võib suurendada P-glükoproteiini substraadi dabigatraneteksilaa di ekspositsiooni.

**Tabel 2: Koostoimed teiste ravimitega ja annustamise soovitused täiskasvanule<sup>a</sup>**

Ravim ja terapeutiline valdkond (uuringus kasutatud CELSENTRI annus)	Toime toimeaine sisaldusele Geomeetriliste keskmiste muutus, kui ei ole teisiti määratletud	Soovitused seoses koosmanustamisega täiskasvanutel
<b>NAKKUSEVASTASED RAVIMID</b>		
<b>Retroviirusvastased ravimid</b>		
<b>Farmakokineetika võimendajad</b>		
Kobitsistaat	Koostoimeid ei ole uuritud. Kobitsistaat on tugev CYP3A4 inhibiitor.	Koos kobitsistaati sisaldava raviskeemiga manustamisel tuleb CELSENTRI annust vähendada 150 mg-ni kaks korda ööpäevas.
<b>Nukleosiid-/nukleotiid-pöörtranskriptaasi inhibiitorid (NRTId)</b>		
Lamivudiin 150 mg kaks korda ööpäevas (maravirok 300 mg kaks korda ööpäevas)	Lamivudiini AUC <sub>12</sub> : $\leftrightarrow$ 1,13 Lamivudiini C <sub>max</sub> : $\leftrightarrow$ 1,16 Maraviroki kontsentratsioone ei määratud, toimet ei arvata olevat.	Olulisi koostoimeid ei ole täheldatud/ei arvata olevat. CELSENTRI 300 mg kaks korda ööpäevas ja NRTIsid võib manustada koos ilma annuseid kohandamata.
Tenofoviir 300 mg üks kord ööpäevas (maravirok 300 mg kaks korda ööpäevas)	Maraviroki AUC <sub>12</sub> : $\leftrightarrow$ 1,03 Maraviroki C <sub>max</sub> : $\leftrightarrow$ 1,03 Tenofoviiri kontsentratsioone ei määratud, toimet ei arvata olevat).	
Zidovudiin 300 mg kaks korda ööpäevas (maravirok 300 mg kaks korda ööpäevas)	Zidovudiini AUC <sub>12</sub> : $\leftrightarrow$ 0,98 Zidovudiini C <sub>max</sub> : $\leftrightarrow$ 0,92 Maraviroki kontsentratsioone ei määratud, toimet ei arvata olevat.	



<b>Integraasi inhibiitorid</b>		
Elvitegraviir/ritonaviiir 150/100 mg üks kord ööpäevas (maravirok 150 mg kaks korda ööpäevas)	Maraviroki AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,86 (2,33...3,51) Maraviroki C <sub>max</sub> : ↑ 2,15 (1,71...2,69) Maraviroki C <sub>12</sub> : ↑ 4,23 (3,47...5,16)  Elvitegraviiri AUC <sub>24</sub> : ↔ 1,07 (0,96...1,18) Elvitegraviiri C <sub>max</sub> : ↔ 1,01 (0,89...1,15) Elvitegraviiri C <sub>24</sub> : ↔ 1,09 (0,95...1,26)	Elvitegraviir on näidustatud kasutamiseks ainult kombinatsioonis ritonaviiiriga võimendatud teatud proteaasi inhibiitoritega.  Elvitegraviir iseenesest ei tohiks kliiniliselt olulisel määral mõjutada maraviroki ekspositsiooni ning täheldatud toime on tingitud ritonaviiirist.  Seega tuleb CELSENTRI annust muuta vastavalt soovitudele, mis kehtivad vastava PI/ritonaviiiri kombinatsiooniga koosmanustamise puhul (vt "Proteaasi inhibiitorid").
Raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas (maravirok 300 mg kaks korda ööpäevas)	Maraviroki AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,86 Maraviroki C <sub>max</sub> : ↓ 0,79  Raltegraviiri AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,63 Raltegraviiri C <sub>max</sub> : ↓ 0,67 Raltegraviiri C <sub>12</sub> : ↓ 0,72	Olulisi koostoimeid ei ole täheldatud. CELSENTRI 300 mg kaks korda ööpäevas ja raltegraviiri võib manustada koos ilma annuseid kohandamata.
<b>Mittenukleosiid-pöörtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTId)</b>		
Efavirens 600 mg üks kord ööpäevas (maravirok 100 mg kaks korda ööpäevas)	Maraviroki AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,55 Maraviroki C <sub>max</sub> : ↓ 0,49 Efavirensi kontsentratsioon ei määratud, toimet ei arvata olevat.	CELSENTRI annust tuleb suurendada 600 mg-ni kaks korda ööpäevas manustamisel koos efavirensiga ilma tugeva CYP3A4 inhibiitorita. Eraldi soovitusel Efavirensi kombinatsioon PIga, vt allpool.
Etraviriin 200 mg kaks korda ööpäevas (maravirok 300 mg kaks korda ööpäevas)	Maraviroki AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,47 Maraviroki C <sub>max</sub> : ↓ 0,40  Etraviriini AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,06 Etraviriini C <sub>max</sub> : ↔ 1,05 Etraviriin C <sub>12</sub> : ↔ 1,08	Etraviriini võib kasutada koos ainult võimendatud proteaasi inhibiitoritega. Etraviriini kombinatsioon PIga, vt allpool.
Nevirapiin 200 mg kaks kord ööpäevas (maravirok 300 mg ühekordse annusena)	Maraviroki AUC <sub>12</sub> : ↔ võrrelduna teiste ravimitega Maraviroki C <sub>max</sub> : ↑ võrrelduna teiste ravimitega Nevirapiini kontsentratsioon ei määratud, toimet ei arvata olevat.	Võrdlemine teiste ravimitega kinnitab, et CELSENTRI 300 mg kaks korda ööpäevas ja nevirapiini võib manustada koos ilma annuseid kohandamata.
<b>Proteaasi inhibiitorid (PId)</b>		
Atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas (maravirok 300 mg kaks korda ööpäevas)	Maraviroki AUC <sub>12</sub> : ↑ 3,57 Maraviroki C <sub>max</sub> : ↑ 2,09 Atasanaviiri kontsentratsioon ei määratud, toimet ei arvata olevat.	CELSENTRI annust tuleb vähendada 150 mg-ni kaks korda ööpäevas manustamisel koos PIga, v.a kombinatsioonis tipranaviiri/ritonaviiiriga, mille puhul peab CELSENTRI annus olema 300 mg kaks korda ööpäevas.
Atasanaviir/ritonaviiir 300 mg/100 mg üks kord ööpäevas (maravirok 300 mg kaks korda ööpäevas)	Maraviroki AUC <sub>12</sub> : ↑ 4,88 Maraviroki C <sub>max</sub> : ↑ 2,67 Atasanaviiri/ritonaviiiri kontsentratsioon ei määratud, toimet ei arvata olevat.	
Lopinaviir/ritonaviiir 400 mg/100 mg kaks korda ööpäevas (maravirok 300 mg kaks korda ööpäevas)	Maraviroki AUC <sub>12</sub> : ↑ 3,95 Maraviroki C <sub>max</sub> : ↑ 1,97 Lopinaviiri/ritonaviiiri kontsentratsioon ei määratud, toimet ei arvata olevat.	

Sakvinaaviir/ritonaviir 1000 mg/100 mg kaks korda ööpäevas (maravirok 100 mg kaks korda ööpäevas)	Maraviroki AUC <sub>12</sub> : ↑ 9,77 Maraviroki C <sub>max</sub> : ↑ 4,78 Sakvinaaviiri/ritonaviiri kontsentratsioonid ei määratud, toimet ei arvata olevat.	
Darunaviir/ritonaviir 600 mg/100 mg kaks korda ööpäevas (maravirok 150 mg kaks korda ööpäevas)	Maraviroki AUC <sub>12</sub> : ↑ 4,05 Maraviroki C <sub>max</sub> : ↑ 2,29 Darunaviiri/ritonaviiri kontsentratsioonid olid vastavuses teiste ravimitega saadud andmetega.	
Nelfinaviir	Manustamise kohta koos nelfinaviiriga on andmed piiratud. Nelfinaviir on tugev CYP3A4 inhibiitor ja suurendab arvatavasti maraviroki kontsentratsiooni.	
Indinaviir	Manustamise kohta koos indinaviiriga on andmed piiratud. Indinaviir on tugev CYP3A4 inhibiitor kontsentratsiooni. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs III faasi uuringutes näitas, et maraviroki annuse vähendamine manustamisel koos indinaviiriga annab maraviroki vajaliku süsteemse toime.	
Tipranaviir/ritonaviir 500 mg/200 mg kaks korda ööpäevas (maravirok 150 mg kaks korda ööpäevas)	Maraviroki AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,02 Maraviroki C <sub>max</sub> : ↔ 0,86 Tipranaviiri/ritonaviiri kontsentratsioonid olid vastavuses teiste ravimitega saadud andmetega.	
Fosamprenaviir/ritonaviir 700 mg/100 mg kaks korda ööpäevas (maravirok 300 mg kaks korda ööpäevas)	Maraviroki AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,49 Maraviroki C <sub>max</sub> : ↑ 1,52 Maraviroki C <sub>12</sub> : ↑ 4,74  Amprenaviiri AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,65 Amprenaviiri C <sub>max</sub> : ↓ 0,66 Amprenaviiri C <sub>12</sub> : ↓ 0,64  Ritonaviiri AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,66 Ritonaviiri C <sub>max</sub> : ↓ 0,61 Ritonaviiri C <sub>12</sub> : ↔ 0,86	Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav. Amprenaviiri minimaalse plasmakontsentratsiooni (C <sub>min</sub> ) märkimisväärne vähenemine võib patsientidel põhjustada virooloogilise ravivastuse kadumist.
<b>NNRTI + PI</b>		
Efavirens 600 mg üks kord ööpäevas + lopinaviir/ritonaviir 400 mg/100 mg kaks korda ööpäevas (maravirok 300 mg kaks korda ööpäevas)	Maraviroki AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,53 Maraviroki C <sub>max</sub> : ↑ 1,25 Efavirensi, lopinaviiri/ritonaviiri kontsentratsioonid ei määratud, toimet ei arvata olevat.	CESENTRI annust tuleb vähendada 150 mg-ni kaks korda ööpäevas manustamisel koos efavirensi ja PIga (v.a tipranaviir/ritonaviir, mille puhul peab annus olema 600 mg kaks korda ööpäevas).
Efavirens 600 mg üks kord ööpäevas + sakvinaaviir/ritonaviir 1000 mg/100 mg kaks korda ööpäevas (maravirok 100 mg kaks korda ööpäevas)	Maraviroki AUC <sub>12</sub> : ↑ 5,00 Maraviroki C <sub>max</sub> : ↑ 2,26 Efavirensi, sakvinaaviiri/ritonaviiri kontsentratsioonid ei määratud, toimet ei arvata olevat.	CESENTRI ja fosamprenaviiri/ritonaviiri samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.
Efavirens ja atasanaviir/ritonaviir või darunaviir/ritonaviir	Ei ole uuritud. Atasanaviiri/ritonaviiri või darunaviiri/ritonaviiri inhibeeriva toime ulatuse põhjal efavirensi puudumisel võib oodata	

	süsteemse toime tugevnemist.	
Etraviriin ja darunaviir/ritonaviir (maravirok 150 mg kaks korda ööpäevas)	<p>Maraviroki AUC<sub>12</sub>: ↑ 3,10 Maraviroki C<sub>max</sub>: ↑ 1,77</p> <p>Etraviriini AUC<sub>12</sub>: ↔ 1,00 Etraviriini C<sub>max</sub>: ↔ 1,08 Etraviriini C<sub>12</sub>: ↓ 0,81</p> <p>Darunaviiri AUC<sub>12</sub>: ↓ 0,86 Darunaviiri C<sub>max</sub>: ↔ 0,96 Darunaviiri C<sub>12</sub>: ↓ 0,77</p> <p>Ritonaviiri AUC<sub>12</sub>: ↔ 0,93 Ritonaviiri C<sub>max</sub>: ↔ 1,02 Ritonaviiri C<sub>12</sub>: ↓ 0,74</p>	<p>CESENTRI annust tuleb vähendada 150 mg-ni kaks korda ööpäevas manustamisel koos etraviriini ja PIga.</p> <p>CESENTRI ja fosamprenaviiri/ritonaviiri samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.</p>
Etraviriin ja lopinaviir/ritonaviir, sakvinaaviir/ritonaviir või atasanaviir/ritonaviir	Ei ole uuritud. Lopinaviiri/ritonaviiri, sakvinaaviiri/ritonaviiri või atasanaviiri/ritonaviiri inhibeeriva toime ulatuse põhjal etraviriini puudumisel võib oodata süsteemse toime tugevnemist.	
<b>ANTIBIOOTIKUMID</b>		
Sulfametoksasool/trimetoprim 800 mg/160 mg kaks korda ööpäevas (maravirok 300 mg kaks korda ööpäevas)	Maraviroki AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,11 Maraviroki C <sub>max</sub> : ↔ 1,19 Sulfametoksasooli/trimetoprimi kontsentratsioon ei määratud, toimet ei arvata olevat.	CESENTRI 300 mg kaks korda ööpäevas ja sulfametoksasooli/trimetoprimi võib manustada koos ilma annuseid kohandamata.
Rifampitsiin 600 mg üks kord ööpäevas (maravirok 100 mg kaks korda ööpäevas)	Maraviroki AUC: ↓ 0,37 Maraviroki C <sub>max</sub> : ↓ 0,34 Rifampitsiini kontsentratsioon ei määratud, toimet ei arvata olevat.	CESENTRI annust tuleb suurendada 600 mg-ni kaks korda ööpäevas manustamisel koos rifampitsiiniga tugeva CYP3A4 inhibiitori puudumisel. Seda annuse kohandamist ei ole HIV-patsientidel uuritud. Vt ka lõik 4.4.
Rifampitsiin + efavirens	Kahe indutseerija kombinatsiooni ei ole uuritud. Seetõttu on oht, et kontsentratsioon väheneb suboptimaalsele tasemele, mis võib viia viroloogilise vastuse kadumiseni ning võimaliku resistentsuse tekkeni.	CESENTRI kasutamine koos rifampitsiini + efavirensiga ei ole soovitatav.
Rifabutiin + PI	Ei ole uuritud. Rifabutiin on nõrgem indutseerija kui rifampitsiin. Kui rifabutiini kombineeritakse proteaasi inhibiitoritega, mis on tugevad CYP3A4 inhibiitorid, võib see maraviroki toime täielikult inhibeerida.	<p>CESENTRI annust tuleb vähendada 150 mg-ni kaks korda ööpäevas manustamisel koos rifabutiini ja PIga (v.a tipranaviir/ritonaviir, mille puhul peab annus olema 300 mg kaks korda ööpäevas). Vt ka lõik 4.4.</p> <p>CESENTRI ja fosamprenaviiri/ritonaviiri samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.</p>
Klaritromütsiin Telitromütsiin	Ei ole uuritud, kuid mõlemad on tugevad CYP3A4 inhibiitorid ja suurendavad tõenäoliselt maraviroki kontsentratsiooni.	CESENTRI annust tuleb vähendada 150 mg-ni kaks korda ööpäevas manustamisel koos klaritromütsiini ja telitromütsiiniga.

<b>ANTIKONVULSANDID</b>		
Karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin	Ei ole uuritud, kuid need on tugevad CYP3A4 indutseerijad ja vähendavad tõenäoliselt maraviroki kontsentratsiooni.	CESENTRI annust tuleb suurendada 600 mg-ni kaks korda ööpäevas manustamisel koos karbamasepiini, fenobarbitaali või fenütoiniga ja ilma tugeva CYP3A4 inhibiitorita.
<b>SEENTEVASTASED RAVIMID</b>		
Ketokonasool 400 mg üks kord ööpäevas (maravirok 100 mg kaks korda ööpäevas)	Maraviroki $AUC_{0-24}$ : ↑ 5,00 Maraviroki $C_{max}$ : ↑ 3,38 Ketokonasooli kontsentratsioon ei määratud, toimet ei arvata olevat.	CESENTRI annust tuleb vähendada 150 mg-ni kaks korda ööpäevas manustamisel koos ketokonasooliga.
Itrakonasool	Ei ole uuritud. Itrakonasool on tugev CYP3A4 inhibiitor ja suurendab tõenäoliselt maraviroki süsteemset toimet.	CESENTRI annust tuleb vähendada 150 mg-ni kaks korda ööpäevas manustamisel koos itrakonooliga.
Flukonasool	Flukonasool on keskmise tugevusega CYP3A4 inhibiitor. Populatsiooni farmakokineetilised uuringud näitasid, et maraviroki annust ei ole vaja kohandada.	CESENTRI 300 mg kaks korda ööpäevas tuleb manustamisel koos flukonasooliga kasutada ettevaatusega.
<b>VIIRUSVASTASED RAVIMID</b>		
<b>HBV vastased ravimid</b>		
Pegüleeritud interferoon	Pegüleeritud interferooni ei ole uuritud, koostoimeid ei ole oodata.	CESENTRI 300 mg kaks korda ööpäevas ja pegüleeritud interferooni võib manustada koos ilma annuseid kohandamata.
<b>HCV vastased ravimid</b>		
Ribaviirin	Ribaviriini ei ole uuritud, koostoimeid ei ole oodata.	CESENTRI 300 mg kaks korda ööpäevas ja ribaviriini võib manustada koos ilma annuseid kohandamata.
<b>NARKOMAANIAVASTASED RAVIMID</b>		
Metadoon	Ei ole uuritud, koostoimeid ei arvata olevat.	CESENTRI 300 mg kaks korda ööpäevas ja metadooni võib manustada koos ilma annuseid kohandamata.
Buprenorfiin	Ei ole uuritud, koostoimeid ei arvata olevat.	CESENTRI 300 mg kaks korda ööpäevas ja buprenorfiini võib manustada koos ilma annuseid kohandamata.
<b>LIPIIDIDE SISALDUST LANGETAVALD RAVIMID</b>		
Statiinid	Ei ole uuritud, koostoimeid ei arvata olevat.	CESENTRI 300 mg kaks korda ööpäevas ja statiine võib manustada koos ilma annuseid kohandamata.
<b>ANTIARÜTMIKUMID</b>		
Digoksiin 0,25 mg Üksikannus (maravirok 300 mg kaks korda ööpäevas)	Digoksiin. $AUC_t$ : ↔ 1,00 Digoksiin. $C_{max}$ : ↔ 1,04 Maraviroki kontsentratsioon ei ole määratud, koostoimet ei arvata olevat.	CESENTRI 300 mg kaks korda ööpäevas ja digoksiini võib manustada koos ilma annuseid kohandamata.  Maraviroki annuse 600 mg kaks korda ööpäevas toimet digoksiinile ei ole uuritud.
<b>SUUKAUDSED RASESTUMISVASTASED VAHENDID</b>		
Etinüülöstradiol 30 µg üks kord ööpäevas (maravirok 100 mg kaks korda ööpäevas)	Etinüülöstradioli $AUC_t$ : ↔ 1,00 Etinüülöstradioli $C_{max}$ : ↔ 0,99 Maraviroki kontsentratsioon ei ole määratud, koostoimet ei arvata olevat.	CESENTRI 300 mg kaks korda ööpäevas ja etinüülöstradioli võib manustada koos ilma annuseid kohandamata.

Levonorgestreel 150 µg üks kord ööpäevas (maravirok 100 mg kaks korda ööpäevas)	Levonorgestreeli AUC <sub>12</sub> : ↔ 0,98 Levonorgestreeli C <sub>max</sub> : ↔ 1,01 Maraviroki kontsentratsioone ei määratud, koostoimet ei arvata olevat.	CELENTRIIt 300 mg kaks korda ööpäevas ja levonorgestreeli võib manustada koos ilma annuseid kohandamata.
<b>RAHUSTID</b>		
<b>Bensodiasepiinid</b>		
Midasolaam 7,5 mg ühekordse annusena (maravirok 300 mg kaks korda ööpäevas)	Midasolaami AUC: ↔ 1,18 Midasolaami C <sub>max</sub> : ↔ 1,21 Maraviroki kontsentratsioone ei määratud, koostoimet ei arvata olevat.	CELENTRIIt 300 mg kaks korda ööpäevas ja midasolaami võib manustada koos ilma annuseid kohandamata.
<b>RAVIMTAIMEDE TOOTED</b>		
Naistepuna ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Maraviroki ja naistepuna koosmanustamisel võib väheneda maraviroki kontsentratsioon suboptimaalsele tasemele, mis võib viia viroloogilise vastuse kadumiseni ning võimaliku resistentsuse tekkeni maraviroki suhtes.	Maravirokit ja naistepuna või naistepuna sisaldavaid tooteid ei soovitata koos kasutada.

<sup>a</sup> Maraviroki annustamissoovitused lastele, kui seda kasutatakse koos retroviirusvastaste või teiste ravimitega, vt tabel 1.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Rasedus

Maraviroki kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Maraviroki toime inimese rasedusele on teadmata. Loomkatsetes esines suurte annuste kasutamisel reproduktsioonitoksilisust. Primaarne farmakoloogiline toime (CCR5 retseptori afiinsus) oli uuritud liikidel piiratud (vt lõik 5.3). Maravirokit võib raseduse ajal kasutada üksnes juhul, kui sellest oodatav kasu emale kaalub üles võimalikud ohud lootele.

##### Imetamine

Ei ole teada, kas maravirok eritub inimese rinnapiima. Loomkatsetest saadud toksikoloogilised andmed on näidanud maraviroki ulatuslikku eritumist piima. Primaarne farmakoloogiline aktiivsus (CCR5 retseptori afiinsus) oli uuritud liikidel piiratud (vt lõik 5.3). Ei saa välistada riski vastsündinule/imikule.

HIV-infektsiooniga naistel soovitatakse mitte mingil tingimusel last rinnaga toita, et vältida HIV ülekannet.

##### Fertiilsus

Puuduvad andmed maraviroki toime kohta inimeste fertiilsusele. Rottidel ei täheldatud ebasoodsat toimet isaste või emaste rottide viljakusele (vt lõik 5.3).

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Maravirok võib kergelt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiente tuleb teavitada sellest, et maravirok-ravi ajal on esinenud peeringlust. Hinnates patsiendi autojuhtimise, rattasõidu või masinatega töötamise võimet, tuleb arvesse võtta patsiendi kliinilist seisundit ja maraviroki kõrvaltoimete profiili.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusandmete kokkuvõte

#### *Täiskasvanud*

Raviga seotud kõrvaltoimete hindamine põhineb kahe IIb/III faasi uuringu koondatud andmetel varem ravitud täiskasvanud patsientide (MOTIVATE 1 ja MOTIVATE 2) kohta ja ühe uuringu andmetel varem ravimata patsientide (MERIT) kohta, kes olid nakatunud CCR5-troopse HIV-1 viirusega (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

IIb/III faasi uuringutes olid kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed iiveldus, kõhulahtisus, väsimus ja peavalu. Need kõrvaltoimed esinesid sageli ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ).

### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud organsüsteemi ja sageduse alusel. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Sagedused on defineeritud kui väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Allpool loetletud kõrvaltoimed ja laboratoorsete näitajate kõrvalekalded ei ole kohandatud ravi kestuse järgi.

**Tabel 3: Kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed**

<b>Organsüsteem</b>	<b>Kõrvaltoime</b>	<b>Sagedus</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid	pneumoonia, söögitoru kandidoos	aeg-ajalt
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	sapijuhavähk, difuusne suurerakuline B-lümfotsütaarne lümfoom, Hodgkini tõbi, luumetastaasid, maksametastaasid, kõhukelme metastaasid, nasofarüngeaalne vähk, söögitoru kartsinoom	harv
Vere ja lümfisüsteemi häired	aneemia	sage
	pantsütopeenia, granulotsütopeenia	harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	anoreksia	sage
Psühhiaatrilised häired	depressioon, unetus	sage
Närvisüsteemi häired	krambid ja krambihood	aeg-ajalt
Südame häired	stenokardia	harv
Vaskulaarsed häired	posturaalne hüpotensioon (vt lõik 4.4)	aeg-ajalt
Seedetrakti häired	kõhuvalu, kõhupuhitus, iiveldus	sage
Maksa ja sapiteede häired	tõusnud alaniinaminotransferaas, tõusnud aspartaaminotransferaas	sage
	hüperbilirubineemia, tõusnud gammaglutamüültransferaas	aeg-ajalt
	toksiline hepatiit, maksapuudulikkus, maksatsirroos, vere alkaalse fosfataasi sisalduse suurenemine	harv
	allergilise iseloomuga maksapuudulikkus	väga harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	lööve	sage
	Stevensi-Johnsoni sündroom / toksiline epidermaalne nekrolüüs	harv/teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	müosiit, vere kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine	aeg-ajalt
	lihasatroofia	harv

Neerude ja kuseteede häired	neerupuudulikkus, proteiinuuria	aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	asteenia	sage

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kirjeldatud on hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioone, tüüpiliselt 2...6 nädalat pärast ravi alustamist, sh löövet, palavikku, eosinofiiliat ja maksareaktsioone (vt ka lõik 4.4). Naha- ja maksareaktsioonid võivad tekkida eraldi või kombineeritult.

Raske immuunpuudulikkusega HIV infektsiooniga patsientidel võivad tekkida retroviirusvastase kombineeritud ravi (CART) alustamisel põletikureaktsioonid asümptomaatiliste või latentsete oportunistlike infektsioonide tõttu. On täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbe ja autoimmuunset hepatiiti); kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmned mitmeid kuid pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Teatatud on osteonekroosi juhtudest, eriti patsientidel, kellel esinevad üldiselt teadaolevad riskifaktorid, kaugelearenenud HIV haigus või kes on saanud pikaajalist kombineeritud retroviirusvastast ravi (CART). Esinemissagedus on teadmata (vt lõik 4.4).

Kirjeldatud on posturaalsest hüpotensioonist põhjustatud minestuse juhtusid.

#### Kõrvalekalded laboratoorsetes parameetrites

Tabelis 4 on ilma baasväärtusteta näidatud laboratoorsete parameetrite väärtuste 3. kuni 4. astme (ACTG kriteeriumite kohaselt) maksimaalsed kõrvalekalded, mille esinemissagedus oli  $\geq 1\%$ .

**Tabel 4: Laboratoorsete parameetrite väärtuste 3. kuni 4. astme (ACTG kriteeriumite kohaselt) maksimaalsed kõrvalekalded esinemissagedusega  $\geq 1\%$  (ilma baasväärtusi arvestamata). Uuringud MOTIVATE 1 ja MOTIVATE 2 (kuni 48 nädala ühendatud analüüs)**

Laboratoorne parameeter	Piirväärtus	Maravirok 300 mg kaks korda ööpäevas + OB N=421* (%)	Platseebo + OB N=207* (%)
Maksa ja sapiteede häired			
Aspartaataminotransferaas	>5,0 x ULN	4,8	2,9
Alaniinaminotransferaas	>5,0 x ULN	2,6	3,4
Üldine bilirubiin	>5,0 x ULN	5,5	5,3
Seedetrakti häired			
Amülaas	>2,0 x ULN	5,7	5,8
Lipaas	>2,0 x ULN	4,9	6,3
Vere ja lümfisüsteemi häired			
Absoluutne neutrofiilide arv	<750/mm <sup>3</sup>	4,3	1,9

ULN: normaalse vahemiku ülemine piir (*Upper Limit of Normal*)

OB: optimeeritud foonravi (*Optimised Background Therapy*)

\* Protsendid põhinevad kõigil patsientidel, kellel hinnati igat laboratoorset parameetrit

MOTIVATE uuringuid pikendati üle 96 nädala, kusjuures vaatlusfaasi pikendati 5 aastani, et hinnata maraviroki pikaajalist ohutust. Pikaajalise ohutuse/valitud tulemusnäitajad olid surm, AIDSi piiritletud ilmingud, maksapuudulikkus, müokardiinfarkt/südamelihase isheemia, pahaloomulised kasvaja, rabdomüolüüs ja tõsised infektsioonid maravirok-ravi ajal. Selles vaatlusfaasis

maravirok-ravi saanud isikutel oli valitud tulemusnäitajate esinemissagedus kooskõlas uuringutes varasematel ajamomentidel täheldatud esinemissagedusega.

Varem ravimata patsientidel oli 3. kuni 4. astme (ACTG kriteeriumide järgi) laboratoorsete kõrvalekallete esinemissagedus maraviroki ja efavirensi rühmas ühesugune.

### Lapsed

Ravimi ohutusprofiil lastel põhineb uuringust A4001031 saadud 48. nädala ohutusandmetel. Uuringus said 103 HIV-1 infektsiooniga varem ravi saanud 2...<18-aastast patsienti maraviroki kaks korda ööpäevas koos optimeeritud foonraviga (OBT). Üldiselt oli ohutusprofiil lastel sarnane täiskasvanute kliinilistes uuringutes täheldatuga.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

### Sümptomid

Kliinilistes uuringutes oli suurimaks manustatud annuseks 1200 mg. Annuse suurendamist takistavaks kõrvaltoimeks oli posturaalne hüpotensioon.

Koortel ja ahvidel täheldati QT intervalli pikenemist vastavalt 6- ja 12-korda kõrgemate plasmakontsentratsioonide korral, võrreldes plasmakontsentratsiooniga inimestel maksimaalse soovitatava annuse (300 mg kaks korda ööpäevas) kasutamisel. Samas ei täheldatud maraviroki soovitatavate annuste kasutamisel kliiniliselt olulist QT intervalli pikenemist võrreldes platseebo + OBTga III faasi kliinilistes uuringutes ega spetsiaalsetes farmakokineetika uuringutes, kus sooviti hinnata maraviroki mõju QT intervalli pikenemisele.

### Ravi

Spetsiifilist antidooti maraviroki üleannustamise puhul ei ole. Üleannustamise ravi peab koosnema üldistest toetavatest meetmetest, sh tuleb patsient panna selili lamama ja hinnata hoolikalt tema elulisi näitajaid, vererõhku ning EKGd.

Näidustusel võib imendumata aktiivse maraviroki eliminatsiooni esile kutsuda oksendamise või maoloputusega. Imendumata toimeaine eemaldamiseks võib manustada ka aktiivsütt. Et maravirok seondub valkudega vähesel määral, võib dialüüsis ravimi eemaldamisel abi olla. Edasine tegevus peab toimuma vastavalt riiklikele soovitudele, kui need on olemas.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, teised viirusvastased ained. ATC-kood: J05AX09



## Toimemehhanism

Maravirok kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse CCR5 antagonistideks. Maravirok seondub selektiivselt inimese kemokiini CCR5 retseptoriga ja takistab CCR5ga seonduva HIV-1 tungimist rakkudesse.

## Viirusvastane toime *in vitro*

Maravirokil puudub *in vitro* viirusvastane toime viiruste vastu, mis saavad kasutada CXCR4 oma sisenemise koretseptorina (mõlema retseptoriga seonduvad või CXCR4ga seonduvad viirused, mida kokku nimetatakse „CXCR4 kasutavateks“ viirusteks). Seerumi järgi kohandatud EC<sub>90</sub> väärtus 43 primaarses HIV-1 kliinilises isolaadis oli 0,57 (0,06...10,7) ng/ml, kusjuures erinevate testitud alatüüpide vahel olulisi muutusi ei esinenud. Maraviroki viirusvastast toimet HIV-2 vastu ei ole hinnatud. Üksikasjalikuma teabe saamiseks lugege CELSENTRI Euroopa avaliku hindamisaruande (EPAR) farmakoloogia lõiku Euroopa Raviameti (EMA) veebileheküljel.

Kasutatuna rakukultuuris koos teiste retroviirusvastaste ravimitega ei täheldatud maraviroki kombinatsiooni NRTIde, NNRTIde, PIdi või HIV fusiooni inhibiitori enfuvirtiidi suhtes antagonistlikku toimet.

## Virooloogilise ravivastuse kadumine

Virooloogilise ravivastuse kadumine võib maraviroki puhul toimuda kahel teel: olemasoleva viiruse esilekerkimine, mis saab kasutada CXCR4 sisenemise koretseptorina (CXCR4-kasutavad viirused) või viiruse selekteerumine, mis jätkab ravimiga seonduvat CCR5 (CCR5ga seonduvad viirused) kasutamist.

## *In vitro*

Pärast kahe CCR5-troopse viirusega (0 laboratoorset tüve, 2 kliinilist isolaati) läbi viidud katseseeriaid *in vitro* on valitud maraviroki suhtes vähenenud tundlikkusega HIV-1 alatüübid. Maravirok-resistentsed viirused seonduvad siiski CCR5ga ja CCR5ga seonduv viirus ei transformeerunud CXCR4 kasutavaks viiruseks.

## *Fenotüübiline resistentsus*

Analüüside käigus, kus kasutati maraviroki lahjenduste seeriat, iseloomustati maravirok-resistentsete viiruste kontsentratsiooni-karakteristikkaari fenotüübist lähtudes ja kasutades kõveraaid, mille puhul 100% inhibeerumist ei saavutatud (maksimaalne inhibeerimise protsent [MPI] <100%). Traditsiooniline IC<sub>50</sub>/IC<sub>90</sub> suhte muutus ei olnud sobiv parameeter fenotüübilise resistentsuse mõõtmiseks, sest need väärtused olid mõnikord muutumatud hoolimata oluliselt vähenenud tundlikkusest.

## *Genotüübiline resistentsus*

Leiti, et mutatsioonid kuhjuvad gp120 ümbrik-glükoproteiinis (viiruse valk, mis seondub CCR5 koretseptoriga). Nende mutatsioonide paiknemine ei olnud erinevates isolaatides samasugune. Seetõttu ei ole nende mutatsioonide olulisus maraviroki tundlikkuse jaoks teistes viirustes teada.

## *Ristuv resistentsus *in vitro**

Rakukultuuris olid maravirokile tundlikud HIV-1 kliinilised isolaadid, mis olid resistentsed nii NRTIde, NNRTIde, PIdi kui ka enfuvirtiidi suhtes. *In vitro* tekkinud maravirok-resistentsed viirused olid tundlikud fusiooni inhibiitori enfuvirtiidi ja PI sakvinaaviiri suhtes.

## In vivo

### *Varem ravitud täiskasvanud patsiendid*

Kesksetes uuringutes (MOTIVATE 1 ja MOTIVATE 2) esines 7,6% patsientidest tropismi muutus CCR5lt CXCR4le või duaalne/segatüüpi tropism sõeluuringu ja uuringu alguse vahel (4...6-nädalane periood).

### Ravi ebaõnnestumine CXCR4-kasutavate viiruste tõttu

CXCR4-kasutavad viirused tuvastati maravirok-ravi ebaõnnestumise puhul umbes 60% patsientidest võrreldes 6% patsientidega platseebo + OBT ravirühmas, kellel ravi ebaõnnestus. Selleks, et uurida raviaegsete CXCR4-kasutavate viiruste võimalikku päritolu, teostati 20 väljavalitud patsiendil (16 patsienti maraviroki rühmast ja 4 patsienti platseebo + OBT ravirühmast), kellel ravi ebaõnnestumisel tuvastati CXCR4-kasutavad viirused, viirustele üksikasjalik klonaalne analüüs. See analüüs näitas, et CXCR4-kasutavad viirused pärinesid pigem juba enne olemas olnud CXCR4-kasutavatest viirustest, mida ei avastatud enne ravi, kui algtasemel esinenud CCR5ga seonduvate viiruste mutatsioonidest. Tropismi analüüs pärast maravirok-ravi ebaõnnestumist CXCR4-kasutavate viiruste tõttu patsientidel, kellel algselt oli tegemist CCR5 viirusega näitas, et 33 patsiendil kokku 36 patsiendist pöördus viirusepopulatsioon enam kui 35 päeva möödudes tagasi CCR5ga seonduvate viiruste juurde.

Ravi ebaõnnestumise ajal näis CXCR4-kasutatavate viiruste puhul kättesaadavate andmete põhjal resistentsuse profiil teiste retroviiruse vastaste ravimite suhtes olevat samasugune kui CCR5ga seonduval viirusepopulatsioonil algtasemel. Siiski tuleb raviskeemi valimisel eeldada, et viirustel, mis on osaks varem tuvastamata CXCR4-kasutatava populatsioonist (st väike viirusepopulatsioon), on samasugune resistentsuse profiil kui CCR5ga seonduval populatsioonil.

### Ravi ebaõnnestumine CCR5ga seonduvate viiruste tõttu

#### *Fenotüübiline resistentsus*

CCR5ga seonduva viirusega patsientide puhul esines maravirok-ravi ebaõnnestumisel 22 patsiendil 58-st viirus, millel oli vähenenud tundlikkus maraviroki suhtes. Ülejäänud 36 patsiendil ei täheldatud viiruse tundlikkuse vähenemist, määratuna eksperimentaalsete viroloogiliste analüüsidega valitud patsientide rühmal. Viimases rühmas oli markereid, mis viitasid ravijuhiste halvale järgimisele (väike ja varieeruv ravimisisaldus plasmas ja kõrge arvutatud OBT residuaalse tundlikkuse skoor). Ainult CCR5-troopse viirusega patsientidel, kes ei ole ravile reageerinud, võib maravirok olla endiselt aktiivne juhul, kui MPI väärtus on  $\geq 95\%$  (*PhenoSense Entry* analüüs). *In vivo* residuaalne aktiivsus viiruste suhtes, mille MPI väärtus on  $< 95\%$ , ei ole teada.

#### *Genotüübiline resistentsus*

Suhteliselt väike arv maravirokit sisaldavat ravi saavaid isikuid on ebaõnnestunud fenotüübilise resistentsuse tõttu (st võimet kasutada ravimiga seonduv CCR5 MPI väärtusega  $< 95\%$ ). Tänapäevani ei ole signatuurmutatsioone tuvastatud. Seni tuvastatud gp120 aminohappe asendused on kontekstist sõltuvad ja loomupäraselt prognoosimatu toimega maraviroki tundlikkuse suhtes.

### *Varem ravitud lapsed*

48. nädala analüüsis (N=103) tuvastati viroloogilise ravivastuse kadumise ajal 5 patsiendil 23-st (22%) CCR5ga mitteseonduv viirus. Ühel täiendaval uuritava tuvastati viroloogilise ravivastuse kadumise ajal CCR5ga seonduv viirus vähenenud tundlikkusega maraviroki suhtes, kuigi see ei püsinud ravi lõpuni. Uuritavate puhul, kellel ilmnes viroloogiline ravivastuse kadumine, täheldati üldjuhul nii maraviroki kui retroviirusvastase foonravi osas halba ravijärgimust. Üldiselt olid selles varem ravi saanud laste populatsioonis täheldatud resistentsusmehhanismid maraviroki suhtes sarnased täiskasvanute populatsioonides täheldatuga.

## Kliinilised tulemused

### Uuringud eelnevalt ravi saanud täiskasvanud patsientidel, kes olid nakatunud CCR5-troopse viirusega

Maraviroki kliinilist mõju (kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega) vereplasma HIV RNA tasemetele ja CD4+ rakkude arvule uuriti kahes keskses randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises uuringus (MOTIVATE 1 ja MOTIVATE 2, n=1076) patsientidel, kes olid nakatunud CCR5ga seonduva HIV-1-ga, mis määrati *Monogram Trofile* testi abil.

Patsiendid, kes sobisid nendesse uuringutesse, puutusid eelnevalt kokku vähemalt kolme antiretroviraalse ravimiklassiga [ $\geq 1$  NRTI,  $\geq 1$  NNRTI,  $\geq 2$  PI ja/või enfuvirtiidiga] või kellel dokumenteeriti resistentsus igast klassist vähemalt ühe ravimi suhtes. Patsiendid randomiseeriti suhtes 2:2:1 saama maravirokit 300 mg (annuse samasus) üks kord ööpäevas, kaks korda ööpäevas või platseebo kombinatsioonina optimeeritud baasraviga, mis koosnes kolmest kuni kuuest retroviirusvastasest ravimist (välja arvatud väikeses annuses ritonaviir). OBT valiti isiku varasema ravianamneesi ja esialgse genotüübilise ja fenotüübilise viirusresistentsuse mõõtmiste alusel.

**Tabel 5: Patsientide demograafilised ja baaskarakteristikud (kombineeritud uuringud MOTIVATE 1 ja MOTIVATE 2)**

<b>Demograafilised ja baaskarakteristikud</b>	<b>Maravirok 300 mg kaks korda ööpäevas + OBT</b>	<b>Platseebo + OBT</b>
	<b>N=426</b>	<b>N=209</b>
Vanus (aastates) (Vanusevahemik, aastates)	46,3 21...73	45,7 29...72
Meessugu	89,7%	88,5%
Rass (Valge/must/muu)	85,2%/12%/2,8%	85,2%/12,4%/2,4%
Keskmine HIV-1 RNA-sisaldus (log <sub>10</sub> koopiat/ml)	4,85	4,86
CD4+ rakkude lähtearvu mediaan (rakke/mm <sup>3</sup> ) (vahemik, rakke/mm <sup>3</sup> )	166,8 (2,0...820,0)	171,3 (1,0...675,0)
Viiruskoormus skriinimise ajal $\geq 100\ 000$ koopiat/ml	179 (42,0%)	84 (40,2%)
CD4+ rakkude lähtearv $\leq 200$ rakku/mm <sup>3</sup>	250 (58,7%)	118 (56,5%)
Patsientide arv (protsent) GSS skooriga <sup>1</sup> :		
0	102 (23,9%)	51 (24,4%)
1	138 (32,4%)	53 (25,4%)
2	80 (18,8%)	41 (19,6%)
$\geq 3$	104 (24,4%)	59 (28,2%)

<sup>1</sup> Põhineb GeneSeq-i resistentsuse analüüsil.

Keskses kliinilistes uuringutes osales peale heledanahaliste patsientide teistest etnilistest gruppidest piiratud arvul patsiente, seetõttu on nende patsientide populatsioonide kohta kättesaadavaid andmeid väga vähe.

Keskmine CD4+ rakkude arvu suurenemine võrreldes baasväärtusega patsientidel, kelle ravi ebaõnnestus seonduvuse muutumise tõttu seonduvuseks mõlema retseptori või CXCR4ga, oli suurem maraviroki 300 mg kaks korda ööpäevas + OBT (+56 rakku/mm<sup>3</sup>) rühmas, kui patsientidel, kelle ravi ebaõnnestus platseebo + OBT (+13,8 rakku/mm<sup>3</sup>) sõltumata seonduvusest.

**Tabel 6: Efektiivsuse tulemused 48. nädalal (uuringute MOTIVATE 1 ja MOTIVATE 2 koondanalüüs)**

<b>Tulemused</b>	<b>Maravirok 300 mg kaks korda ööpäevas + OBT N=426</b>	<b>Platseebo + OBT N=209</b>	<b>Erinevus<sup>1</sup> (usaldusintervall<sup>2</sup>)</b>
HIV-1 RNA Keskmine muutus algväärtusest (log koopiat/ml)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327, -0,783)
Patsientide protsent HIV-1 RNAga <400 koopiat/ml	56,1%	22,5%	Riskisuhe: 4,76 (3,24, 7,00)
Patsientide protsent HIV-1 RNAga <50 koopiat/ml	45,5%	16,7%	Riskisuhe: 4,49 (2,96, 6,83)
CD4+ rakkude arv Keskmine muutus algväärtusest (rakke/ $\mu$ l)	122,78	59,17	63,13 (44,28, 81,99) <sup>2</sup>

<sup>1</sup> p-väärtus < 0,0001

<sup>2</sup> Kõigi tõhusust näitavate tulemusnäitajate puhul oli usaldusintervalliks 95%, v.a HIV-1 RNA sisalduse muutuse puhul (võrreldes algväärtusega), siis oli usaldusintervalliks 97,5%.

MOTIVATE uuringute retrospektiivse analüüsi põhjal, kus kasutati tropismi testimiseks tundlikumat analüüsi (Trofile ES), oli ravieelselt määratud ainult CCR5-troopse viirusega patsientide seas ravivastuse määr (<50 koopiat/ml 48. nädalal) maraviroki + OBT ravirühmas (n=328) 48,2% ja platseebo + OBT ravirühmas (n=178) 16,3%.

Maravirok 300 mg kaks korda ööpäevas + OBT ületas platseebo + OBT-d kõigis analüüsitud patsientide alarühmades (vt tabel 7). Patsientidel, kellel CD4+-rakkude algväärtus oli väga väike (st <50 rakku/ $\mu$ l), saavutati vähem soodsad ravitulemused. Sellel alarühmal oli halbade prognostiliste markerite, st laiaulatuslik resistentsus ja suur viiruse koormus algtasemel, tase kõrgem. Siiski oli ravi maravirokiga ikkagi märgatavalt edukam kui platseebo + OBTga (vt tabel 7).

**Tabel 7: Patsientide, kelle saavutati HIV-1 RNA sisalduseks <50 koopiat/ml, osakaal erinevates alagruppides 48. nädalal (koondanalüüs uuringutest MOTIVATE 1 ja MOTIVATE 2)**

<b>Alagrupid</b>	<b>HIV-1 RNA &lt;50 koopiat/ml</b>	
	<b>Maravirok 300 mg kaks korda ööpäevas + OBT N=426</b>	<b>Platseebo + OBT N=209</b>
HIV-1 RNA sisaldus skriiningul (koopiat/ml):		
<100 000	58,4%	26,0%
$\geq$ 100 000	34,7%	9,5%
CD4+ rakkude algväärtus (rakku/ $\mu$ l):		
<50	16,5%	2,6%
50...100	36,4%	12,0%
101...200	56,7%	21,8%
201...350	57,8%	21,0%
$\geq$ 350	72,9%	38,5%

Toimivate ARV-ravimite hulk OBT <sup>1</sup> puhul:		
0	32,7%	2,0%
1	44,5%	7,4%
2	58,2%	31,7%
≥3	62%	38,6%

<sup>1</sup>Põhineb GSSi skooril

Uuringud eelnevalt ravi saanud täiskasvanud patsientidel, kes olid nakatunud mitte-CCR5-troopse viirusega

A4001029 näol oli tegu ettevalmistava uuringuga, mis viidi läbi patsientidel, kelle HIV-1 infektsioon seondus kahe retseptoriga või oli segatüüpi või seondus CXCR4ga, ja oli samasuguse ülesehitusega kui uuringud MOTIVATE 1 ja MOTIVATE 2. Maraviroki kasutamine ei olnud nendel patsientidel seotud HIV-1 RNA olulise langusega võrreldes platseeboga ning ebasoodsat toimet CD4+ rakkude arvule ei täheldatud.

Uuringud varem ravimata täiskasvanud patsientidel, kes olid nakatunud CCR5-troopse viirusega

Randomiseeritud topeltpime uuring (MERIT) hindas maravirokit võrreldes efavirensiga, mõlemad kombineeritud zidovudiini/lamivudiiniga (n=721, 1:1). Pärast 48-nädalast ravi ei saavutanud maravirok ei paremust ega halvemust võrreldes efavirensiga HIV-1 RNA <50 koopiat/ml tulemusnäitaja osas (vastavalt 65,3 vs 69,3 %, alumine usalduspiir –11,9%). Rohkem maravirokiga ravitud patsiente katkestas ravi tõhususe puudumise tõttu (43 vs 15) ja ravitõhususe puudumisega patsientide hulgas oli NRTI resistentsuse (peamiselt lamivudiin) omandanud patsientide proportsioon suurem maraviroki rühmas. Vähem patsiente lõpetas maraviroki kasutamise kõrvaltoimete tõttu (15 vs 49).

Uuringud kaasneva B- ja/või C-hepatiidi viiruse infektsiooniga täiskasvanud patsientidel

Mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus hinnati koos teiste retroviirusvastaste ravimitega manustatud maraviroki ohutust maksale CCR5-troopse HIV-1 infektsiooniga isikutel, kellel oli HIV RNA tase <50 koopiat/ml ning esines kaasnev C- ja/või B-hepatiidi viiruse infektsioon. 70 uuringualust (Child-Pugh klass A, n=64; Child-Pugh klass B, n=6) randomiseeriti maraviroki rühma ja 67 uuringualust (Child-Pugh klass A, n=59; Child-Pugh klass B, n=8) platseeborühma.

Esmase eesmärgina hinnati 3. ja 4. raskusastme ALAT-i kõrvalekallete (>5x üle normivahemiku ülempiiri (ULN), kui uuringueelsed ALAT väärtused olid ≤ ULN; või >3,5x kõrgemad väärtused võrreldes uuringueelsega, kui uuringueelsed ALAT väärtused olid > ULN) esinemissagedust 48. nädalal. Üks uuritav kummaski ravirühmas saavutas 48. nädalaks (8. nädalal platseeborühmas ja 36. nädalal maraviroki rühmas) esmase tulemusnäitaja.

Uuringud varem ravi saanud lastel, kes olid nakatunud CCR5-troopse viirusega

Uuring A4001031 on avatud mitmekeskuseline uuring CCR5ga seonduva HIV-1-ga (määratuna suurendatud tundlikkusega Trofile testi abil) nakatunud lastel (vanuses 2 aastat kuni alla 18 aastat). Uuritavatel pidi skriiningu ajal olema HIV-1 RNA tase üle 1000 koopia/ml.

Kõik uuringus osalejad (n = 103) said maravirokit kaks korda ööpäevas ja OBT-d. Maraviroki annustamine põhines kehapindalal ja annuseid kohandati selle alusel, kas uuringus osaleja sai tugevaid CYP3A inhibiitoreid ja/või indutseerijaid.

Eduka tropismi analüüsiga lastel tuvastati duaalse segatüüpi/CXCR4 tropismiga viirus ligikaudu 40% skriiningu proovides (8/27, 30% 2...6-aastastel, 31/81, 38% 6...12-aastastel ja 41/90, 46% 12...18-aastastel), mis rõhutab tropismi analüüsi tähtsust ka lastel.

Uuringus osalejatest 52% olid naissoost ja 69% mustanahalised keskmise vanusega 10 aastat (vahemik: 2 aastat kuni 17 aastat). Ravielselt oli keskmine plasma HIV-1 RNA 4,3 log<sub>10</sub> koopiat/ml (vahemik 2,4...6,2 log<sub>10</sub> koopiat/ml), keskmine CD4+ rakkude arv oli 551 rakku/mm<sup>3</sup> (vahemik 1...1654 rakku/mm<sup>3</sup>) ja keskmine CD4+ % oli 21% (vahemik 0...42%).

48. nädala analüüsi põhjal, kus andmete puudumine, ravivahetus või ravi lõpetamine võrdsustati ravi ebaõnnestumisega, saavutas 48% maraviroki ja OBT-ga ravitud uuritavatest plasma HIV-1 RNA taseme alla 48 koopiat/ml ja 65% plasma HIV-1 RNA taseme alla 400 koopiat/ml. Keskmine CD4+ rakkude arvu (protsentuaalne) suurenemine ravi algusest 48. nädalani oli 247 rakku/mm<sup>3</sup> (5%).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Maraviroki imendumine on erinev mitmete maksimumidega. Tervetel vabatahtlikel saabus maraviroki maksimaalse plasmakontsentratsiooni mediaan 2 tundi (ulatus 0,5...4 tundi) pärast 300 mg müügiloleva tableti ühekordset suukaudset manustamist. Soovitavate annuste kasutamisel ei ole suukaudselt manustatud maraviroki farmakokineetika annusest sõltuv. 100 mg annuse puhul on absoluutne biosaadavus 23% ja 300 mg annuse puhul eeldatavalt 33%. Maravirok on väljavoolu transportija *P*-glükoproteiini substraat.

Tervetel täiskasvanud vabatahtlikel vähendas 300 mg tableti samaaegne manustamine koos suure rasvasisaldusega hommikusöögiga maraviroki C<sub>max</sub>-i ja AUCd 33% võrra ning 75 mg suukaudse lahuse samaaegne manustamine koos suure rasvasisaldusega hommikusöögiga vähendas maraviroki AUCd 73% võrra. Tablettidega läbi viidud uuringud näitasid suuremate annuste puhul toidu väiksemat mõju.

Täiskasvanute uuringutes (kus kasutati tablette) või laste uuringus (kus kasutati nii tablette kui suukaudset lahust) toiduga seotud piiranguid ei olnud. Tulemused ei näidanud efektiivsuse või ohutuse muutusi seoses ravimi manustamisega täis või tühja kõhuga. Seetõttu võivad täiskasvanud, noorukid ja lapsed alates 2 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 10 kg võtta soovitatavates annustes maraviroki tablette ja suukaudset lahust söögiaegadest sõltumatult (vt lõik 4.2).

### Jaotumine

Maravirok seondub inimese plasmavalkudega (ligikaudu 76% ulatuses) ja omab vähest afiinsust albumiini ja alfa-1-happe glükoproteiini suhtes. Maraviroki jaotusruumala on umbes 194 l.

### Biotransformatsioon

Inimestel läbi viidud uuringud ja *in vitro* uuringud inimese maksa mikrosoomidel ja insenergeneetiliselt toodetud ensüümidel näitasid, et maravirok metaboliseerub peamiselt tsütokroom P450 ensüümisüsteemi kaudu ning selle tagajärjel tekivad metaboliidid, millel HIV-1 suhtes toimet ei ole. *In vitro* uuringud viitavad sellele, et peamiselt vastutab maraviroki metaboliseerumise eest ensüüm CYP3A4. *In vitro* uuringutest nähtub ka, et polümorfsed ensüümid CYP2C9, CYP2D6 ja CYP2C19 ei mõjuta oluliselt maraviroki metaboliseerumist.

Pärast 300 mg ravimi manustamist suu kaudu on peamine vereringes leiduv komponent maravirok (ligikaudu 42% radioaktiivse märgisega ravimist). Inimestel on kõige olulisem vereringes leiduv metaboliit sekundaarne amiin (ligikaudu 22% radioaktiivsusest), mis tekib *N*-dealküülimise tagajärjel. Sellel polaarsel metaboliidil ei ole märkimisväärset farmakoloogilist aktiivsust. Teised metaboliidid tekivad monooksüdatsiooni tulemusel ja moodustavad plasmas leiduvast radioaktiivsusest ainult väikese osa.

## Eritumine

Massi tasakaalu ja eritumise uuring viidi läbi, kasutades ühekordset 300 mg <sup>14</sup>C-märgistatud maraviroki annust. 168 tunni jooksul pärast manustamist leiti ligikaudu 20% radioaktiivse märgisega ravimist uriinist ja 76% väljaheitest. Peamine uriinis (keskmiselt 8% manustatud annusest) ja väljaheites (keskmiselt 25% manustatud annusest) leiduv komponent oli maravirok. Ülejäänud ravim eritati metaboliitidena. Pärast intravenooset manustamist (30 mg) oli maraviroki poolväärtusaeg 13,2 tundi, 22% annusest eritus muutumatult uriiniga ja kogu kliirensi ning renaalse kliirensi väärtused olid vastavalt 44,0 l/h ja 10,17 l/h.

## Patsientide erirühmad

### *Lapsed*

Maraviroki intensiivset farmakokineetikat hinnati 50-l varem ravi saanud CCR5ga seonduva HIV-1 infektsiooniga lapsel vanuses 2...18 aastat (kehakaal 10,0...57,6 kg) kliinilise uuringu A4001031 annuse leidmise perioodis. Intensiivse farmakokineetilise hindamise päevadel manustati annused koos toiduga ja neid optimeeriti, et saavutada annustamisintervalli keskmine kontsentratsioon ( $C_{keskm}$ ) üle 100 ng/ml; muidu manustati maravirokit koos toiduga või ilma. Maraviroki algannus leiti täiskasvanu annuste põhjal, kohandades kehapindala (BSA) 1,73 m<sup>2</sup> laste ja noorukite BSA-l (m<sup>2</sup>) põhinevate vahemikega. Lisaks põhines annus sellel, kas uuritavad said optimeeritud foonravi osana tugevaid CYP3A inhibiitoreid (38/50), tugevaid CYP3A indutseerijaid (2/50) või teisi samaaegselt kasutatavaid ravimeid, mis ei ole tugevad CYP3A inhibiitorid ega tugevad CYP3A indutseerijaid (10/50). Farmakokineetikat hinnati pisteliselt kõigil uuritavatel, sealhulgas veel 47 uuritaval, kes said tugevaid CYP3A inhibiitoreid ja ei osalenud annuse leidmise perioodis. Tugevate CYP3A inhibiitorite ja/või indutseerijate mõju maraviroki farmakokineetilistele näitajatele lastel oli sarnane täiskasvanutel täheldatuga.

BSA-l (m<sup>2</sup>) põhinevad vahemikud on muudetud kehakaalul (kg) põhinevateks vahemikeks, et lihtsustada annustamist ja vähendada annustamisvigu (vt lõik 4.2). Kehakaalul (kg) põhinevate annuste kasutamisel varem ravi saanud HIV-1 infektsiooniga lastel ja noorukitel saavutatakse sarnased maraviroki ekspositsiooni väärtused nagu varem ravi saanud täiskasvanutel, kes saavad ravi soovitatavate annustega koos samaaegselt kasutatavate ravimitega. Alla 2-aastastel lastel ei ole maraviroki farmakokineetikat uuritud (vt lõik 4.2).

### *Eakad*

1/2a ja 3. faasi uuringute (vanus 16...65 aastat) populatsioonianalüüs on läbi viidud ja mingit vanuse mõju pole täheldatud (vt lõik 4.2).

### *Neerukahjustus*

Uuringus võrreldi maraviroki ühekordse 300 mg annuse farmakokineetikat raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens <30 ml/min, n=6) ja terminaalstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidel (ESRD) tervete vabatahtlikega (n=6). Maraviroki kontsentratsioonikõvera aluse pindala ( $AUC_{inf}$ ) geomeetriselised keskmised (CV%) olid järgmised: terved vabatahtlikud (normaalne neerufunktsioon) 1348,4 ng·h/mL (61%), raske neerukahjustusega patsiendid 4367,7 ng·h/mL (52%), terminaalstaadiumis neerupuudulikkusega patsiendid (manustamisel pärast dialüüsi) 2677,4 ng h/mL (40%) ja terminaalstaadiumis neerupuudulikkusega patsiendid (manustamisel enne dialüüsi) 2805,5 ng h/mL (45%). Maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) (CV%) oli 335,6 ng/ml (87%) tervetel vabatahtlikel (normaalne neerufunktsioon), 801,2 ng/ml (56%) raske neerukahjustusega patsientidel, 576,7 ng/ml (51%) terminaalstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidel (manustamisel pärast dialüüsi) ja 478,5 ng/ml (38%) terminaalstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidel (manustamisel enne dialüüsi). Terminaalstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidel oli dialüüsil vaid minimaalne mõju ravimi ekspositsioonile. Ravimi ekspositsioon tõsise neerupuudulikkusega patsientidel ja terminaalstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidel oli samas suurusjärgus kui maraviroki 300 mg

annuse ühekordsel manustamisel normaalse neerufunktsiooniga tervetele vabatahtlikele. Seetõttu ei ole neerukahjustusega patsientidel, kes saavad maravirokit ilma tugeva CYP3A4 inhibiitorita, vaja CELSENTRI annust kohandada (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5).

Lisaks sellele võrreldi uuringus maraviroki mitmekordse annustamise farmakokineetikat kasutamisel koos sakvinaviiri/ritonaviiri kombinatsiooniga (1000 mg/100 mg kaks korda ööpäevas; tugev CYP3A4 inhibiitor) 7 päeva vältel kerge neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens  $>50 \dots \leq 80$  ml/min,  $n=6$ ) ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens  $\geq 30 \dots \leq 50$  ml/min,  $n=6$ ) tervete vabatahtlikega ( $n=6$ ). Uuritavatele manustati erineva sagedusega maraviroki 150 mg annuseid (terved vabatahtlikud – iga 12 tunni järel; kerge neerukahjustus – iga 24 tunni järel; mõõdukas neerukahjustus – iga 48 tunni järel). Maraviroki keskmine plasmakontsentratsioon ( $C_{avg}$ ) 24 tunni vältel oli normaalse neerufunktsiooniga, kerge neerukahjustusega ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel vastavalt 445,1 ng/ml, 338,3 ng/ml ja 223,7 ng/ml. Maraviroki  $C_{avg}$  24...48 tundi pärast manustamist oli mõõduka neerukahjustusega patsientidel väike ( $C_{avg}$ : 32,8 ng/ml). Seetõttu võib pikema kui 24-tunnise annustamisintervalli korral neerukahjustusega patsientidel ravimi ekspositsioon ajavahemikus 24...48 tundi pärast manustamist olla ebapiisav.

Neerukahjustusega patsientidel, kes saavad samal ajal tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid, tuleb maraviroki annust kohandada (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5).

### *Maksakahjustus*

Maravirok metaboliseerub ja elimineerub peamiselt maksas. Ühes uuringus võrreldi maraviroki 300 mg üksikannuse farmakokineetikat kerge (Child-Pugh klass A,  $n=8$ ) ja mõõduka (Child-Pugh klass B,  $n=8$ ) maksakahjustuse korral võrreldes tervete isikutega ( $n=8$ ). Geomeetrilised  $C_{max}$  ja  $AUC_{last}$  keskmised suhted olid vastavalt 11% ja 25% suuremad kerge maksakahjustusega ja 32% ja 46% suuremad mõõduka maksakahjustusega patsientidel võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega. Toimet mõõduka maksakahjustuse puhul võidakse alahinnata piiratud andmete tõttu patsientide kohta, kellel on vähenenud metabolismivõime, sest nendel on renaalne kliirens suurem. Neid tulemusi tuleb tõlgendada ettevaatusega. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole maraviroki farmakokineetikat uuritud (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### Rass

Olulist erinevust euroopiidsete, aasia ja negroidsete patsientide vahel ei ole täheldatud. Farmakokineetikat ei ole teistel rassidel hinnatud.

### Sugu

Olulisi erinevusi farmakokineetikas ei ole täheldatud.

### Farmakogenoomika

Maraviroki farmakokineetika sõltub CYP3A5 aktiivsusest ja ekspressiooni tasemest, mida võib moduleerida geneetiline variatsioon. Isikutel, kellel on funktsionaalne CYP3A5 (CYP3A5\*1 alleel), on maraviroki ekspositsioon vähenenud võrreldes puuduliku CYP3A5 aktiivsusega (nt CYP3A5\*3, CYP3A5\*6 ja CYP3A5\*7) isikutega. CYP3A5 alleelide sagedus sõltub etnilisest kuuluvusest: enamuse valge rassi esindajatest (~90%) on CYP3A5 substraatide aeglased metaboliseerijad (st ilma funktsionaalsete CYP3A5 alleelide koopiata isikud), samal ajal kui ligikaudu 40% afroameerika päritolu ja 70% Sahara-tagustest aafriklastest on kiired metaboliseerijad (st isikud, kellel on funktsionaalsete CYP3A5 alleelide kaks koopiat).

Tervete isikutega läbi viidud I faasi uuringus oli maraviroki kiire metabolismi tagava CYP3A5 genotüübiga mustanahalistel (2 CYP3A5\*1 alleeli;  $n=12$ ) maraviroki manustamisel annuses 300 mg kaks korda ööpäevas AUC vastavalt 37% ja 26% madalam kui maraviroki aeglase metabolismi tagava CYP3A5 genotüübiga (puudev CYP3A5\*1 alleel) mustanahalistel ( $n=11$ ) ja valge rassi esindajatel



(n=12). Maraviroki ekspositsiooni erinevus CYP3A5 kiirete ja aeglaste metaboliseerijate vahel vähenes, kui maravirokit manustati koos tugeva CYP3A inhibiitoriga: kiiretel CYP3A5 metaboliseerijatel (n=12) oli 17% madalam maraviroki AUC kui aeglastel CYP3A5 metaboliseerijatel (n=11), kui maravirokit manustati annuses 150 mg üks kord ööpäevas koos darunaviiri/kobitsistaadiga (800/150 mg).

Kõik I faasi uuringus osalenud isikud saavutasid  $C_{keskm}$  kontsentratsioonid, mis on seotud peaaegu maksimaalse viroloogilise efektiivsusega maraviroki (75 ng/ml) III faasi uuringus varem ravimata täiskasvanud patsientidel (MERIT). Seega, hoolimata CYP3A5 genotüübi levimuse erinevustest rasside vahel, ei loeta CYP3A5 genotüübi toimet maraviroki ekspositsioonile kliiniliselt oluliseks ning maraviroki annust ei ole vaja muuta CYP3A5 genotüübi, rassi või etnilise kuuluvuse alusel.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Primaarne farmakoloogiline toime (CCR5 retseptori afiinsus) esines ahvidel (100% retseptori hõivatusel) ja piiratud määral hiirtel, rottidel, küülikutel ning koertel. Hiirtel ja inimestel, kellel puuduvad CCR5 retseptorid geneetiliselt, ei ole teatatud olulistest kõrvalmõjudest.

*In vitro* ja *in vivo* uuringud näitasid, et maravirokil on võime pikendada QTc intervalli supratherapeutilistes annustes ilma arütmia tekitamata.

Korduvtoksilisuse uuringud rottil identifitseerisid maksa kui peamise mürgisuse sihtorgani (suurenes transaminaaside aktiivsus, sapijuha hüperplaasia ja nekroos).

Maraviroki kartsinogeenset potentsiaali hinnati 6 kuud kestvas uuringus transgeensete hiirtega ja 24-kuulises uuringus rottidega. Hiirtel ei teatatud mingit tüüpi kasvajate esinemissageduse statistiliselt olulisest suurenemisest süsteemse ekspositsiooni korral, mis ületas ekspositsiooni inimesel 7...39 korda (seostumata AUC 0...24 tunni mõõtmised) annuse puhul 300 mg kaks korda ööpäevas. Rottidel põhjustas maraviroki manustamine süsteemse ekspositsiooni korral, mis ületas 21 korda inimestel eeldatavat ekspositsiooni, kilpnäärme adenoomi, mida seostati adaptiivsete muutustega maksas. Seda peeti inimestel ebaoluliseks. Peale selle esines uuringus rottidel süsteemse ekspositsiooni korral, mis ületas vähemalt 15 korda inimestel eeldatavat süsteemset ekspositsiooni, pahaloomulist sapijuhakasvajad (*cholangiocarcinoma*) (2 isasel 60-st annusega 900 mg/kg) ja healoomulist sapijuhakasvajad (*cholangioma*) (1 emasel 60-st annusega 500 mg/kg).

*In vitro* ja *in vivo* katseseeriates (sh bakteriaalse pöördmutatsiooni testis ja inimese lümfotsüütide ning hiire luuüdi mikrotoomade kromosoomaberratsiooni uuringutes) ei avaldanud maravirok mutageenset ega genotoksilist toimet.

Maraviroki manustamine annustes kuni 1000 mg/kg ei mõjutanud emaste/isaste rottide viljakust ega isaste seemnerakke. Selliste annuste puhul oli ravimi kontsentratsioon 39 korda suurem kui eeldatav AUC tavatingimustes kliinilise maksimumannuse (300 mg kaks korda ööpäevas) manustamisel.

Rottidel ja küülikutel läbi viidud embrüo/loote arengu katsetes kasutati ravimit annustes, mille puhul oli ravimi kontsentratsioon 39 ja 34 korda suurem kui eeldatav AUC tavatingimustes kliinilise maksimumannuse (300 mg kaks korda ööpäevas) manustamisel. Küülikutel esines väliseid väärarendeid 7 lootel emasloomale toksiliste annuste korral ja keskmise annuse korral 75 mg/kg 1 lootel.

Rottidega tehtud pre- ja postnataalse arengu katsetes kasutati ravimit annustes, mille puhul oli ravimi kontsentratsioon 27 korda suurem kui eeldatav AUC tavatingimustes kliinilise maksimumannuse (300 mg kaks korda ööpäevas) manustamisel. Esines motoorse aktiivsuse kerge suurenemine nii noortel kui ka täiskasvanud isastel rottidel, kes said ravimit suurtes annustes. Emastel loomadil kõrvaltoimeid ei täheldatud. Maraviroki manustamisel emasloomadele ei muutunud teised järglaste arengut iseloomustavad parameetrid, sh viljakus ja reproduktiivne võimekus.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos  
Kaltsiumvesinikfosfaat (veevaba)  
Naatriumtärklisglükolaat  
Magneesiumstearaat

#### Õhuke polümeerikate

Polüvinüülalkohol  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool 3350  
Talk  
Sojaletsitiin  
Indigokarmiin alumiiniumlakk (E132)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

#### CELSENTRI 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

120 õhukese polümeerikattega tabletti suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelites, millel on polüpropüleenist lastekindlad korgid ja alumiiniumfooliumist/polüetüleenist isoleerkiht.

#### CELSENTRI 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

120 õhukese polümeerikattega tabletti suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelites, millel on polüpropüleenist lastekindlad korgid ja alumiiniumfooliumist/polüetüleenist isoleerkiht.

#### CELSENTRI 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

180 õhukese polümeerikattega tabletti suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelites, millel on polüpropüleenist lastekindlad korgid ja alumiiniumfooliumist/polüetüleenist isoleerkiht.

Pappkarp alumiinium/polüetüleentereftalaat (PET)-fooliumkattega polüvinüülkloriidist (PVC) lastekindlate blistritega, mis sisaldavad 30, 60, 90 õhukese polümeerikattega tabletti ja mitmikpakendid, mis sisaldavad 180 (2 x 90) õhukese polümeerikattega tabletti.

## CELSENTRI 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

180 õhukese polümeerikattega tabletti suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelites, millel on polüpropüleenist lastekindlad korgid ja alumiiniumfooliumist/polüetüleenist isoleerkiht.

Pappkarp alumiinium/polüetüleenitereftalaat (PET)-fooliumkattega polüvinüülkloriidist (PVC) lastekindlate blistritega, mis sisaldavad 30, 60, 90 õhukese polümeerikattega tabletti ja mitmikpakendid, mis sisaldavad 180 (2 x 90) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

CELSENTRI 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
EU/1/07/418/011

CELSENTRI 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
EU/1/07/418/012

CELSENTRI 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
EU/1/07/418/001 (180 tabletti)  
EU/1/07/418/002 (30 tabletti)  
EU/1/07/418/003 (60 tabletti)  
EU/1/07/418/004 (90 tabletti)  
EU/1/07/418/005 (2 x 90 tabletti – mitmikpakend)

CELSENTRI 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
EU/1/07/418/006 (180 tabletti)  
EU/1/07/418/007 (30 tabletti)  
EU/1/07/418/008 (60 tabletti)  
EU/1/07/418/009 (90 tabletti)  
EU/1/07/418/010 (2 x 90 tabletti – mitmikpakend)

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. september 2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. juuli 2012

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CELSENTRI 20 mg/ml suukaudne lahus

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Suukaudse lahuse 1 ml sisaldab 20 mg maravirokit.

Teadaolevat toimet omav abiaine: suukaudse lahuse 1 ml sisaldab 1 mg naatriumbensoati (E211).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Suukaudne lahus.

Selge, värvitu suukaudne lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

CELSENTRI kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega on näidustatud ainult tuvastatava CCR5ga seonduva HIV-1 infektsiooni raviks täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 2 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 10 kg, keda on juba eelnevalt ravitud (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV infektsiooni ravis kogenud arst.

#### Annustamine

Enne CELSENTRI võtmist tuleb hästi valideeritud ja tundlikku määramismeetodit kasutades värskest võetud vereproovis kindlaks teha, et tuvastatav on ainult CCR5ga seonduv HIV-1 tüvi (st CXCR4 või duaalse/segatüüpi tropismiga viirused ei ole tuvastatavad). CELSENTRI kliinilistes uuringutes kasutati Monogram Trofile testi (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Viiruse tropismi ei saa haigusloo ja seisnud vereproovide põhjal täpselt ennustada.

Praegu ei ole andmeid CELSENTRI korduva kasutamise kohta patsientidel, kellel antud momendil on tuvastatav vaid CCR5ga seonduv HIV-1 tüvi, kuid kellel on varem ravi CELSENTRIga (või teiste CCR5 antagonistidega) CXCR4ga seonduvate või duaalse/segatüüpi tropismiga viiruste puhul ebaõnnestunud. Ei ole andmeid teise retroviirusvastasesse klassi kuuluvalt ravimilt CELSENTRIle ülemineku kohta virooloogilise supressiooniga patsientidel. Tuleks kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi.

#### *Täiskasvanud*

Soovitav CELSENTRI annus on 150 mg (koos tugeva CYP3A inhibiitoriga, koos tugeva CYP3A indutseerijaga või ilma), 300 mg (ilma tugevate CYP3A inhibiitorite või indutseerijateta) või 600 mg kaks korda ööpäevas (koos tugeva CYP3A indutseerijaga, ilma tugeva CYP3A inhibiitorita) sõltuvalt koostoimetest samaaegselt manustatavate retroviirusvastaste ravimite ja muude ravimitega (vt lõik 4.5).

*Lapsed alates 2 aasta vanusest kehakaaluga vähemalt 10 kg*

CESENTRI soovitatav annus põhineb kehakaalul (kg) ja ei tohi ületada täiskasvanutele soovitatavat annust. Kui laps ei ole võimeline usaldusväärselt CESENTRI tablette neelama, tuleb välja kirjutada CESENTRI suukaudne lahus (20 mg/ml).

CESENTRI soovitatav annus on erinev sõltuvalt koostoimetest samaaegselt kasutatavate retroviirusvastaste ja teiste ravimitega. Vastav annustamine täiskasvanutel vt lõik 4.5.

Paljudel ravimitel on koostoimete tõttu märkimisväärne toime maraviroki ekspositsioonile. Enne CESENTRI annuse määramist kehakaalu alusel tutvuge palun tabeliga 2 lõigus 4.5, et täpselt kindlaks määrata vastav täiskasvanu annus. Lapse annuse saab seejärel kindlaks määrata alltoodud tabeli 1 põhjal. Kui te ei ole kindel, küsige nõu apteekrilt.

**Tabel 1: Soovitatav annustamisskeem lastele alates 2 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 10 kg**

Täiskasvanu annus*	Samaaegselt kasutatavad ravimid	Kehakaalul põhinev CESENTRI annus lastel			
		10 kuni alla 20 kg	20 kuni alla 30 kg	30 kuni alla 40 kg	vähemalt 40 kg
150 mg kaks korda ööpäevas	CESENTRI koos ravimitega, mis on tugevad CYP3A inhibiitorid (koos CYP3A indutseerijaga või ilma)	50 mg kaks korda ööpäevas	75 mg kaks korda ööpäevas	100 mg kaks korda ööpäevas	150 mg kaks korda ööpäevas
300 mg kaks korda ööpäevas	CESENTRI koos ravimitega, mis ei ole tugevad CYP3A inhibiitorid või tugevad CYP3A indutseerijad	Vastavaid annuseid toetavad andmed puuduvad		300 mg kaks korda ööpäevas	300 mg kaks korda ööpäevas
600 mg kaks korda ööpäevas	CESENTRI koos ravimitega, mis on CYP3A indutseerijad (ilma tugeva CYP3A inhibiitorita)	Vastavaid annuseid toetavad andmed puuduvad ja CESENTRI ei soovitata kasutada lastel, kes võtavad samaaegselt koostoimeid omavaid ravimeid, mis täiskasvanute puhul näeksid enne 600 mg kaks korda ööpäevas manustamist.			

\* Põhineb ravimite koostoimetal (vt lõik 4.5)

#### Patsientide erirühmad

##### *Eakad*

Kogemus ravimi kasutamise kohta patsientidel vanuses >65 aastat on piiratud (vt lõik 5.2), seetõttu tuleb CESENTRI sellel patsientide populatsioonil kasutada ettevaatusega.

##### *Neerukahjustus*

Täiskasvanud patsientidel kreatiniini kliirensiga <80 ml/min, kes saavad ka tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid, tuleb maraviroki annust kohandada 150 mg-ni üks kord ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Tugeva CYP3A4 inhibeeriva toimega ained/raviskeemid on näiteks:

- ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitorid (v.a tipranaviir/ritonaviir),
- kobitsistaat,
- itrakonasool, vorikonasool, klaritromütsiin ja telitromütsiin,
- telapreviir ja botsepreviir.

CELSENTRI tuleb kasutada ettevaatlikult raske neerukahjustusega täiskasvanud patsientidel (kreatiniini kliirens <30 ml/min), kes saavad samal ajal tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Kindla annuse soovitamiseks neerukahjustusega lastele andmed puuduvad. Seetõttu tuleb CELSENTRI nendel patsientidel kasutada ettevaatusega.

#### *Maksakahjustus*

Maksakahjustusega täiskasvanud patsientidel kasutamise kohta on andmed piiratud ning kindla annuse soovitamiseks lastele andmed puuduvad. Seetõttu tuleb maksakahjustusega patsientidel CELSENTRI kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

#### *Lapsed (alla 2 aasta vanused või alla 10 kg kaaluvad lapsed)*

CELSENTRI ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 2 aasta või kehakaaluga alla 10 kg ei ole tõestatud (vt lõik 5.2). Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Suukaudne.

CELSENTRI võib võtta koos toiduga või ilma.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Üldine

Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse mahasurumine retroviirusvastase raviga vähendab oluliselt viiruse seksuaalsel teel ülekandumise riski, ei saa seda riski siiski välistada. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid viiruse ülekandumise vältimiseks vastavalt riiklikele juhiste.

#### Maksahaigus

Maraviroki ohutust ja tõhusust ei ole märkimisväärse maksatalitluse häirega patsientidel spetsiifiliselt uuritud.

Maraviroki kasutamise seoses on teatatud allergilise iseloomuga maksatoksilisuse ja maksapuudulikkuse juhtudest. Peale selle täheldati varem ravitud HIV-nakkusega isikutel läbi viidud uuringutes maraviroki kasutamisel maksa kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist, kuigi maksatalitluse testide tulemustes ei leitud 3. kuni 4. astme (ACTG kriteeriumide järgi) kõrvalekallete üldist suurenemist (vt lõik 4.8). Maksa ja sapiteede häireid täheldati varem ravimata patsientidel aegajalt ja need olid erinevate ravirühmade võrdlemisel tasakaalus (vt lõik 4.8). Olemasoleva maksahaigusega, sealhulgas aktiivse kroonilise hepatiidiga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi ajal sagedamini esineda maksatalitluse häireid ja neid tuleb jälgida vastavalt tavapraktikale.

Kui nendel patsientidel täheldatakse ägeda hepatiidi nähte ja sümptomeid, eriti kui kahtlustatakse ravimiga seotud ülitundlikkust või koos maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemisega kaasneb lööve või teised võimalikule ülitundlikkusele viitavad süsteemsed sümptomid (nt sügelev lööve, eosinofiilia või IgE sisalduse suurenemine), peab tõsiselt kaaluma maravirok-ravi katkestamist.

Andmed kaasneva B- ja/või C-hepatiidiviiruse infektsiooniga patsientide kohta on piiratud (vt lõik 5.1). Neid patsiente ravides tuleb olla ettevaatlik. Samaaegse B- ja/või C-hepatiidiviiruse vastase ravi korral lugege palun nende ravimite kohta käivat ravimiteavet.

Ravimi kasutamise kogemus nõrgenenud maksafunktsiooniga patsientidel on piiratud ja seetõttu peavad sellised patsiendid kasutama maravirokit ettevaatusega (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

#### Rasked naha- ja ülitundlikkusreaktsioonid

Ülitundlikkusreaktsioone, sealhulgas raskeid ja potentsiaalselt eluohtlikke juhtumeid on kirjeldatud maravirok-ravi saanud patsientidel, kellest enamikel kasutati samaaegselt teisi nimetatud reaktsioonidega seotud ravimeid. Nendeks reaktsioonideks olid lööve, palavik ning mõnikord organite funktsiooni häired ja maksapuudulikkus. Kui tekivad raskete naha- või ülitundlikkusreaktsioonide nähud või sümptomid, tuleb maraviroki ja teiste kahtlustatavate ravimite kasutamine otsekohe lõpetada. Jälgida tuleb kliinilist seisundit ja vastavaid verenäitajaid ning alustada sobivat sümptomaatilist ravi.

#### Kardiovaskulaarne ohutus

Maraviroki kasutamise kohta tõsise kardiovaskulaarse haigusega patsientidel on andmed piiratud, seetõttu tuleb nende patsientide ravimisel maravirokiga olla ettevaatlik. Keskses uuringutes varem ravitud patsientidel esines südamepõrgarteritõbe sagedamini maravirokiga ravitud patsientidel kui nendel, kes said platseebot (jälgimisajal 11 juhtu 609 patsiendiaasta jooksul vs. 0 juhtu 111 patsiendiaasta jooksul). Varem ravimata patsientide uuringus esines selliseid nähte sama vähesel määral nii maraviroki kui ka kontrollravimi (efavirensi) kasutamise puhul.

#### Posturaalne hüpotensioon

Kui uuringute käigus tervetel vabatahtlikel manustati maravirokit suuremates annustes kui soovitatav annus, täheldati neil posturaalset hüpotensiooni sagedamini kui platseeborühmas. Ettevaatlik peab olema maraviroki manustamisel patsientidele, kes saavad samaaegselt vererõhku langetavaid ravimeid. Maravirokit peab ettevaatlikult kasutama ka raske neerupuudulikkusega patsientidel ning samuti patsientidel, kellel on anamneesis posturaalne hüpotensioon või esinevad selle riskifaktorid. Kaasuvate kardiovaskulaarsete haigustega patsientidel võib olla suurem risk posturaalse hüpotensiooni poolt vallandatavate südame-veresoonkonna reaktsioonide tekkeks.

#### Neerukahjustus

Tõsise neerupuudulikkusega patsientidel, kes saavad ravi tugevate CYP3A inhibiitorite või võimendatud proteaasi inhibiitorite ja maravirokiga, on suurem risk posturaalse hüpotensiooni tekkeks. See risk tuleneb maraviroki maksimaalsete plasmakontsentratsioonide potentsiaalselt suurenemisest maraviroki samaaegsel manustamisel koos tugevate CYP3A inhibiitorite või võimendatud inhibiitoritega.

#### Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV infektsiooniga patsientidel võivad retroviirusvastase kombineeritud ravi (*combination antiretroviral therapy* – CART) alustamisel tekkida põletikureaktsioonid asümptomaatiliste või organismis esinevate oportunistlike patogeenidega ja põhjustada raskeid kliinilisi seisundeid või sümptomite ägenemist. Tavaliselt täheldatakse selliseid reaktsioone CART-ravi alustamise esimeste nädalate või kuude jooksul. Olulised näited on

tsütomegaloviirusest põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakterite infektsioonid ning *Pneumocystis jiroveci* (varem tuntud kui *Pneumocystis carinii*) poolt põhjustatud kopsupõletik. Ükskõik millist põletikusümptomit tuleb hinnata ja alustada vajadusel ravi. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbe ja autoimmuunset hepatiiti); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuid pärast ravi alustamist.

### Tropism

Maravirokit tohib kasutada ainult siis, kui hästi valideeritud ja tundlikku määramismeetodit kasutades on tuvastatav vaid CCR5ga seonduv HIV-1 tüvi (st CXCR4 või duaalse/segatüüpi tropismiga viirused ei ole tuvastatavad) (vt lõigud 4.1, 4.2 ja 5.1). Maraviroki kliinilistes uuringutes kasutati Monogram Trofile testi. Viiruse tropismi ei saa haigusloo ja seisnud vereproovide põhjal täpselt ennustada.

HIV-1 nakkusega patsientidel esineb aja jooksul viiruse tropismi muutumine. Seetõttu tuleb patsientidel ravi alustada kohe pärast tropismi testimist.

On näidatud, et väikese viiruse populatsiooni varem tuvastamata CXCR4ga seonduval viirusel on resistentsus teistesse klassidesse kuuluvate retroviirusvastaste ainete suhtes samasugune kui CCR5ga seonduval viirusel.

Maravirokit ei soovitata kasutada varem mitteravitud patsientidel selles populatsioonis läbi viidud kliinilise uuringu alusel (vt lõik 5.1).

### Annuse kohandamine

Kui maravirokit manustatakse koos tugevate CYP3A4 inhibiitorite ja/või indutseerijatega, peavad arstid maraviroki annust vastavalt kohandama, sest need ravimid võivad mõjutada maraviroki kontsentratsioone ja ravitoimet (vt lõigud 4.2 ja 4.5). Selle ravimi kombineerimisel teiste retroviirusvastaste ravimitega tuleb täiendava teabe saamiseks tutvuda ka nende ravimite omaduste kokkuvõtetega.

### Osteonekroos

Kuigi etioloogiat peetakse mitmeteguriliseks (sealhulgas kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immunosupressioon, suur kehamassi indeks), on teatatud osteonekroosi juhtudest kaugelearenenud HIV haigusega patsientidel ja/või pikaajalise kombineeritud retroviirusvastase ravi (CART) puhul. Patsientidele tuleb soovitada arsti poole pöördumist, kui neil esinevad liigesevalud, liigeste jäikus või liikumisraskused.

### Võimalik toime immuunsusele

CCR5 antagonistid võivad potentsiaalselt nõrgendada immuunvastust mõnedele nakkustele. Seda tuleb arvestada eriti selliste nakkuste ravimisel, nagu aktiivne tuberkuloos ja invasiivsed seennakkused. AIDSi kaasnevate nakkuste esinemissagedus oli oluliselt vähenenud uuringutes maraviroki- ja platseeborühmas sarnane.

### Abiained

CELSENTRI sisaldab 1 mg naatriumbensoaati (E211) ühes ml-s.

CELSENTRI sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes ml-s, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.



#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Maravirok metaboliseerub tsütokroom P450 CYP3A4 ja CYP3A5 kaudu. Maraviroki samaaegne manustamine ensüümi CYP3A4 indutseerijatega võib vähendada maraviroki kontsentratsiooni ja nõrgendada tema ravitoimet. Maraviroki koosmanustamine CYP3A4 inhibiitoritega võib maraviroki plasmakontsentratsiooni suurendada. Maraviroki samaaegsel manustamisel koos tugevate CYP3A4 inhibiitorite ja/või indutseerijatega on soovitatav maraviroki annuste kohandamine. Täpsemad detailid samaaegselt manustatavate ravimite kohta on toodud allpool (vt tabel 2).

Maravirok on transporterite P-glükoproteiini ja OATP1B1 substraat, kuid nende transporterite toime maraviroki ekspositsioonile ei ole teada.

*In vitro* ja kliiniliste andmete põhjal on maravirokil potentsiaal mõjutada samaaegselt manustatavate ravimite farmakokineetikat madal. *In vitro* uuringud on näidanud, et maravirok kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides ei inhibeeri OATP1B1, MRP2 või enamikke P450 ensüümisüsteemi ensüüme (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4). Maravirokil ei olnud kliiniliselt olulist toimet midasolaami, suukaudselt manustatavate etinüülöstradiolil ja levonorgestreelil põhinevate kontratseptiivide farmakokineetikale ega 6β-hüdroksükortisooli/kortisooli suhtele uriinis, mis viitab sellele, et see ravim ei inhibeeri ega indutseeri *in vivo* ensüümi CYP3A4. Suuremate maraviroki kontsentratsioonide puhul ei saa välistada võimalikku CYP2D6 inhibeerimist.

Renaalne kliirens moodustab ligikaudu 23% maraviroki täielikust kliirensist, kui maraviroki manustatakse ilma CYP3A4 inhibiitoriteta. *In vitro* uuringud on näidanud, et kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides ei inhibeeri maravirok ühtegi olulist renaalset sissevoolu transporterit (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 ja OCTN2). Peale selle ei mõjutanud maraviroki farmakokineetikat selle samaaegne manustamine tenofoviiri (eritub neerude kaudu) ja kotrimoksasooliga (sisaldab trimetoprimi, renaalset katioonide transpordi inhibiitorit). Lisaks ei mõjutanud maraviroki manustamine koos lamivudiini/zidovudiiniga lamivudiini (peamine renaalne kliirens) ega zidovudiini (ei metaboliseeru P450 ensüümsüsteemi abil ja eritub neerudega) farmakokineetikat. Maravirok inhibeerib P-glükoproteiini *in vitro* (IC<sub>50</sub> on 183 µM). Kuid maravirok ei mõjuta oluliselt digoksiini farmakokineetikat *in vivo*. Ei ole välistatud, et maravirok võib suurendada P-glükoproteiini substraadi dabigatraneteksilaadi ekspositsiooni.

**Tabel 2: Koostoimed teiste ravimitega ja annustamise soovitused täiskasvanule<sup>a</sup>**

Ravim ja terapeutiline valdkond (uuringus kasutatud CELSENTRI annus)	Toime toimeaine sisaldusele Geomeetriliste keskmiste muutus, kui ei ole teisiti määratletud	Soovitused seoses koosmanustamisega täiskasvanutel
<b>INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID</b>		
<b>Retroviirusvastased ravimid</b>		
<b>Farmakokineetika võimendajad</b>		
Kobitsistaat	Koostoimeid ei ole uuritud. Kobitsistaat on tugev CYP3A4 inhibiitor.	Koos kobitsistaati sisaldava raviskeemiga manustamisel tuleb CELSENTRI annust vähendada 150 mg-ni kaks korda ööpäevas.
<b>Nukleosiidsed/nukleotiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTId)</b>		
Lamivudiin 150 mg kaks korda ööpäevas (maravirok 300 mg kaks korda ööpäevas)	Lamivudiini AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,13 Lamivudiini C <sub>max</sub> : ↔ 1,16 Maraviroki kontsentratsioone ei määratud, toimet ei arvata olevat.	Olulisi koostoimeid ei ole täheldatud/ei arvata olevat. CELSENTRI 300 mg kaks korda ööpäevas ja NRTIid võib manustada koos ilma annuseid kohandamata.
Tenofoviir 300 mg üks kord ööpäevas (maravirok 300 mg kaks korda ööpäevas)	Maraviroki AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,03 Maraviroki C <sub>max</sub> : ↔ 1,03 Tenofoviiri kontsentratsioone ei määratud, toimet ei arvata olevat).	

Zidovudiin 300 mg kaks korda ööpäevas (maravirok 300 mg kaks korda ööpäevas)	Zidovudiini AUC <sub>12</sub> : ↔ 0,98 Zidovudiini C <sub>max</sub> : ↔ 0,92 Maraviroki kontsentratsioon ei määratud, toimet ei arvata olevat.	
<b>Integraasi inhibiitorid</b>		
Elvitegraviir/ritonaviir 150/100 mg üks kord ööpäevas (maravirok 150 mg kaks korda ööpäevas)	Maraviroki AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,86 (2,33...3,51) Maraviroki C <sub>max</sub> : ↑ 2,15 (1,71...2,69) Maraviroki C <sub>12</sub> : ↑ 4,23 (3,47...5,16)  Elvitegraviiri AUC <sub>24</sub> : ↔ 1,07 (0,96...1,18) Elvitegraviiri C <sub>max</sub> : ↔ 1,01 (0,89...1,15) Elvitegraviiri C <sub>24</sub> : ↔ 1,09 (0,95...1,26)	Elvitegraviir on näidustatud kasutamiseks ainult kombinatsioonis ritonaviiriga võimendatud teatud proteaasi inhibiitoritega.  Elvitegraviir iseenesest ei tohiks kliiniliselt olulisel määral mõjutada maraviroki ekspositsiooni ning täheldatud toime on tingitud ritonaviirist.  Seega tuleb CELSENTRI annust muuta vastavalt soovitudele, mis kehtivad vastava PI/ritonaviiri kombinatsiooniga koosmanustamise puhul (vt "Proteaasi inhibiitorid").
Raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas (maravirok 300 mg kaks korda ööpäevas)	Maraviroki AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,86 Maraviroki C <sub>max</sub> : ↓ 0,79  Raltegraviiri AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,63 Raltegraviiri C <sub>max</sub> : ↓ 0,67 Raltegraviiri C <sub>12</sub> : ↓ 0,72	Olulisi koostoimeid ei ole täheldatud. CELSENTRI 300 mg kaks korda ööpäevas ja raltegraviiri võib manustada koos ilma annuseid kohandamata.
<b>Mitenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTId)</b>		
Efavirens 600 mg üks kord ööpäevas (maravirok 100 mg kaks korda ööpäevas)	Maraviroki AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,55 Maraviroki C <sub>max</sub> : ↓ 0,49 Efavirensi kontsentratsioon ei määratud, toimet ei arvata olevat).	CELSENTRI annust tuleb suurendada 600 mg-ni kaks korda ööpäevas manustamisel koos efavirensiga ilma tugeva CYP3A4 inhibiitorita. Eraldi soovitused Efavirensi kombinatsioon PIga, vt allpool.
Etraviriin 200 mg kaks korda ööpäevas (maravirok 300 mg kaks korda ööpäevas)	Maraviroki AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,47 Maraviroki C <sub>max</sub> : ↓ 0,40  Etraviriini AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,06 Etraviriini C <sub>max</sub> : ↔ 1,05 Etraviriin C <sub>12</sub> : ↔ 1,08	Etraviriini võib kasutada koos ainult võimendatud proteaasi inhibiitoritega. Etraviriini kombinatsioon PIga, vt allpool.
Nevirapiin 200 mg kaks kord ööpäevas (maravirok 300 mg ühekordse annusena)	Maraviroki AUC <sub>12</sub> : ↔ võrrelduna teiste ravimitega Maraviroki C <sub>max</sub> : ↑ võrrelduna teiste ravimitega Nevirapiini kontsentratsioon ei määratud, toimet ei arvata olevat.	Võrdlemine teiste ravimitega kinnitab, et CELSENTRI 300 mg kaks korda ööpäevas ja nevirapiini võib manustada koos ilma annuseid kohandamata.
<b>Proteaasi inhibiitorid (PId)</b>		
Atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas (maravirok 300 mg kaks korda ööpäevas)	Maraviroki AUC <sub>12</sub> : ↑ 3,57 Maraviroki C <sub>max</sub> : ↑ 2,09 Atasanaviiri kontsentratsioon ei määratud, toimet ei arvata olevat.	CELSENTRI annust tuleb vähendada 150 mg-ni kaks korda ööpäevas manustamisel koos PIga, v.a kombinatsioonis tipranaviiri/ritonaviiriga, mille puhul peab CELSENTRI annus olema 300 mg kaks korda ööpäevas.
Atasanaviir/ritonaviir 300 mg/100 mg üks kord ööpäevas (maravirok 300 mg kaks korda ööpäevas)	Maraviroki AUC <sub>12</sub> : ↑ 4,88 Maraviroki C <sub>max</sub> : ↑ 2,67 Atasanaviiri/ritonaviiri kontsentratsioon ei määratud, toimet ei arvata olevat.	

Lopinaviir/ritonaviir 400 mg/100 mg kaks korda ööpäevas (maravirok 300 mg kaks korda ööpäevas)	Maraviroki AUC <sub>12</sub> : ↑ 3,95 Maraviroki C <sub>max</sub> : ↑ 1,97 Lopinaviiri/ritonaviiri kontsentratsioonid ei määratud, toimet ei arvata olevat.	
Sakvinaviir/ritonaviir 1000 mg/100 mg kaks korda ööpäevas (maravirok 100 mg kaks korda ööpäevas)	Maraviroki AUC <sub>12</sub> : ↑ 9,77 Maraviroki C <sub>max</sub> : ↑ 4,78 Sakvinaviiri/ritonaviiri kontsentratsioonid ei määratud, toimet ei arvata olevat.	
Darunaviir/ritonaviir 600 mg/100 mg kaks korda ööpäevas (maravirok 150 mg kaks korda ööpäevas)	Maraviroki AUC <sub>12</sub> : ↑ 4,05 Maraviroki C <sub>max</sub> : ↑ 2,29 Darunaviiri/ritonaviiri kontsentratsioonid olid vastavuses teiste ravimitega saadud andmetega.	
Nelfinaviir	Manustamise kohta koos nelfinaviiriga on andmed piiratud. Nelfinaviir on tugev CYP3A4 inhibiitor ja suurendab arvatavasti maraviroki kontsentratsiooni.	
Indinaviir	Manustamise kohta koos indinaviiriga on andmed piiratud. Indinaviir on tugev CYP3A4 inhibiitor kontsentratsiooni. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs III faasi uuringutes näitas, et maraviroki annuse vähendamine manustamisel koos indinaviiriga annab maraviroki vajaliku süsteemse toime.	
Tipranaviir/ritonaviir 500 mg/200 mg kaks korda ööpäevas (maravirok 150 mg kaks korda ööpäevas)	Maraviroki AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,02 Maraviroki C <sub>max</sub> : ↔ 0,86 Tipranaviiri/ritonaviiri kontsentratsioonid olid vastavuses teiste ravimitega saadud andmetega.	
Fosamprenaviir/ritonaviir 700 mg/100 mg kaks korda ööpäevas (maravirok 300 mg kaks korda ööpäevas)	Maraviroki AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,49 Maraviroki C <sub>max</sub> : ↑ 1,52 Maraviroki C <sub>12</sub> : ↑ 4,74  Amprenaviiri AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,65 Amprenaviiri C <sub>max</sub> : ↓ 0,66 Amprenaviiri C <sub>12</sub> : ↓ 0,64  Ritonaviiri AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,66 Ritonaviiri C <sub>max</sub> : ↓ 0,61 Ritonaviiri C <sub>12</sub> : ↔ 0,86	Samaaegne kasutamine ei ole soovitav. Amprenaviiri minimaalse plasmakontsentratsiooni (C <sub>min</sub> ) märgimisväärtuse vähenemine võib patsientidel põhjustada viroloogilise ravivastuse kadumist.
<b>NNRTI + PI</b>		
Efavirens 600 mg üks kord ööpäevas + lopinaviir/ritonaviir 400 mg/100 mg kaks korda ööpäevas (maravirok 300 mg kaks korda ööpäevas)	Maraviroki AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,53 Maraviroki C <sub>max</sub> : ↑ 1,25 Efavirensi, lopinaviiri/ritonaviiri kontsentratsioonid ei määratud, toimet ei arvata olevat.	CESENTRI annust tuleb vähendada 150 mg-ni kaks korda ööpäevas manustamisel koos efavirensi ja PIga (v.a tipranaviir/ritonaviir, mille puhul peab annus olema 600 mg kaks korda ööpäevas).
Efavirens 600 mg üks kord ööpäevas + sakvinaviir/ritonaviir 1000 mg/100 mg kaks korda ööpäevas (maravirok 100 mg kaks korda ööpäevas)	Maraviroki AUC <sub>12</sub> : ↑ 5,00 Maraviroki C <sub>max</sub> : ↑ 2,26 Efavirensi, sakvinaviiri/ritonaviiri kontsentratsioonid ei määratud, toimet ei arvata olevat.	CESENTRI ja fosamprenaviiri/ritonaviiri samaaegne kasutamine ei ole soovitav.

Efavirens ja atasanaviir/ritonaviir või darunaviir/ritonaviir	Ei ole uuritud. Atasanaviiri/ritonaviiri või darunaviiri/ritonaviiri inhibeeriva toime ulatuse põhjal efavirensi puudumisel võib oodata süsteemse toime tugevnemist.	
Etraviriin ja darunaviir/ritonaviir (maravirok 150 mg kaks korda ööpäevas)	Maraviroki AUC <sub>12</sub> : ↑ 3,10 Maraviroki C <sub>max</sub> : ↑ 1,77  Etraviriini AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,00 Etraviriini C <sub>max</sub> : ↔ 1,08 Etraviriini C <sub>12</sub> : ↓ 0,81  Darunaviiri AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,86 Darunaviiri C <sub>max</sub> : ↔ 0,96 Darunaviiri C <sub>12</sub> : ↓ 0,77  Ritonaviiri AUC <sub>12</sub> : ↔ 0,93 Ritonaviiri C <sub>max</sub> : ↔ 1,02 Ritonaviiri C <sub>12</sub> : ↓ 0,74	CESENTRI annust tuleb vähendada 150 mg-ni kaks korda ööpäevas manustamisel koos etraviriini ja PIga.  CESENTRI ja fosamprenaviiri/ritonaviiri samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.
Etraviriin ja lopinaviir/ritonaviir, sakvinaaviir/ritonaviir või atasanaviir/ritonaviir	Ei ole uuritud. Lopinaviiri/ritonaviiri, sakvinaaviiri/ritonaviiri või atasanaviiri/ritonaviiri inhibeeriva toime ulatuse põhjal etraviriini puudumisel võib oodata süsteemse toime tugevnemist.	
<b>ANTIBIOOTIKUMID</b>		
Sulfametoksasool/trimetoprim 800 mg/160 mg kaks korda ööpäevas (maravirok 300 mg kaks korda ööpäevas)	Maraviroki AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,11 Maraviroki C <sub>max</sub> : ↔ 1,19 Sulfametoksasooli/trimetoprimi kontsentratsioon ei määratud, toimet ei arvata olevat.	CESENTRI 300 mg kaks korda ööpäevas ja sulfametoksasooli/trimetoprimi võib manustada koos ilma annuseid kohandamata.
Rifampitsiin 600 mg üks kord ööpäevas (maravirok 100 mg kaks korda ööpäevas)	Maraviroki AUC: ↓ 0,37 Maraviroki C <sub>max</sub> : ↓ 0,34 Rifampitsiini kontsentratsioon ei määratud, toimet ei arvata olevat.	CESENTRI annust tuleb suurendada 600 mg-ni kaks korda ööpäevas manustamisel koos rifampitsiiniga tugeva CYP3A4 inhibiitori puudumisel. Seda annuse kohandamist ei ole HIV-patsientidel uuritud. Vt ka lõik 4.4.
Rifampitsiin + efavirens	Kahe indutseerija kombinatsiooni ei ole uuritud. Seetõttu on oht, et kontsentratsioon väheneb suboptimaalsele tasemele, mis võib viia viroloogilise vastuse kadumiseni ning võimaliku resistentsuse tekkeni.	CESENTRI kasutamine koos rifampitsiini + efavirensiga ei ole soovitatav.
Rifabutiin + PI	Ei ole uuritud. Rifabutiin on nõrgem indutseerija kui rifampitsiin. Kui rifabutiini kombineeritakse proteaasi inhibiitoritega, mis on tugevad CYP3A4 inhibiitorid, võib see maraviroki toime täielikult inhibeerida.	CESENTRI annust tuleb vähendada 150 mg-ni kaks korda ööpäevas manustamisel koos rifabutiini ja PIga (v.a tipranaviir/ritonaviir, mille puhul peab annus olema 300 mg kaks korda ööpäevas). Vt ka lõik 4.4.  CESENTRI ja fosamprenaviiri/ritonaviiri samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.
Klaritromütsiin Telitromütsiin	Ei ole uuritud, kuid mõlemad on tugevad CYP3A4 inhibiitorid ja	CESENTRI annust tuleb vähendada 150 mg-ni kaks korda

	suurendavad tõenäoliselt maraviroki kontsentratsiooni.	ööpäevas manustamisel koos klaritromütsiini ja telitromütsiiniga.
<b>ANTIKONVULSANDID</b>		
Karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoin	Ei ole uuritud, kuid need on tugevad CYP3A4 indutseerijad ja vähendavad tõenäoliselt maraviroki kontsentratsiooni.	CESENTRI annust tuleb suurendada 600 mg-ni kaks korda ööpäevas manustamisel koos karbamasepiini, fenobarbitaali või fenütoiniga ja ilma tugeva CYP3A4 inhibiitorita.
<b>SEENTEVASTASED RAVIMID</b>		
Ketokonasool 400 mg üks kord ööpäevas (maravirok 100 mg kaks korda ööpäevas)	Maraviroki AUC <sub>tau</sub> : ↑ 5,00 Maraviroki C <sub>max</sub> : ↑ 3,38 Ketokonasooli kontsentratsioone ei määratud, toimet ei arvata olevat.	CESENTRI annust tuleb vähendada 150 mg-ni kaks korda ööpäevas manustamisel koos ketokonasooliga.
Itrakonasool	Ei ole uuritud. Itrakonasool on tugev CYP3A4 inhibiitor ja suurendab tõenäoliselt maraviroki süsteemset toimet.	CESENTRI annust tuleb vähendada 150 mg-ni kaks korda ööpäevas manustamisel koos itrakonooliga.
Flukonasool	Flukonasool on keskmise tugevusega CYP3A4 inhibiitor. Populatsiooni farmakokineetilised uuringud näitasid, et maraviroki annust ei ole vaja kohandada.	CESENTRI 300 mg kaks korda ööpäevas tuleb manustamisel koos flukonasooliga kasutada ettevaatusega.
<b>VIIRUSVASTASED RAVIMID</b>		
<b>HBV vastased ravimid</b>		
Pegüleeritud interferoon	Pegüleeritud interferooni ei ole uuritud, koostoimeid ei ole oodata.	CESENTRI 300 mg kaks korda ööpäevas ja pegüleeritud interferooni võib manustada koos ilma annuseid kohandamata.
<b>HCV vastased ravimid</b>		
Ribaviiriin	Ribaviiriini ei ole uuritud, koostoimeid ei ole oodata.	CESENTRI 300 mg kaks korda ööpäevas ja ribaviiriini võib manustada koos ilma annuseid kohandamata.
<b>NARKOMAANIAVASTASED RAVIMID</b>		
Metadoon	Ei ole uuritud, koostoimeid ei arvata olevat.	CESENTRI 300 mg kaks korda ööpäevas ja metadooni võib manustada koos ilma annuseid kohandamata.
Buprenorfiin	Ei ole uuritud, koostoimeid ei arvata olevat.	CESENTRI 300 mg kaks korda ööpäevas ja buprenorfiini võib manustada koos ilma annuseid kohandamata.
<b>LIPIIDIDE SISALDUST LANGETAVAD RAVIMID</b>		
Statiinid	Ei ole uuritud, koostoimeid ei arvata olevat.	CESENTRI 300 mg kaks korda ööpäevas ja statiine võib manustada koos ilma annuseid kohandamata.
<b>ANTIARÜTMIKUMID</b>		
Digoksiin 0,25 mg Üksikannus (maravirok 300 mg kaks korda ööpäevas)	Digoksiin. AUC <sub>t</sub> : ↔ 1,00 Digoksiin. C <sub>max</sub> : ↔ 1,04 Maraviroki kontsentratsioone ei ole määratud, koostoimet ei arvata olevat.	CESENTRI 300 mg kaks korda ööpäevas ja digoksiini võib manustada koos ilma annuseid kohandamata.  Maraviroki annuse 600 mg kaks korda ööpäevas toimet digoksiinile ei ole uuritud.
<b>SUUKAUDSED RASESTUMISVASTASED VAHENDID</b>		
Etünnülöstradiol 30 µg üks kord	Etünnülöstradioli AUC <sub>t</sub> : ↔ 1,00	CESENTRI 300 mg kaks korda

ööpäevas (maravirok 100 mg kaks korda ööpäevas)	Etünüülostradioli C <sub>max</sub> : ↔ 0,99 Maraviroki kontsentratsioon ei ole määratud, koostoimet ei arvata olevat.	ööpäevas ja etünüülostradioli võib manustada koos ilma annuseid kohandamata.
Levonorgestreel 150 µg üks kord ööpäevas (maravirok 100 mg kaks korda ööpäevas)	Levonorgestreeli AUC <sub>12</sub> : ↔ 0,98 Levonorgestreeli C <sub>max</sub> : ↔ 1,01 Maraviroki kontsentratsioon ei määratud, koostoimet ei arvata olevat.	CELSENTRIIt 300 mg kaks korda ööpäevas ja levonorgestreeli võib manustada koos ilma annuseid kohandamata.
<b>RAHUSTID</b>		
<b>Bensodiasepiinid</b>		
Midasolaam 7,5 mg ühekorde annusena (maravirok 300 mg kaks korda ööpäevas)	Midasolaami AUC: ↔ 1,18 Midasolaami C <sub>max</sub> : ↔ 1,21 Maraviroki kontsentratsioon ei määratud, koostoimet ei arvata olevat.	CELSENTRIIt 300 mg kaks korda ööpäevas ja midasolaami võib manustada koos ilma annuseid kohandamata.
<b>RAVIMTAIMEDE TOOTED</b>		
Liht-naistepuna ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Maraviroki ja liht-naistepuna koosmanustamisel võib väheneda maraviroki kontsentratsioon suboptimaalsele tasemele, mis võib viia viroloogilise vastuse kadumiseni ning võimaliku resistentsuse tekkeni maraviroki suhtes.	Maravirokit ja naistepuna või naistepuna sisaldavaid tooteid ei soovitata koos kasutada.

<sup>a</sup> Maraviroki annustamissoovitused lastele, kui seda kasutatakse koos retroviirusvastaste või teiste ravimitega, vt tabel 1.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Rasedus

Maraviroki kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Maraviroki toime inimese rasedusele on teadmata. Loomkatsetes esines suurte annuste kasutamisel reproduktsoonitoksilisust. Primaarne farmakoloogiline toime (CCR5 retseptori afiinsus) oli uuritud liikidel piiratud (vt lõik 5.3). Maravirokit võib raseduse ajal kasutada üksnes juhul, kui sellest oodatav kasu emale kaalub üles võimalikud ohud lootele.

##### Imetamine

Ei ole teada, kas maravirok eritub inimese rinnapiima. Loomkatsetest saadud toksikoloogilised andmed on näidanud maraviroki ulatuslikku eritumist piima. Primaarne farmakoloogiline aktiivsus (CCR5 retseptori afiinsus) oli uuritud liikidel piiratud (vt lõik 5.3). Ei saa välistada riski vastsündinule/imikule.

HIV-infektsiooniga naistel soovitatakse mitte mingil tingimusel last rinnaga toita, et vältida HIV ülekannet.

##### Fertiilsus

Puuduvad andmed maraviroki toime kohta inimeste fertiilsusele. Rottidel ei täheldatud ebasoodsat toimet isaste või emaste rottide viljakusele (vt lõik 5.3).

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Maravirok võib kergelt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiente tuleb teavitada sellest, et maravirok-ravi ajal on esinenud peeringlust. Hinnates patsiendi autojuhtimise,

rattasõidu või masinatega töötamise võimet, tuleb arvesse võtta patsiendi kliinilist seisundit ja maraviroki kõrvaltoimete profiili.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusandmete kokkuvõte

##### *Täiskasvanud*

Raviga seotud kõrvaltoimete hindamine põhineb kahe IIb/III faasi uuringu koondatud andmetel varem ravitud täiskasvanud patsientide (MOTIVATE 1 ja MOTIVATE 2) kohta ja ühe uuringu andmetel varem ravimata patsientide (MERIT) kohta, kes olid nakatunud CCR5-troopse HIV-1 viirusega (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

IIb/III faasi uuringutes olid kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed iiveldus, kõhulahtisus, väsimus ja peavalu. Need kõrvaltoimed esinesid sageli ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ).

##### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud organsüsteemi ja sageduse alusel. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Sagedused on defineeritud kui väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ ) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Allpool loetletud kõrvaltoimed ja laboratoorse teadmisnäitajate kõrvalekalded ei ole kohandatud ravi kestuse järgi.

**Tabel 3: Kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed**

Organsüsteem	Kõrvaltoime	Sagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	pneumoonia, söögitoru kandidoos	aeg-ajalt
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	sapijuhavähk, difuusne suurerakuline B-lümfotsütaarne lümfoom, Hodgkini tõbi, luumetastaasid, maksametastaasid, kõhukelme metastaasid, nasofarüngeaalne vähk, söögitoru kartsinoom	harv
Vere ja lümfisüsteemi häired	aneemia	sage
	pantsütopeenia, granulotsütopeenia	harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	anoreksia	sage
Psühhiaatrilised häired	depressioon, unetus	sage
Närvisüsteemi häired	krambid ja krampihood	aeg-ajalt
Südame häired	stenokardia	harv
Vaskulaarsed häired	posturaalne hüpotensioon (vt lõik 4.4)	aeg-ajalt
Seedetrakti häired	kõhuvalu, kõhupuhitus, iiveldus	sage
Maksa ja sapiteede häired	tõusnudalaniinaminotransferaas, tõusnud aspartaaminotransferaas	sage
	hüperbilirubineemia, tõusnud gammaglutamüültransferaas	aeg-ajalt
	toksiline hepatiit, maksapuudulikkus, maksatsirroos, vere alkaalse fosfataasi sisalduse suurenemine	harv
	allergilise iseloomuga maksapuudulikkus	väga harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	lööve	sage
	Stevensi-Johnsoni sündroom / toksiline epidermaalne nekrolüüs	harv/teadmata

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	müosiit, vere kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine	aeg-ajalt
	lihasatroofia	harv
Neerude ja kuseteede häired	neerupuudulikkus, proteinuuria	aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	asteenia	sage

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kirjeldatud on hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioone, tüüpiliselt 2...6 nädalat pärast ravi alustamist, sh löövet, palavikku, eosinofiiliat ja maksareaktsioone (vt ka lõik 4.4). Naha- ja maksareaktsioonid võivad tekkida eraldi või kombineeritult.

Raske immuunpuudulikkusega HIV infektsiooniga patsientidel võivad tekkida retroviirusvastase kombineeritud ravi (CART) alustamisel põletikureaktsioonid asümptomaatiliste või latentsete oportunistlike infektsioonide tõttu. On täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbe ja autoimmuunset hepatiiti); kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmned a mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Teatatud on osteonekroosi juhtudest, eriti patsientidel, kellel esinevad üldiselt teadaolevad riskifaktorid, kaugelearenenud HIV haigus või kes on saanud pikaajalist kombineeritud retroviirusvastast ravi (CART). Esinemissagedus on teadmata (vt lõik 4.4).

Kirjeldatud on posturaalsest hüpotensioonist põhjustatud minestuse juhtusid.

#### Kõrvalekalded laboratoorsetes parameetrites

Tabelis 4 on ilma baasväärtusteta näidatud laboratoorsete parameetrite väärtuste 3. kuni 4. astme (ACTG kriteeriumite kohaselt) maksimaalsed kõrvalekalded, mille esinemissagedus oli  $\geq 1\%$ .

**Tabel 4: Laboratoorsete parameetrite väärtuste 3. kuni 4. astme (ACTG kriteeriumite kohaselt) maksimaalsed kõrvalekalded esinemissagedusega  $\geq 1\%$  (ilma baasväärtusi arvestamata). Uuringud MOTIVATE 1 ja MOTIVATE 2 (kuni 48 nädala ühendatud analüüs)**

Laboratoorne parameeter	Piirväärtus	Maravirok 300 mg kaks korda ööpäevas + OBT N=421* (%)	Platseebo + OBT N=207* (%)
Maksa ja sapiteede häired			
Aspartaataminotransferaas	>5,0 x ULN	4,8	2,9
Alaniinaminotransferaas	>5,0 x ULN	2,6	3,4
Üldine bilirubiin	>5,0 x ULN	5,5	5,3
Seedetrakti häired			
Amülaas	>2,0 x ULN	5,7	5,8
Lipaas	>2,0 x ULN	4,9	6,3
Vere ja lümfisüsteemi häired			
Absoluutne neutrofiilide arv	<750/mm <sup>3</sup>	4,3	1,9

ULN: normaalse vahemiku ülemine piir (*Upper Limit of Normal*)

OBT: optimeeritud foonravi (*Optimised Background Therapy*)

\* Protsendid põhinevad kõigil patsientidel, kellel hinnati igat laboratoorset parameetrit

MOTIVATE uuringuid pikendati üle 96 nädala, kusjuures vaatlusfaasi pikendati 5 aastani, et hinnata maraviroki pikaajalist ohutust. Pikaajalise ohutuse/valitud tulemusnäitajad olid surm, AIDSiga



piiritletud ilmingud, maksapuudulikkus, müokardiinfarkt/südamelihase isheemia, pahaloomulised kasvavad, rabdomüolüüs ja tõsised infektsioonid maravirok-ravi ajal. Selles vaatlusfaasis maravirok-ravi saanud isikutel oli valitud tulemusnäitajate esinemissagedus kooskõlas uuringutes varasematel ajamomentidel täheldatud esinemissagedusega.

Varem ravimata patsientidel oli 3. kuni 4. astme (ACTG kriteeriumide järgi) laboratoorsete kõrvalekallete esinemissagedus maraviroki ja efavirensi rühmas ühesugune.

### Lapsed

Ravimi ohutusprofiil lastel põhineb uuringust A4001031 saadud 48. nädala ohutusandmetel. Uuringus said 103 HIV-1 infektsiooniga varem ravi saanud 2... <18-aastast patsienti maravirokit kaks korda ööpäevas koos optimeeritud foonraviga (OBT). Üldiselt oli ohutusprofiil lastel sarnane täiskasvanute kliinilistes uuringutes täheldatuga.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

### Sümptomid

Kliinilistes uuringutes oli suurimaks manustatud annuseks 1200 mg. Annuse suurendamist takistavaks kõrvaltoimeks oli posturaalne hüpotensioon.

Koortel ja ahvidel täheldati QT intervalli pikenemist vastavalt 6- ja 12-korda kõrgemate plasmakontsentratsioonide korral, võrreldes plasmakontsentratsiooniga inimestel maksimaalse soovitatava annuse (300 mg kaks korda ööpäevas) kasutamisel. Samas ei täheldatud maraviroki soovitatavate annuste kasutamisel kliiniliselt olulist QT intervalli pikenemist võrreldes platseebo + OBTga III faasi kliinilistes uuringutes ega spetsiaalsetes farmakokineetika uuringutes, kus sooviti hinnata maraviroki mõju QT intervalli pikenemisele.

### Ravi

Spetsiifilist antidooti maraviroki üleannustamise puhul ei ole. Üleannustamise ravi peab koosnema üldistest toetavatest meetmetest, sh tuleb patsient panna selili lamama ja hinnata hoolikalt tema elulisi näitajaid, vererõhku ning EKGd.

Näidustusel võib imendumata aktiivse maraviroki eliminatsiooni esile kutsuda oksendamise või maoloputusega. Imendumata toimeaine eemaldamiseks võib manustada ka aktiivsütt. Et maravirok seondub valkudega vähesel määral, võib dialüüsis ravimi eemaldamisel abi olla. Edasine tegevus peab toimuma vastavalt riiklikele soovitudele, kui need on olemas.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, teised viirusvastased ained. ATC-kood: J05AX09

## Toimemehhanism

Maravirok kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse CCR5 antagonistideks. Maravirok seondub selektiivselt inimese kemokiini CCR5 retseptoriga ja takistab CCR5ga seonduva HIV-1 tungimist rakkudesse.

## Viirusvastane toime *in vitro*

Maravirokil puudub *in vitro* viirusvastane toime viiruste vastu, mis saavad kasutada CXCR4 oma sisenemise koretseptorina (mõlema retseptoriga seonduvad või CXCR4ga seonduvad viirused, mida kokku nimetatakse „CXCR4 kasutavateks“ viirusteks). Seerumi järgi kohandatud EC<sub>90</sub> väärtus 43 primaarses HIV-1 kliinilises isolaadis oli 0,57 (0,06–10,7) ng/ml, kusjuures erinevate testitud alatüüpide vahel olulisi muutusi ei esinenud. Maraviroki viirusvastast toimet HIV-2 vastu ei ole hinnatud. Üksikasjalikuma teabe saamiseks lugege CELSENTRI Euroopa avaliku hindamisaruande (EPAR) farmakoloogia lõiku Euroopa Raviameti (EMA) veebileheküljel.

Kasutatuna rakukultuuris koos teiste retroviirusvastaste ravimitega ei täheldatud maraviroki kombinatsiooni NRTIde, NNRTIde, PIdi või HIV fusiooni inhibiitori enfuvirtiidi suhtes antagonistlikku toimet.

## Virooloogilise ravivastuse kadumine

Virooloogilise ravivastuse kadumine võib maraviroki puhul toimuda kahel teel: olemasoleva viiruse esilekerkimine, mis saab kasutada CXCR4 sisenemise koretseptorina (CXCR4-kasutavad viirused) või viiruse selekteerumine, mis jätkab ravimiga seonduvat CCR5 (CCR5ga seonduvad viirused) kasutamist.

## *In vitro*

Pärast kahe CCR5-troopse viirusega (0 laboratoorset tüve, 2 kliinilist isolaati) läbi viidud katseseeriaid *in vitro* on valitud maraviroki suhtes vähenenud tundlikkusega HIV-1 alatüübid. Maravirok-resistentsed viirused seonduvad siiski CCR5ga ja CCR5ga seonduv viirus ei transformeerunud CXCR4 kasutavaks viiruseks.

## *Fenotüübiline resistentsus*

Analüüside käigus, kus kasutati maraviroki lahjenduste seeriat, iseloomustati maravirok-resistentsete viiruste kontsentratsiooni-karakteristikkaari fenotüübist lähtudes ja kasutades kõveraaid, mille puhul 100% inhibeerumist ei saavutatud (maksimaalne inhibeerimise protsent [MPI] <100%). Traditsiooniline IC<sub>50</sub>/IC<sub>90</sub> suhte muutus ei olnud sobiv parameeter fenotüübilise resistentsuse mõõtmiseks, sest need väärtused olid mõnikord muutumatud hoolimata oluliselt vähenenud tundlikkusest.

## *Genotüübiline resistentsus*

Leiti, et mutatsioonid kuhjuvad gp120 ümbrik-glükoproteiinis (viiruse valk, mis seondub CCR5 koretseptoriga). Nende mutatsioonide paiknemine ei olnud erinevates isolaatides samasugune. Seetõttu ei ole nende mutatsioonide olulisus maraviroki tundlikkuse jaoks teistes viirustes teada.

## *Ristuv resistentsus *in vitro**

Rakukultuuris olid maravirokile tundlikud HIV-1 kliinilised isolaadid, mis olid resistentsed nii NRTIde, NNRTIde, PIdi kui ka enfuvirtiidi suhtes. *In vitro* tekkinud maravirok-resistentsed viirused olid tundlikud fusiooni inhibiitori enfuvirtiidi ja PI sakvinaaviiri suhtes.

## In vivo

### *Varem ravitud täiskasvanud patsiendid*

Kesksetes uuringutes (MOTIVATE 1 ja MOTIVATE 2) esines 7,6% patsientidest tropismi muutus CCR5lt CXCR4le või duaalne/segatüüpi tropism sõeluuringu ja uuringu alguse vahel (4...6-nädalane periood).

### Ravi ebaõnnestumine CXCR4-kasutavate viiruste tõttu

CXCR4-kasutavad viirused tuvastati maravirok-ravi ebaõnnestumise puhul umbes 60% patsientidest võrreldes 6% patsientidega platseebo + OBT ravirühmas, kellel ravi ebaõnnestus. Selleks, et uurida raviaegsete CXCR4-kasutavate viiruste võimalikku päritolu, teostati 20 väljavalitud patsiendil (16 patsienti maraviroki rühmast ja 4 patsienti platseebo + OBT ravirühmast), kellel ravi ebaõnnestumisel tuvastati CXCR4-kasutavad viirused, viirustele üksikasjalik klonaalne analüüs. See analüüs näitas, et CXCR4-kasutavad viirused pärinesid pigem juba enne olemas olnud CXCR4-kasutavatest viirustest, mida ei avastatud enne ravi, kui algtasemel esinenud CCR5ga seonduvate viiruste mutatsioonidest. Tropismi analüüs pärast maravirok-ravi ebaõnnestumist CXCR4-kasutavate viiruste tõttu patsientidel, kellel algselt oli tegemist CCR5 viirusega näitas, et 33 patsiendil kokku 36 patsiendist pöördus viirusepopulatsioon enam kui 35 päeva möödudes tagasi CCR5ga seonduvate viiruste juurde.

Ravi ebaõnnestumise ajal näis CXCR4-kasutatavate viiruste puhul kättesaadavate andmete põhjal resistentsuse profiil teiste retroviirusvastaste ravimite suhtes olevat samasugune kui CCR5ga seonduval viirusepopulatsioonil algtasemel. Siiski tuleb raviskeemi valimisel eeldada, et viirustel, mis on osaks varem tuvastamata CXCR4-kasutatava populatsioonist (st väike viirusepopulatsioon), on samasugune resistentsuse profiil kui CCR5ga seonduval populatsioonil.

### Ravi ebaõnnestumine CCR5ga seonduvate viiruste tõttu

#### *Fenotüübiline resistentsus*

CCR5ga seonduva viirusega patsientide puhul esines maravirok-ravi ebaõnnestumisel 22 patsiendil 58-st viirus, millel oli vähenenud tundlikkus maraviroki suhtes. Ülejäänud 36 patsiendil ei täheldatud viiruse tundlikkuse vähenemist, määratuna eksperimentaalsete viroloogiliste analüüsidesega valitud patsientide rühmal. Viimases rühmas oli markereid, mis viitasid ravijuhiste halvale järgimisele (väike ja varieeruv ravimisisaldus plasmas ja kõrge arvutatud OBT residuaalse tundlikkuse skoor). Ainult CCR5-troopse viirusega patsientidel, kes ei ole ravile reageerinud, võib maravirok olla endiselt aktiivne juhul, kui MPI väärtus on  $\geq 95\%$  (PhenoSense Entry analüüs). *In vivo* residuaalne aktiivsus viiruste suhtes, mille MPI väärtus on  $< 95\%$ , ei ole teada.

#### *Genotüübiline resistentsus*

Suhteliselt väike arv maravirokit sisaldavat ravi saavaid isikuid on ebaõnnestunud fenotüübilise resistentsuse tõttu (st võimet kasutada ravimiga seonduv CCR5 MPI väärtusega  $< 95\%$ ). Tänapäevani ei ole signatuurmutatsioone tuvastatud. Seni tuvastatud gp120 aminohappe asendused on kontekstist sõltuvad ja loomupäraselt prognoosimatu toimega maraviroki tundlikkuse suhtes.

### *Varem ravitud lapsed*

48. nädala analüüsis (N=103) tuvastati viroloogilise ravivastuse kadumise ajal 5 patsiendil 23-st (22%) CCR5ga mitteseonduv viirus. Ühel täiendaval uuritava tuvastati viroloogilise ravivastuse kadumise ajal CCR5ga seonduv viirus vähenenud tundlikkusega maraviroki suhtes, kuigi see ei püsinud ravi lõpuni. Uuritavate puhul, kellel ilmnes viroloogiline ravivastuse kadumine, täheldati üldjuhul nii maraviroki kui retroviirusvastase foonravi osas halba ravijärgimust. Üldiselt olid selles varem ravi

saanud laste populatsioonis täheldatud resistentsusmehhanismid maraviroki suhtes sarnased täiskasvanute populatsioonides täheldatuga.

### Kliinilised tulemused

#### Uuringud eelnevalt ravi saanud täiskasvanud patsientidel, kes olid nakatunud CCR5-troopse viirusega

Maraviroki kliinilist mõju (kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega) vereplasma HIV RNA tasemetele ja CD4+ rakkude arvule uuriti kahes keskses randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises uuringus (MOTIVATE 1 ja MOTIVATE 2, n=1076) patsientidel, kes olid nakatunud CCR5ga seonduva HIV-1-ga, mis määrati Monogram Trofile testi abil.

Patsiendid, kes sobisid nendesse uuringutesse, puutusid eelnevalt kokku vähemalt kolme antiretroviraalse ravimiklassiga [ $\geq 1$  NRTI,  $\geq 1$  NNRTI,  $\geq 2$  PI ja/või enfuvirtiidiga] või kellel dokumenteeriti resistentsus igast klassist vähemalt ühe ravimi suhtes. Patsiendid randomiseeriti suhtes 2:2:1 saama maravirokit 300 mg (annuse samasus) üks kord ööpäevas, kaks korda ööpäevas või platseebo + OBT kombinatsioonina optimeeritud baasraviga, mis koosnes kolmest kuni kuuest retroviirusvastasest ravimist (välja arvatud väikeses annuses ritonaviir). OBT valiti isiku varasema ravianamneesi ja esialgse genotüübilise ja fenotüübilise viirusresistentsuse mõõtmiste alusel.

**Tabel 5: Patsientide demograafilised ja baaskarakteristikud (kombineeritud uuringud MOTIVATE 1 ja MOTIVATE 2)**

<b>Demograafilised ja baaskarakteristikud</b>	<b>Maravirok 300 mg kaks korda ööpäevas + OBT  N=426</b>	<b>Platseebo + OBT  N=209</b>
Vanus (aastates) (Vanusevahemik, aastates)	46,3 21...73	45,7 29...72
Meessugu	89,7%	88,5%
Rass (Valge/must/muu)	85,2%/12%/2,8%	85,2%/12,4%/2,4%
Keskmine HIV-1 RNA-sisaldus (log <sub>10</sub> koopiat/ml)	4,85	4,86
CD4+ rakkude lähteartvu mediaan (rakke/mm <sup>3</sup> ) (vahemik, rakke/mm <sup>3</sup> )	166,8 (2,0...820,0)	171,3 (1,0...675,0)
Viiruskoormus skriinimise ajal $\geq 100\ 000$ koopiat/ml	179 (42,0%)	84 (40,2%)
CD4+ rakkude lähteartv $\leq 200$ rakku/mm <sup>3</sup>	250 (58,7%)	118 (56,5%)
Patsientide arv (protsent) GSS skooriga <sup>1</sup> :		
0	102 (23,9%)	51 (24,4%)
1	138 (32,4%)	53 (25,4%)
2	80 (18,8%)	41 (19,6%)
$\geq 3$	104 (24,4%)	59 (28,2%)

<sup>1</sup> Põhineb GeneSeq-i resistentsuse analüüsil.

Kesksetes kliinilistes uuringutes osales peale heledanahaliste patsientide teistest etnilistest gruppidest piiratud arvul patsiente, seetõttu on nende patsientide populatsioonide kohta kättesaadavaid andmeid väga vähe.

Keskmine CD4+ rakkude arvu suurenemine võrreldes baasväärtusega patsientidel, kelle ravi ebaõnnestus seonduvuse muutumise tõttu seonduvuseks mõlema retseptori või CXCR4ga, oli suurem maraviroki 300 mg kaks korda ööpäevas + OBT (+56 rakku/mm<sup>3</sup>) rühmas, kui patsientidel, kelle ravi ebaõnnestus platseebo + OBT-ga (+13,8 rakku/mm<sup>3</sup>) sõltumata seonduvusest.

**Tabel 6: Efektiivsuse tulemused 48. nädalal (uuringute MOTIVATE 1 ja MOTIVATE 2 koondanalüüs)**

Tulemused	Maravirok 300 mg kaks korda ööpäevas + OBT N=426	Platseebo + OBT N=209	Erinevus <sup>1</sup> (usaldusintervall <sup>2</sup> )
HIV-1 RNA Keskmine muutus algväärtusest (log koopiat/ml)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327, -0,783)
Patsientide protsent HIV-1 RNAGA <400 koopiat/ml	56,1%	22,5%	Riskisuhe: 4,76 (3,24, 7,00)
Patsientide protsent HIV-1 RNAGA <50 koopiat/ml	45,5%	16,7%	Riskisuhe: 4,49 (2,96, 6,83)
CD4+ rakkude arv Keskmine muutus algväärtusest (rakke/μl)	122,78	59,17	63,13 (44,28, 81,99) <sup>2</sup>

<sup>1</sup> p-väärtus < 0,0001

<sup>2</sup> Kõigi tõhusust näitavate tulemusnäitajate puhul oli usaldusintervalliks 95%, v.a HIV-1 RNA sisalduse muutuse puhul (võrreldes algväärtusega), siis oli usaldusintervalliks 97,5%.

MOTIVATE uuringute retrospektiivse analüüsi põhjal, kus kasutati tropismi testimiseks tundlikumat analüüsi (Trofile ES), oli ravieelselt määratud ainult CCR5-troopse viirusega patsientide seas ravivastuse määr (<50 koopiat/ml 48. nädalal) maraviroki + OBT ravirühmas (n=328) 48,2% ja platseebo + OBT ravirühmas (n=178) 16,3%.

Maravirok 300 mg kaks korda ööpäevas + OBT ületas platseebo + OBT-d kõigis analüüsitud patsientide alarühmades (vt tabel 7). Patsientidel, kellel CD4+-rakkude algväärtus oli väga väike (st <50 rakku/μl), saavutati vähem soodsad ravitulemused. Sellel alarühmal oli halbade prognostiliste markerite, st laiaulatuslik resistentsus ja suur viiruse koormus algtasemel, tase kõrgem. Siiski oli ravi maravirokiga ikkagi märgatavalt edukam kui platseebo + OBTga (vt tabel 7).

**Tabel 7: Patsientide, kelle saavutati HIV-1 RNA sisalduseks <50 koopiat/ml, osakaal erinevates alagruppides 48. nädalal (koondanalüüs uuringutest MOTIVATE 1 ja MOTIVATE 2)**

Alagrupid	HIV-1 RNA <50 koopiat/ml	
	Maravirok 300 mg kaks korda ööpäevas + OBT N=426	Platseebo + OBT N=209
HIV-1 RNA sisaldus skriiningul (koopiat/ml):		
<100 000	58,4%	26,0%
≥100 000	34,7%	9,5%
CD4+ rakkude algväärtus (rakku/μl):		
<50	16,5%	2,6%
50...100	36,4%	12,0%
101...200	56,7%	21,8%
201...350	57,8%	21,0%
≥350	72,9%	38,5%

Toimivate ARV-ravimite hulk OBT <sup>1</sup> puhul:		
0	32,7%	2,0%
1	44,5%	7,4%
2	58,2%	31,7%
≥3	62%	38,6%

<sup>1</sup>Põhineb GSSi skooril

Uuringud eelnevalt ravi saanud täiskasvanud patsientidel, kes olid nakatunud mitte-CCR5-troopse viirusega

A4001029 näol oli tegu ettevalmistava uuringuga, mis viidi läbi patsientidel, kelle HIV-1 infektsioon seondus kahe retseptoriga või oli segatüüpi või seondus CXCR4ga, ja oli samasuguse ülesehitusega kui uuringud MOTIVATE 1 ja MOTIVATE 2. Maraviroki kasutamine ei olnud nendel patsientidel seotud HIV-1 RNA olulise langusega võrreldes platseeboga ning ebasoodsat toimet CD4+ rakkude arvule ei täheldatud.

Uuringud varem ravimata täiskasvanud patsientidel, kes olid nakatunud CCR5-troopse viirusega

Randomiseeritud topeltpime uuring (MERIT) hindas maravirokit võrreldes efavirensiga, mõlemad kombineeritud zidovudiini/lamivudiiniga (n=721, 1:1). Pärast 48-nädalast ravi ei saavutanud maravirok ei paremust ega halvemust võrreldes efavirensiga HIV-1 RNA <50 koopiat/ml tulemusnäitaja osas (vastavalt 65,3 vs 69,3 %, alumine usalduspiir –11,9%). Rohkem maravirokiga ravitud patsiente katkestas ravi tõhususe puudumise tõttu (43 vs 15) ja ravitõhususe puudumisega patsientide hulgas oli NRTI resistentsuse (peamiselt lamivudiin) omandanud patsientide proportsioon suurem maraviroki rühmas. Vähem patsiente lõpetas maraviroki kasutamise kõrvaltoimete tõttu (15 vs 49).

Uuringud kaasneva B- ja/või C-hepatiidi viiruse infektsiooniga täiskasvanud patsientidel

Mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus hinnati koos teiste retroviirusvastaste ravimitega manustatud maraviroki ohutust maksale CCR5-troopse HIV-1 infektsiooniga isikutel, kellel oli HIV RNA tase <50 koopiat/ml ning esines kaasnev C- ja/või B-hepatiidi viiruse infektsioon. 70 uuringualust (Child-Pugh klass A, n=64; Child-Pugh klass B, n=6) randomiseeriti maraviroki rühma ja 67 uuringualust (Child-Pugh klass A, n=59; Child-Pugh klass B, n=8) platseeborühma.

Esmase eesmärgina hinnati 3. ja 4. raskusastme ALAT-i kõrvalekallete (>5x üle normivahemiku ülempiiri (ULN), kui uuringueelsed ALAT väärtused olid ≤ ULN; või >3,5x kõrgemad väärtused võrreldes uuringueelsega, kui uuringueelsed ALAT väärtused olid > ULN) esinemissagedust 48. nädalal. Üks uuritav kummaski ravirühmas saavutas 48. nädalaks (8. nädalal platseeborühmas ja 36. nädalal maraviroki rühmas) esmase tulemusnäitaja.

Uuringud varem ravi saanud lastel, kes olid nakatunud CCR5-troopse viirusega

Uuring A4001031 on avatud mitmekeskuseline uuring CCR5ga seonduva HIV-1-ga (määratuna suurendatud tundlikkusega Trofile testi abil) nakatunud lastel (vanuses 2 aastat kuni alla 18 aastat). Uuritavatel pidi skriiningu ajal olema HIV-1 RNA tase üle 1000 koopia/ml.

Kõik uuringus osalejad (n = 103) said maravirokit kaks korda ööpäevas ja OBT-d. Maraviroki annustamine põhines kehapindalal ja annuseid kohandati selle alusel, kas uuringus osaleja sai tugevaid CYP3A inhibiitoreid ja/või indutseerijaid.

Eduka tropismi analüüsiga lastel tuvastati duaalse segatüüpi/CXCR4 tropismiga viirus ligikaudu 40% skriiningu proovides (8/27, 30% 2...6-aastastel, 31/81, 38% 6...12-aastastel ja 41/90, 46% 12...18-aastastel), mis rõhutab tropismi analüüsi tähtsust ka lastel.

Uuringus osalejatest 52% olid naissoost ja 69% mustanahalised keskmise vanusega 10 aastat (vahemik: 2 aastat kuni 17 aastat). Ravielselt oli keskmine plasma HIV-1 RNA 4,3 log<sub>10</sub> koopiat/ml (vahemik 2,4...6,2 log<sub>10</sub> koopiat/ml), keskmine CD4+ rakkude arv oli 551 rakku/mm<sup>3</sup> (vahemik 1...1654 rakku/mm<sup>3</sup>) ja keskmine CD4+ % oli 21% (vahemik 0...42%).

48. nädala analüüsi põhjal, kus andmete puudumine, ravivahetus või ravi lõpetamine võrdsustati ravi ebaõnnestumisega, saavutas 48% maraviroki ja OBT-ga ravitud uuritavatest plasma HIV-1 RNA taseme alla 48 koopiat/ml ja 65% plasma HIV-1 RNA taseme alla 400 koopiat/ml. Keskmine CD4+ rakkude arvu (protsentuaalne) suurenemine ravi algusest 48. nädalani oli 247 rakku/mm<sup>3</sup> (5%).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Maraviroki imendumine on erinev mitmete maksimumidega. Tervetel vabatahtlikel saabus maraviroki maksimaalse plasmakontsentratsiooni meridiaan 2 tundi (ulatus 0,5...4 tundi) pärast 300 mg müügiloleva tableti ühekordset suukaudset manustamist. Soovitatavate annuste kasutamisel ei ole suukaudselt manustatud maraviroki farmakokineetika annusest sõltuv. 100 mg annuse puhul on absoluutne biosaadavus 23% ja 300 mg annuse puhul eeldatavalt 33%. Maravirok on väljavoolu transportija *P*-glükoproteiini substraat.

Tervetel täiskasvanud vabatahtlikel vähendas 300 mg tableti samaaegne manustamine koos suure rasvasisaldusega hommikusöögiga maraviroki  $C_{max}$ -i ja AUCd 33% võrra ning 75 mg suukaudse lahuse samaaegne manustamine koos suure rasvasisaldusega hommikusöögiga vähendas maraviroki AUCd 73% võrra. Tablettidega läbi viidud uuringud näitasid suuremate annuste puhul toidu väiksemat mõju.

Täiskasvanute uuringutes (kus kasutati tablette) või laste uuringus (kus kasutati nii tablette kui suukaudset lahust) toiduga seotud piiranguid ei olnud. Tulemused ei näidanud efektiivsuse või ohutuse muutusi seoses ravimi manustamisega täis või tühja kõhuga. Seetõttu võivad täiskasvanud, noorukid ja lapsed alates 2 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 10 kg võtta söögiaegadest sõltumatult maraviroki tablette ja suukaudset lahust soovitatavates annustes (vt lõik 4.2).

### Jaotumine

Maravirok seondub inimese plasmavalkudega (ligikaudu 76% ulatuses) ja omab vähest afiinsust albumiini ja alfa-1-happe glükoproteiini suhtes. Maraviroki jaotusruumala on umbes 194 l.

### Biotransformatsioon

Inimestel läbi viidud uuringud ja *in vitro* uuringud inimese maksa mikrosoomidel ja insenergeneetiliselt toodetud ensüümidel näitasid, et maravirok metaboliseerub peamiselt tsütokroom P450 ensüümisüsteemi kaudu ning selle tagajärjel tekivad metaboliidid, millel HIV-1 suhtes toimet ei ole. *In vitro* uuringud viitavad sellele, et peamiselt vastutab maraviroki metaboliseerumise eest ensüüm CYP3A4. *In vitro* uuringutest nähtub ka, et polümorfsed ensüümid CYP2C9, CYP2D6 ja CYP2C19 ei mõjuta oluliselt maraviroki metaboliseerumist.

Pärast 300 mg ravimi manustamist suu kaudu on peamine vereringes leiduv komponent maravirok (ligikaudu 42% radioaktiivse märgisega ravimist). Inimestel on kõige olulisem vereringes leiduv metaboliit sekundaarne amiin (ligikaudu 22% radioaktiivsusest), mis tekib *N*-dealküülimise tagajärjel. Sellel polaarsel metaboliidil ei ole märkimisväärset farmakoloogilist aktiivsust. Teised metaboliidid tekivad monooksüdatsiooni tulemusel ja moodustavad plasmas leiduvast radioaktiivsusest ainult väikese osa.

## Eritumine

Massi tasakaalu ja eritumise uuring viidi läbi, kasutades ühekordset 300 mg <sup>14</sup>C-märgistatud maraviroki annust. 168 tunni jooksul pärast manustamist leiti ligikaudu 20% radioaktiivse märgisega ravimist uriinist ja 76% väljaheitest. Peamine uriinis (keskmiselt 8% manustatud annusest) ja väljaheites (keskmiselt 25% manustatud annusest) leiduv komponent oli maravirok. Ülejäänud ravim eritati metaboliitidena. Pärast intravenoosset manustamist (30 mg) oli maraviroki poolväärtusaeg 13,2 tundi, 22% annusest eritus muutumatult uriiniga ja kogu kliirensi ning renaalse kliirensi väärtused olid vastavalt 44,0 l/h ja 10,17 l/h.

## Patsientide erirühmad

### *Lapsed*

Maraviroki intensiivset farmakokineetikat hinnati 50-l varem ravi saanud CCR5ga seonduva HIV-1 infektsiooniga lapsel vanuses 2...18 aastat (kehakaal 10,0...57,6 kg) kliinilise uuringu A4001031 annuse leidmise perioodis. Intensiivse farmakokineetilise hindamise päevadel manustati annused koos toiduga ja neid optimeeriti, et saavutada annustamisintervalli keskmine kontsentratsioon ( $C_{keskm}$ ) üle 100 ng/ml; muidu manustati maraviroki koos toiduga või ilma. Maraviroki algannus leiti täiskasvanu annuste põhjal, kohandades kehapindala (BSA) 1,73 m<sup>2</sup> laste ja noorukite BSA-l (m<sup>2</sup>) põhinevate vahemikega. Lisaks põhines annus sellel, kas uuritavad said optimeeritud foonravi osana tugevaid CYP3A inhibiitoreid (38/50), tugevaid CYP3A indutseerijaid (2/50) või teisi samaaegselt kasutatavaid ravimeid, mis ei ole tugevad CYP3A inhibiitorid ega tugevad CYP3A indutseerijaid (10/50). Farmakokineetikat hinnati pisteliselt kõigil uuritavatel, sealhulgas veel 47 uuritaval, kes said tugevaid CYP3A inhibiitoreid ja ei osalenud annuse leidmise perioodis. Tugevate CYP3A inhibiitorite ja/või indutseerijate mõju maraviroki farmakokineetilistele näitajatele lastel oli sarnane täiskasvanutel täheldatuga.

BSA-l (m<sup>2</sup>) põhinevad vahemikud on muudetud kehakaalul (kg) põhinevateks vahemikeks, et lihtsustada annustamist ja vähendada annustamisvigu (vt lõik 4.2). Kehakaalul (kg) põhinevate annuste kasutamisel varem ravi saanud HIV-1 infektsiooniga lastel saavutatakse sarnased maraviroki ekspositsiooni väärtused nagu varem ravi saanud täiskasvanutel, kes saavad ravi soovitatavate annustega koos samaaegselt kasutatavate ravimitega. Alla 2-aastastel lastel ei ole maraviroki farmakokineetikat uuritud (vt lõik 4.2).

### *Eakad*

1/2a ja 3. faasi uuringute (vanus 16...65 aastat) populatsioonianalüüs on läbi viidud ja mingit vanuse mõju pole täheldatud (vt lõik 4.2).

### *Neerukahjustus*

Uuringus võrreldi maraviroki ühekordse 300 mg annuse farmakokineetikat raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens <30 ml/min, n=6) ja terminaalstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidel (ESRD) tervete vabatahtlikega (n=6). Maraviroki kontsentratsioonikõvera aluse pindala ( $AUC_{inf}$ ) geomeetriselised keskmised (CV%) olid järgmised: terved vabatahtlikud (normaalne neerufunktsioon) 1348,4 ng·h/ml (61%), raske neerukahjustusega patsiendid 4367,7 ng·h/ml (52%), terminaalstaadiumis neerupuudulikkusega patsiendid (manustamisel pärast dialüüsi) 2677,4 ng h/ml (40%) ja terminaalstaadiumis neerupuudulikkusega patsiendid (manustamisel enne dialüüsi) 2805,5 ng h/ml (45%). Maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) (CV%) oli 335,6 ng/ml (87%) tervetel vabatahtlikel (normaalne neerufunktsioon), 801,2 ng/ml (56%) raske neerukahjustusega patsientidel, 576,7 ng/ml (51%) terminaalstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidel (manustamisel pärast dialüüsi) ja 478,5 ng/ml (38%) terminaalstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidel (manustamisel enne dialüüsi). Terminaalstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidel oli dialüüsil vaid minimaalne mõju ravimi ekspositsioonile. Ravimi ekspositsioon tõsise neerupuudulikkusega patsientidel ja terminaalstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidel oli samas suurusjärgus kui maraviroki 300 mg



annuse ühekordsel manustamisel normaalse neerufunktsiooniga tervetele vabatahtlikele. Seetõttu ei ole neerukahjustusega patsientidel, kes saavad maravirokit ilma tugeva CYP3A4 inhibiitorita, vaja CELSENTRI annust kohandada (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5).

Lisaks sellele võrreldi uuringus maraviroki mitmekordse annustamise farmakokineetikat kasutamisel koos sakvinaviiri/ritonaviiri kombinatsiooniga (1000 mg/100 mg kaks korda ööpäevas; tugev CYP3A4 inhibiitor) 7 päeva vältel kerge neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens  $>50... \leq 80$  ml/min,  $n=6$ ) ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens  $\geq 30... \leq 50$  ml/min,  $n=6$ ) tervete vabatahtlikega ( $n=6$ ). Uuritavatele manustati erineva sagedusega maraviroki 150 mg annuseid (terved vabatahtlikud – iga 12 tunni järel; kerge neerukahjustus – iga 24 tunni järel; mõõdukas neerukahjustus – iga 48 tunni järel). Maraviroki keskmine plasmakontsentratsioon ( $C_{avg}$ ) 24 tunni vältel oli normaalse neerufunktsiooniga, kerge neerukahjustusega ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel vastavalt 445,1 ng/ml, 338,3 ng/ml ja 223,7 ng/ml. Maraviroki  $C_{avg}$  24...48 tundi pärast manustamist oli mõõduka neerukahjustusega patsientidel väike ( $C_{avg}$ : 32,8 ng/ml). Seetõttu võib pikema kui 24-tunnise annustamisintervalli korral neerukahjustusega patsientidel ravimi ekspositsioon ajavahemikus 24...48 tundi pärast manustamist olla ebapiisav.

Neerukahjustusega patsientidel, kes saavad samal ajal tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid, tuleb maraviroki annust kohandada (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5).

### *Maksakahjustus*

Maravirok metaboliseerub ja elimineerub peamiselt maksas. Ühes uuringus võrreldi maraviroki 300 mg üksikannuse farmakokineetikat kerge (Child-Pugh klass A,  $n=8$ ) ja mõõduka (Child-Pugh klass B,  $n=8$ ) maksakahjustuse korral võrreldes tervete isikutega ( $n=8$ ). Geomeetrilised  $C_{max}$  ja  $AUC_{last}$  keskmised suhted olid vastavalt 11% ja 25% suuremad kerge maksakahjustusega ja 32% ja 46% suuremad mõõduka maksakahjustusega patsientidel võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega. Toimet mõõduka maksakahjustuse puhul võidakse alahinnata piiratud andmete tõttu patsientide kohta, kellel on vähenenud metabolismivõime, sest nendel on renaalne kliirens suurem. Neid tulemusi tuleb tõlgendada ettevaatusega. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole maraviroki farmakokineetikat uuritud (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### Rass

Olulist erinevust euroopiidsete, aasia ja negroidsete patsientide vahel ei ole täheldatud. Farmakokineetikat ei ole teistel rassidel hinnatud.

### Sugu

Olulisi erinevusi farmakokineetikas ei ole täheldatud.

### Farmakogenoomika

Maraviroki farmakokineetika sõltub CYP3A5 aktiivsusest ja ekspresiooni tasemest, mida võib moduleerida geneetiline variatsioon. Isikutel, kellel on funktsionaalne CYP3A5 (CYP3A5\*1 alleel), on maraviroki ekspositsioon vähenenud võrreldes puuduliku CYP3A5 aktiivsusega (nt CYP3A5\*3, CYP3A5\*6 ja CYP3A5\*7) isikutega. CYP3A5 alleelide sagedus sõltub etnilisest kuuluvusest: enamuse valge rassi esindajatest (~90%) on CYP3A5 substraatide aeglased metaboliseerijad (st ilma funktsionaalsete CYP3A5 alleelide koopiata isikud), samal ajal kui ligikaudu 40% afroameerika päritolu ja 70% Sahara-tagustest aafriklastest on kiired metaboliseerijad (st isikud, kellel on funktsionaalsete CYP3A5 alleelide kaks koopiat).

Tervete isikutega läbi viidud I faasi uuringus oli maraviroki kiire metabolismi tagava CYP3A5 genotüübiga mustanahalistel (2 CYP3A5\*1 alleeli;  $n=12$ ) maraviroki manustamisel annuses 300 mg kaks korda ööpäevas AUC vastavalt 37% ja 26% madalam kui maraviroki aeglase metabolismi tagava CYP3A5 genotüübiga (puuduv CYP3A5\*1 alleel) mustanahalistel ( $n=11$ ) ja valge rassi esindajatel

(n=12). Maraviroki ekspositsiooni erinevus CYP3A5 kiirete ja aeglaste metaboliseerijate vahel vähenes, kui maravirokit manustati koos tugeva CYP3A inhibiitoriga: kiiretel CYP3A5 metaboliseerijatel (n=12) oli 17% madalam maraviroki AUC kui aeglastel CYP3A5 metaboliseerijatel (n=11), kui maravirokit manustati annuses 150 mg üks kord ööpäevas koos darunaviiri/kobitsistaadiga (800/150 mg).

Kõik I faasi uuringus osalenud isikud saavutasid  $C_{keskm}$  kontsentratsioonid, mis on seotud peaaegu maksimaalse viroloogilise efektiivsusega maraviroki (75 ng/ml) III faasi uuringus varem ravimata täiskasvanud patsientidel (MERIT). Seega, hoolimata CYP3A5 genotüübi levimuse erinevustest rasside vahel, ei loeta CYP3A5 genotüübi toimet maraviroki ekspositsioonile kliiniliselt oluliseks ning maraviroki annust ei ole vaja muuta CYP3A5 genotüübi, rassi või etnilise kuuluvuse alusel.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Primaarne farmakoloogiline toime (CCR5 retseptori afiinsus) esines ahvidel (100% retseptori hõivatusest) ja piiratud määral hiirtel, rottidel, küülikutel ning koertel. Hiirtel ja inimestel, kellel puuduvad CCR5 retseptorid geneetiliselt, ei ole teatatud olulistest kõrvalmõjudest.

*In vitro* ja *in vivo* uuringud näitasid, et maravirokil on võime pikendada QTc intervalli supratherapeutilistes annustes ilma arütmia tekitamata.

Korduvtoksilisuse uuringud rottil identifitseerisid maksa kui peamise mürgisuse sihtorgani (suurenes transaminaaside aktiivsus, sapijuha hüperplaasia ja nekroos).

Maraviroki kartsinogeenset potentsiaali hinnati 6 kuud kestvas uuringus transgeensete hiirtega ja 24-kuulises uuringus rottidega. Hiirtel ei teatatud mingit tüüpi kasvajate esinemissageduse statistiliselt olulisest suurenemisest süsteemse ekspositsiooni korral, mis ületas ekspositsiooni inimesel 7...39 korda (seostumata AUC 0...24 tunni mõõtmised) annuse puhul 300 mg kaks korda ööpäevas. Rottidel põhjustas maraviroki manustamine süsteemse ekspositsiooni korral, mis ületas 21 korda inimestel eeldatavat ekspositsiooni, kilpnäärme adenoomi, mida seostati adaptiivsete muutustega maksas. Seda peeti inimestel ebaoluliseks. Peale selle esines uuringus rottidel süsteemse ekspositsiooni korral, mis ületas vähemalt 15 korda inimestel eeldatavat süsteemset ekspositsiooni, pahaloomulist sapijuhakasvajad (*cholangiocarcinoma*) (2 isasel 60-st annusega 900 mg/kg) ja healoomulist sapijuhakasvajad (*cholangioma*) (1 emasel 60-st annusega 500 mg/kg).

*In vitro* ja *in vivo* katseseeriates (sh bakteriaalse pöördmutatsiooni testis ja inimese lümfotsüütide ning hiire luuüdi mikrotoomade kromosoomaberratsiooni uuringutes) ei avaldanud maravirok mutageenset ega genotoksilist toimet.

Maraviroki manustamine annustes kuni 1000 mg/kg ei mõjutanud emaste/isaste rottide viljakust ega isaste seemnerakke. Selliste annuste puhul oli ravimi kontsentratsioon 39 korda suurem kui eeldatav AUC tavatingimustes kliinilise maksimumannuse (300 mg kaks korda ööpäevas) manustamisel.

Rottidel ja küülikutel läbi viidud embrüo/loote arengu katsetes kasutati ravimit annustes, mille puhul oli ravimi kontsentratsioon 39 ja 34 korda suurem kui eeldatav AUC tavatingimustes kliinilise maksimumannuse (300 mg kaks korda ööpäevas) manustamisel. Küülikutel esines väliseid väärarendeid 7 lootel emasloomale toksiliste annuste korral ja keskmise annuse korral 75 mg/kg 1 lootel.

Rottidega tehtud pre- ja postnataalse arengu katsetes kasutati ravimit annustes, mille puhul oli ravimi kontsentratsioon 27 korda suurem kui eeldatav AUC tavatingimustes kliinilise maksimumannuse (300 mg kaks korda ööpäevas) manustamisel. Esines motoorse aktiivsuse kerge suurenemine nii noortel kui ka täiskasvanud isastel rottidel, kes said ravimit suurtes annustes. Emastel loomadest kõrvaltoimeid ei täheldatud. Maraviroki manustamisel emasloomadele ei muutunud teised järglaste arengut iseloomustavad parameetrid, sh viljakus ja reproduktiivne võimekus.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Sidrunhape (veevaba)  
Naatriumsitraatdihüdraat  
Sukraloos  
Naatriumbensoaat (E211)  
Maasika maitseaine  
Puhastatud vesi

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

4 aastat.

Pärast esmakordset avamist: 60 päeva

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C. 60 päeva pärast pudeli esmakordset avamist tuleb lahus minema visata. Suukaudse lahuse äraviskamise kuupäev tuleb märkida selleks ettenähtud kohta karbil. Kuupäev tuleb kirjutada kohe pärast pudeli esmakordset avamist.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, millel lastekindel kork ja mis sisaldab 230 ml maraviroki 20 mg/ml lahust. Pakendisse kuulub ka termoplastilisest elastomeerist pudeli adapter ja 10 ml suukaudne aplikaator, mis koosneb polüpropüleenisilindrist (graduateeritud milliliitrite kaupa) ja polüetüleenkolvist.

Suukaudne aplikaator on ette nähtud suukaudse lahuse määratud annuse täpseks mõõtmiseks.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

EU/1/07/418/013

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. september 2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. juuli 2012

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

*Tabletid*

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Saksamaa

*Suukaudne lahus*

Pfizer Service Company  
Hoge Wei 10  
B 1930 Zaventem  
Belgia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**



**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

Maraviroki 25 mg õhukese polümeerikattega tablette sisaldava pudeli karp

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CELSENTRI 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
maravirok

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg maravirokit.

**3. ABIAINED**

Sisaldab sojaletsitiini: lisainformatsiooni saamiseks lugege infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

120 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP {KK-AAAA}

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/418/011

**13. PARTII NUMBER**

Lot {number}

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

celsentri 25 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

Pudeli etikett – 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CESENTRI 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
maravirok

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg maravirokit.

**3. ABIAINED**

Sisaldab sojaletsitiini: lisainformatsiooni saamiseks lugege infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

120 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP {KK-AAAA}

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/418/011

**13. PARTII NUMBER**

Lot {number}

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

Maraviroki 75 mg õhukese polümeerikattega tablette sisaldava pudeli karp

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CELSENTRI 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
maravirok

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg maravirokit.

**3. ABIAINED**

Sisaldab sojaletsitiini: lisainformatsiooni saamiseks lugege infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

120 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP {KK-AAAA}

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/418/012

**13. PARTII NUMBER**

Lot {number}

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

celsentri 75 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

Pudeli etikett – 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CELSENTRI 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
maravirok

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg maravirokit.

**3. ABIAINED**

Sisaldab sojaletsitiini: **lisainformatsiooni saamiseks lugege infolehte.**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

120 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP {KK-AAAA}

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/418/012

**13. PARTII NUMBER**

Lot {number}

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**



**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

Maraviroki 150 mg õhukese polümeerikattega tablette sisaldava pudeli karp

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CELSENTRI 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
maravirok

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg maravirokit.

**3. ABIAINED**

Sisaldab sojaletsitiini: lisainformatsiooni saamiseks lugege infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

180 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP {KK-AAAA}

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/418/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot {number}

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

celsentri 150 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

Pudeli etikett – 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CELSENTRI 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
maravirok

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg maravirokit.

**3. ABIAINED**

Sisaldab sojaletsitiini: **lisainformatsiooni saamiseks lugege infolehte.**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

180 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP {KK-AAAA}

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKNUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/418/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot {number}

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

celsentri 150 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

Maraviroki 300 mg õhukese polümeerikattega tablette sisaldava pudeli karp

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CELSENTRI 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
maravirok

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg maravirokit.

**3. ABIAINED**

Sisaldab sojaletsitiini: lisainformatsiooni saamiseks lugege infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

180 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP {KK-AAAA}

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/418/006

**13. PARTII NUMBER**

Lot {number}

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

celsentri 300 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

Pudeli etikett – 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CELSENTRI 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
maravirok

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg maravirokit.

**3. ABIAINED**

Sisaldab sojaletsitiini: [lisa informatsiooni saamiseks lugege infolehte.](#)

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

180 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP {KK-AAAA}

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/418/006

**13. PARTII NUMBER**

Lot {number}

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

celsentri 300 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**



**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

Pappkarp blistritega, mis sisaldavad 150 mg õhukese polümeerikattega maraviroki tablette

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CELSENTRI 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
maravirok

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg maravirokit.

**3. ABIAINED**

Sisaldab sojaletsitiini: lisainformatsiooni saamiseks lugege infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 õhukese polümeerikattega tabletti  
60 õhukese polümeerikattega tabletti  
90 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP {KK-AAAA}

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKNUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot {number}

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

celsentri 150 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pappkarp blistritega, mis sisaldavad 300 mg õhukese polümeerikattega maraviroki tablette

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CELSENTRI 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
maravirok

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg maravirokit.

### 3. ABIAINED

Sisaldab sojaletsitiini: lisainformatsiooni saamiseks lugege infolehte.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti  
60 õhukese polümeerikattega tabletti  
90 õhukese polümeerikattega tabletti

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {KK-AAAA}

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

### 10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot {number}

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

celsentri 300 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

180 tabletti (kahte 90 õhukese polümeerikattega tabletiga pakendit) sisaldava mitmikpakendi läbipaistvast fooliumist ümbrispakendi etikett – sh *blue box* – 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CELSENTRI 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
maravirok

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg maravirokit.

### 3. ABIAINED

Sisaldab sojaletsitiini: lisainformatsiooni saamiseks lugege infolehte.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Mitmikpakend: 180 (kaks 90 tabletiga pakendit) õhukese polümeerikattega tabletti

### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {KK-AAAA}

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

### 10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/418/005

**13. PARTII NUMBER**

Lot {number}

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

celsentri 150 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

180 tabletti (kahte 90 õhukese polümeerikattega tabletiga pakendit) sisaldava mitmikpakendi läbipaistvast fooliumist ümbrispakendi etikett – sh *blue box* – 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CELSENTRI 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
maravirok

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg maravirokit.

**3. ABIAINED**

Sisaldab sojaletsitiini: lisainformatsiooni saamiseks lugege infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Mitmikpakend: 180 (kaks 90 tabletiga pakendit) õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP {KK-AAAA}

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/418/010

**13. PARTII NUMBER**

Lot {number}

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

celsentri 300 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

2 karpi blisterpakenditega, mis sisaldavad 150 mg maraviroki õhukese polümeerikattega tablette – ilma *blue box*'ita

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CELSENTRI 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
maravirok

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg maravirokit.

### 3. ABIAINED

Sisaldab sojaletsitiini: lisainformatsiooni saamiseks lugege infolehte.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

90 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi komponent, ei saa müüa eraldi.

### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKUSAEG

EXP {KK-AAAA}

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

### 10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/418/005

**13. PARTII NUMBER**

Lot {number}

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

celsentri 150 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

2 karpi blisterpakenditega, mis sisaldavad 300 mg maraviroki õhukese polümeerikattega tablette – ilma *blue box*'ita

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CELSENTRI 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
maravirok

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg maravirokit.

### 3. ABIAINED

Sisaldab sojaletsitiini: lisainformatsiooni saamiseks lugege infolehte.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

90 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi komponent, ei saa müüa eraldi.

### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKUSAEG

EXP {KK-AAAA}

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

### 10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/418/010

**13. PARTII NUMBER**

Lot {number}

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

celsentri 300 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

Blisterriba, milles on 10 x 150 mg õhukese polümeerikattega maraviroki tabletti.

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CELSENTRI 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
maravirok

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

ViiV Healthcare (logo)

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP {KK-AAAA}

**4. PARTII NUMBER**

Lot {number}

**5. MUU**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

Blisterriba, milles on 10 x 300 mg õhukese polümeerikattega maraviroki tabletti.

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CELSENTRI 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
maravirok

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

ViiV Healthcare (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP {KK-AAAA}

**4. PARTII NUMBER**

Lot {number}

**5. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Maraviroki 20 mg/ml suukaudset lahust sisaldava pudeli karp

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CELSENTRI 20 mg/ml suukaudne lahus  
maravirok

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Suukaudse lahuse 1 ml sisaldab 20 mg maravirokit.

### 3. ABIAINED

Sisaldab naatriumbensoaati (E211): lisateavet vt pakendi infolehest.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Pudeli sisu:

230 ml suukaudset lahust

Pakendisse kuulub ka suukaudne aplikaator ja pudeli adapter.

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte  
Suukaudne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {KK-AAAA}

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Lahus tuleb minema visata 60 päeva pärast pudeli esmakordset avamist.

Äraviskamise kuupäev:

### 10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST

**TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/418/013

**13. PARTII NUMBER**

Lot {number}

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

celsentri 20 mg/ml

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN



## **SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

Pudeli etikett - maraviroki 20 mg/ml suukaudne lahus

### **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CESENTRI 20 mg/ml suukaudne lahus  
maravirok

### **2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Suukaudse lahuse 1 ml sisaldab 20 mg maravirokit.

### **3. ABIAINED**

Sisaldab naatriumbensoaati (E211): lisateavet vt pakendi infolehest.

### **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Pudeli sisu:  
230 ml suukaudset lahust

### **5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte  
Suukaudne

### **6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

### **8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP {KK-AAAA}

### **9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Lahus tuleb minema visata 60 päeva pärast pudeli esmakordset avamist.  
Äraviskamise kuupäev:

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/418/013

**13. PARTII NUMBER**

Lot {number}

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

**CESENTRI 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
**CESENTRI 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
**CESENTRI 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
**CESENTRI 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
maravirok

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on CESENTRI ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne CESENTRI võtmist
3. Kuidas CESENTRIt võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas CESENTRIt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on CESENTRI ja milleks seda kasutatakse**

CESENTRI sisaldab toimeainet nimega maravirok. Maravirok kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse CCR5 antagonistideks. CESENTRI toime blokeerib retseptori, mida nimetatakse CCR5-ks ning mille abil HIV tungib teie vererakkudesse ja nakatab need.

**CESENTRIt kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viiruse 1. tüüpi (HIV-1) raviks täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 2 aasta vanusest kehakaaluga vähemalt 10 kg.**

CESENTRIt tuleb võtta koos teiste ravimitega, mida kasutatakse samuti HIV-nakkuse raviks. Neid ravimeid nimetatakse kõiki HIV-vastasteks ehk retroviirusvastasteks ravimiteks.

CESENTRI, osana kombinatsioonravist, vähendab viiruse hulka teie organismis ja hoiab selle madalal tasemel. See aitab organismil suurendada CD4 rakkude arvu veres. CD4 rakud on teatud tüüpi vere valgelibled, mis aitavad organismil võidelda nakkuse vastu.

#### **2. Mida on vaja teada enne CESENTRI võtmist**

##### **CESENTRIt ei tohi võtta**

- kui olete (või teie laps on, kui tema on patsient) maraviroki või maapähkli või soja või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.

➔ **Pidage nõu oma arstiga**, kui arvate, et see kehtib teie või lapse kohta.

##### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne CESENTRI võtmist või andmist pidage nõu arsti või apteekriga.

Arst võtab teilt vereproovi, et kontrollida CELSENTRI sobivust teile (või teie lapsele, kui tema on patsient).

Mõnedel CELSENTRI võtnud inimestel on tekkinud tõsised allergilised reaktsioonid või nahareaktsioonid (vt ka "Tõsised kõrvaltoimed" lõigus 4).

Enne ravimi võtmist öelge oma arstile, kui teil (või teie lapsel) on või on varem olnud:

- **maksaprobleemid**, sealhulgas krooniline B- või C-**hepatiit**. CELSENTRI on võtnud vaid piiratud arv maksaprobleemidega patsiente. Vajalikuks võib osutada teie maksafunktsiooni tähelepanelik jälgimine (vt ka "Maksaprobleemid" lõigus 4).
  - **madal vererõhk**, sealhulgas pearinglus kiiresti püsti või istuma tõusmisel või kui te kasutate vererõhku langetavaid ravimeid. See on tingitud järsust vererõhu langusest. Kui see juhtub, heitke pikali kuni tunnete (laps tunneb) ennast paremini. Tõuske nii aeglaselt kui võimalik.
  - **tuberkuloos (TB)** või tõsised **seennakkused**. CELSENTRI võib potentsiaalselt suurendada nakkuste tekkeriski.
  - **neeruprobleemid**. See on **eriti tähtis**, kui võtate ka teisi ravimeid (vt "Muud ravimid ja CELSENTRI" lõigus 2 allpool).
  - **probleemid südame või veresoontega**. CELSENTRI on võtnud vaid piiratud arv tõsiste südame- või vereringeprobleemidega inimesi.
- ➔ Kui arvate, et midagi eespool loetletust kehtib teie (või teie lapse) kohta, **pidage** enne ravi alustamist **nõu oma arstiga**.

#### **Haigusseisundid, millele tuleb tähelepanu pöörata**

Mõnedel HIV-nakkuse vastaseid ravimeid saavatel inimestel tekivad muud haigusseisundid, mis võivad olla tõsised. Nende hulka kuuluvad:

- infektsiooni- ja põletikunähud;
- liigesvalu, -jäikus ja luuprobleemid.

Te peate olema teadlik olulistest nähtudest ja sümptomitest, millele tuleb CELSENTRI võtmise ajal tähelepanu pöörata.

- ➔ **Lugege teavet "HIV kombinatsioonravi muud võimalikud kõrvaltoimed" käesoleva infolehe lõigus 4.**

#### **Kaitske teisi inimesi**

HIV-nakkus levib seksuaalkontakti teel nakatunud inimesega või nakatunud verega kokkupuutel (näiteks süstlanõelte jagamisel). Selle ravimi võtmise ajal võite teie (või teie laps) siiski HIV-nakkust edasi anda, kuigi efektiivne ravi vähendab seda riski.

- ➔ Arutage oma arstiga, kuidas vältida teiste inimeste nakatamist.

#### **Vanemad inimesed**

CELSENTRI on võtnud ainult piiratud arv 65-aastasteid ja vanemaid inimesi. Kui kuulute sellesse vanuserühma, küsige oma arstilt, kas te tohite CELSENTRI kasutada.

#### **Lapsed**

Ei ole uuritud CELSENTRI kasutamist alla 2-aastastel või alla 10 kg kaaluvatel lastel. Seetõttu ei soovitata CELSENTRI lastele vanuses alla 2 aasta või kehakaaluga alla 10 kg.

#### **Muud ravimid ja CELSENTRI**

**Teatage oma arstile või apteekrile, kui te (või teie laps) kasutate**, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Teavitage oma arsti või apteekrit sellest, kui te alustate (või teie laps alustab) CELSENTRI võtmise ajal mõne uue ravimi kasutamist.

**Liht-naistepuna** (*Hypericum perforatum*) sisaldavad ravimid takistavad tõenäoliselt CELSENTRI õiget toimimist. **Neid ravimeid ei tohi CELSENTRI kasutamise ajal võtta.**

Mõned ravimid võivad CELSENTRIga koosmanustamisel mõjutada CELSENTRI sisaldust organismis. Nendeks on:

- teised **HIV** või **C-hepatiidi** ravimid (näiteks atasanaviir, kobitsistaat, darunaviir, efavirens, etraviriin, fosamprenaviir, indinaviir, lopinaviir, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaviir, botsepreviir, telapreviir);
- **antibiootikumid** (klaritromütsiin, telitromütsiin, rifampitsiin, rifabutiin);
- **seenevastased** ravimid (ketokonasool, itrakonasool, flukonasool);
- **krambivastased** ravimid (karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal).

➔ **Teavitage oma arsti sellest**, kui võtate (või teie laps võtab) mõnda neist ravimitest. See võimaldab arstil määrata CELSENTRI õige annuse.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, rasestute või kavatsete rasestuda:

➔ **Rääkige oma arstiga** CELSENTRI võtmisega seotud riskidest ja kasust.

**HIV-positiivsed naised ei tohi lapsi rinnaga toita**, sest HIV-nakkus võib rinnapiima kaudu üle kanduda lapsele.

Ei ole teada, kas CELSENTRI koostisosad võivad erituda ka rinnapiima. Kui te imetate või kavatsete imetada:

➔ **Pidage otsekohe nõu oma arstiga.**

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

CELSENTRI võib põhjustada pearinglust.

➔ **Ärge juhtige autot, sõitke jalgrattaga ega töötage masinate või mehhanismidega**, kuni te ei ole kindel, kuidas ravim teile mõjub.

### **CELSENTRI sisaldab sojaletsitiini ja naatriumi.**

Ärge kasutage seda ravimit, kui olete allergiline maapähklite või soja suhtes.

CELSENTRI sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas CELSENTRIt võtta**

Võtke või andke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teie (või teie laps) ei ole võimeline tablette neelama, võib arst soovitada CELSENTRI suukaudse lahuse võtmist.

## **Kui palju ravimit võtta**

### **Täiskasvanud**

**CESENTRI soovitatav annus on 150 mg, 300 mg või 600 mg kaks korda ööpäevas** sõltuvalt teistest samaaegselt kasutatavatest ravimitest. Võtke ravimit alati vastavalt arstilt saadud juhistele.

### **Neerutalitluse häiretega patsiendid**

Kui teil esineb neerutalitluse häireid, võib arst muuta teie annust.

➔ Kui see kehtib teie kohta, **pidage nõu oma arstiga.**

### **Noorukid ja lapsed alates 2 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 10 kg**

Arst määrab CESENTRI õige annuse kehakaalu ja teiste samaaegselt kasutatavate ravimite alusel.

**CESENTRI võib võtta koos toiduga või ilma.** CESENTRI peab alati manustama suu kaudu.

CESENTRI peab võtma koos teiste HIV vastaste ravimitega. Nende ravimite kasutamise kohta lugege pakendi infolehti.

### **Kui te võtate või annate CESENTRI rohkem, kui ette nähtud**

Kui te võtate või annate kogemata liiga palju CESENTRI:

➔ **Võtke otsekohe ühendust oma arstiga või pöörduge lähimasse haiglasse.**

### **Kui te unustate CESENTRI võtta või anda**

Kui teie (või lapse) CESENTRI annus jääb vahele, võtke või andke see niipea kui võimalik. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel määratud ajal.

Kui järgmise annuse võtmise aeg on juba peaaegu saabunud, jätke vahelejäänud annus võtmata või andmata. Oodake, kuni kätte jõuab järgmise annuse võtmise aeg.

**Ärge võtke ega andke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.**

### **Kui teie või teie laps lõpetate CESENTRI võtmise**

Jätkake CESENTRI võtmist senikaua, kui arst soovitab ravi lõpetada.

Tähtis on ravimeid võtta iga päev õigel ajal, et viiruse hulk organismis ei suureneks. Seetõttu on tähtis jätkata CESENTRI võtmist täpselt ülalkirjeldatud juhiste kohaselt, kuni arst soovitab teil (või lapsel) ravi lõpetada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Õelge oma arstile, kui te märkate oma enda või lapse tervislikus seisundis midagi ebaharilikku.

### **Tõsised kõrvaltoimed – te vajate kohest arstiabi**

#### **Tõsised allergilised või nahareaktsioonid**

Mõnedel CESENTRI võtvatel inimestel on tekkinud rasked ja eluohtlikud nahareaktsioonid ning allergilised reaktsioonid. Neid esineb harva ja need võivad tekkida kuni ühel CESENTRI võtval inimesel 1000-st).

Kui teil tekib CELSENTRI võtmise ajal mõni järgmistest sümptomitest:

- näo, huulte või keele turse;
- raskendatud hingamine;
- laialdane nahalööve;
- palavik (kõrge kehatemperatuur);
- villid ja naha mahakoorumine, eriti suu, nina, silmade ja suguelundite ümbruses.

➔ Nende sümptomite tekkimisel **vajate te kohest arstiabi. Lõpetage CELSENTRI võtmine.**

### **Maksatalitluse häired**

Neid kõrvaltoimeid esineb harva ja need võivad tekkida kuni ühel CELSENTRI võtval inimesel 1000-st. Nendeks on:

- isutus;
- iiveldus või oksendamine;
- naha või silmavalgete kollasus;
- nahalööve või sügelus;
- tugev väsimus;
- kõhuvalu või kõhupiirkonna hellus;
- tume uriin;
- uimasus ja segasus;
- palavik (kõrge kehatemperatuur).

➔ Nende sümptomite tekkimisel **võtke otsekohe ühendust arstiga. Lõpetage CELSENTRI võtmine.**

### **Muud kõrvaltoimed**

#### **Sageli esinevad kõrvaltoimed**

Need võivad tekkida **ühel kuni kümnel inimesel 100-st:**

- kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu, kõhugaasid (kõhupuhitus);
- isutus;
- peavalu, unehäired, depressioon;
- lööve (vt ka „Tõsised allergilised või nahareaktsioonid“ eespool lõigus 4);
- nõrkustunne või energiapuudus, aneemia (seda näitab vereanalüüsi vastus);
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (seda näitavad vereanalüüsi tulemused), mis võib olla maksatalitluse häirete nähuks (vt ka „Maksatalitluse häired“ eespool lõigus 4).

#### **Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed**

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel 100-st:**

- kopsupõletik;
- söögitoru seennakkus;
- krambid (hood);
- pearinglus, minestus või peapööritus püsti tõusmisel;
- neerupuudulikkus, valgusisaldus uriinis;
- kreatiinfosfokinaasiks (KFK) nimetatud aine sisalduse suurenemine (mida näitavad vereanalüüsi tulemused), mis võib olla lihaspõletiku või –kahjustuse nähuks.

#### **Harva esinevad kõrvaltoimed**

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel 1000-st:**

- valu rinnus (tingitud südame verevarustuse vähenemisest);
- lihasmassi vähenemine;
- teatud tüüpi kasvaja, näiteks söögitoru- ja sapijuhakasvaja;
- vererakkude arvu vähenemine (seda näitavad vereanalüüsi tulemused).



## HIV kombinatsioonravi muud võimalikud kõrvaltoimed

HIV kombinatsioonravi saavatel inimestel võivad tekkida ka muud kõrvaltoimed.

### Infektsiooni- ja põletikunähud

Kaugelearenenud HIV-nakkusega (AIDS) inimestel on nõrk immuunsüsteem ja neil võivad suurema tõenäosusega tekkida tõsised infektsioonid (oportunistlikud infektsioonid). Pärast ravi alustamist muutub immuunsüsteem tugevamaks ja organism hakkab infektsioonide vastu võitlema.

Tekkida võivad **infektsiooni- ja põletikunähud**, mille põhjused on järgmised:

- vanad “varjatud” infektsioonid aktiveeruvad uuesti, kui organism nende vastu võitlema hakkab;
- immuunsüsteem ründab terveid keha kudesid (autoimmuunhäired).

**Autoimmuunhäirete sümptomid** võivad tekkida mitu kuud pärast HIV-nakkuse ravi alustamist.

Sümptomiteks võivad olla:

- lihasnõrkus;
- nõrkus, mis saab alguse kätest ja jalgadest ning liigub edasi kehatüve poole;
- südamepekslemine või värisemine;
- hüperaktiivsus (ülemäärane rahutus ja liigutamine).

Kui teil tekivad ükskõik millised infektsiooninähud või kui te märkate mõnda ülalloetletud sümptomitest:

➔ **Rääkige sellest otsekohe oma arstile.** Ärge võtke ilma arsti soovituseta mingeid infektsioonivastaseid ravimeid.

### Liigesvalu, -jäikus ja luuprobleemid

Mõnedel HIV kombinatsioonravi saavatel inimestel tekib haigusseisund, mida nimetatakse osteonekroosiks. Selle haiguse puhul osa luukoest kärbub luu vähenenud verevarustuse tõttu.

Ei ole teada, kui sageli seda haigusseisundit esineb. See võib suurema tõenäosusega tekkida juhul:

- kui te olete kombinatsioonravi saanud pikaajaliselt;
- kui te võtate ka põletikuvastaseid ravimeid, mida nimetatakse kortikosteroidideks;
- kui te tarvitate alkoholi;
- kui teil on väga nõrk immuunsüsteem;
- kui te olete ülekaaluline.

**Sümptomid, millele tuleb tähelepanu pöörata, on järgmised:**

- liigeste jäikus;
- valud (eriti puusa-, põlve- või õlapiirkonnas);
- raskendatud liikumine.

Kui märkate mõnda neist sümptomitest:

➔ **Rääkige sellest oma arstile.**

### Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi \(vt V lisa\)](#) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas CELSENTRIit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, blisterpakendil või pudeli sildil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida CELSENTRI sisaldab

- Toimeaine on maravirok. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg, 75 mg, 150 mg või 300 mg maravirokit.
- Abiained on:  
Tableti sisu: mikrokristalliline tselluloos, kaltsiumvesinikfosfaat (veevaba), naatriumtärklisglükolaat, magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate: polüvinüülalkohol, titaandioksiid (E171), makrogool 3350, talk, sojaletsitiin, indigokarmiin alumiiniumlakk (E132).

### Kuidas CELSENTRI välja näeb ja pakendi sisu

CELSENTRI õhukese polümeerikattega tabletid on sinised, millel on “MVC 25”, “MVC 75”, “MVC 150” või “MVC 300”.

CELSENTRI 25 mg ja 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval 120 tableti kaupa pudelites.

CELSENTRI 150 mg ja 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval 180 tableti kaupa pudelites või 30, 60, 90 tableti kaupa blisterpakendites ja mitmikpakendites, mis sisaldavad 180 (2 x 90) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloo hoidja

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

### Tootja

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Saksamaa.

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

#### България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

#### 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

**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  
viiv.med.info@viivhealthcare.com

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
estonia@gsk.com

**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**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 385 1 6051 999

**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 9212611

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

**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**

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.  
Tel: + 4021 3028 208

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
recepacia.sk@gsk.com

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 39 70 00

[gskcyprus@gsk.com](mailto:gskcyprus@gsk.com)**Sverige**

GlaxoSmithKline AB

Tel: + 46 (0)8 638 93 00

[info.produkt@gsk.com](mailto:info.produkt@gsk.com)**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: + 371 67312687

[lv-epasts@gsk.com](mailto:lv-epasts@gsk.com)**United Kingdom**

ViiV Healthcare UK Ltd

Tel: + 44 (0)800 221441

[customercontactuk@gsk.com](mailto:customercontactuk@gsk.com)**Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}****Muud teabeallikad**Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### CELSENTRI 20 mg/ml suukaudne lahus maravirok

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on CELSENTRI ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne CELSENTRI võtmist
3. Kuidas CELSENTRI võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas CELSENTRI säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on CELSENTRI ja milleks seda kasutatakse

CELSENTRI sisaldab toimeainet nimega maravirok. Maravirok kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse CCR5 antagonistideks. CELSENTRI toime blokeerib retseptori, mida nimetatakse CCR5-ks ning mille abil HIV tungib teie vererakkudesse ja nakatab need.

**CELSENTRI kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viiruse 1. tüüpi (HIV-1) raviks täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 2 aasta vanusest kehakaaluga vähemalt 10 kg.**

CELSENTRI tuleb võtta koos teiste ravimitega, mida kasutatakse samuti HIV-nakkuse raviks. Neid ravimeid nimetatakse kõiki HIV-vastasteks ehk retroviirusvastasteks ravimiteks.

CELSENTRI, osana kombinatsioonravist, vähendab viiruse hulka teie organismis ja hoiab selle madalal tasemel. See aitab organismil suurendada CD4 rakkude arvu veres. CD4 rakud on teatud tüüpi vere valgelibled, mis aitavad organismil võidelda nakkuse vastu.

#### 2. Mida on vaja teada enne CELSENTRI võtmist

##### CELSENTRI ei tohi võtta

- kui olete (või teie laps on, kui tema on patsient) maraviroki või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.

➔ **Pidage nõu oma arstiga**, kui arvate, et see kehtib teie või lapse kohta.

#### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne CELSENTRI võtmist või andmist pidage nõu arsti või apteekriga.

Arst võtab teilt vereproovi, et kontrollida CELSENTRI sobivust teile (või teie lapsele, kui tema on patsient).

Mõnedel CELSENTRI võtnud inimestel on tekkinud tõsised allergilised reaktsioonid või nahareaktsioonid (vt ka "Tõsised kõrvaltoimed" lõigus 4).

Enne ravimi võtmist öelge oma arstile, kui teil (või teie lapsel) on või on varem olnud:

- **maksaprobleemid**, sealhulgas krooniline B- või C-**hepatiit**. CELSENTRI on võtnud vaid piiratud arv maksaprobleemidega patsiente. Vajalikuks võib osutada teie maksafunktsiooni tähelepanelik jälgimine (vt ka "Maksaprobleemid" lõigus 4).
  - **madal vererõhk**, sealhulgas pearinglus kiiresti püsti või istuma tõusmisel või kui te kasutate vererõhku langetavaid ravimeid. See on tingitud järsust vererõhu langusest. Kui see juhtub, heitke pikali kuni tunnete (laps tunneb) ennast paremini. Tõuske nii aeglaselt kui võimalik.
  - **tuberkuloos (TB)** või tõsised **seennakkused**. CELSENTRI võib potentsiaalselt suurendada nakkuste tekkeriski.
  - **neeruprobleemid**. See on eriti tähtis, kui võtate ka teisi ravimeid (vt "Muud ravimid ja CELSENTRI" lõigus 2 allpool).
  - **probleemid südame või veresoontega**. CELSENTRI on võtnud vaid piiratud arv tõsiste südame- või vereringeprobleemidega inimesi.
- ➔ Kui arvate, et midagi eespool loetletust kehtib teie (või teie lapse) kohta, **pidage** enne ravi alustamist **nõu oma arstiga**.

### Haigusseisundid, millele tuleb tähelepanu pöörata

Mõnedel HIV-nakkuse vastaseid ravimeid saavatel inimestel tekivad muud haigusseisundid, mis võivad olla tõsised. Nende hulka kuuluvad:

- **infektsiooni- ja põletikunähud;**
- **liigesvalu, -jäikus ja luuprobleemid.**

Te peate olema teadlik olulistest nähtudest ja sümptomitest, millele tuleb CELSENTRI võtmise ajal tähelepanu pöörata.

- ➔ **Lugege teavet "HIV kombinatsioonravi muud võimalikud kõrvaltoimed" käesoleva infolehe lõigus 4.**

### Kaitske teisi inimesi

HIV-nakkus levib seksuaalkontakti teel nakatunud inimesega või nakatunud verega kokkupuutel (näiteks süstlanõelte jagamisel). Selle ravimi võtmise ajal võite teie (või teie laps) siiski HIV-nakkust edasi anda, kuigi efektiivne ravi vähendab seda riski.

- ➔ Arutage oma arstiga, kuidas vältida teiste inimeste nakatamist.

### Vanemad inimesed

CELSENTRI on võtnud ainult piiratud arv 65-aastasteid ja vanemaid inimesi. Kui kuulute sellesse vanuserühma, küsige oma arstilt, kas te tohite CELSENTRI kasutada.

### Lapsed

CELSENTRI ei ole uuritud alla 2-aastastel või alla 10 kg kaaluvatel lastel. Seetõttu ei soovitata CELSENTRI lastele vanuses alla 2 aasta või kehakaaluga alla 10 kg.

### Muud ravimid ja CELSENTRI

**Teatage oma arstile või apteekrile, kui te (või teie laps) kasutate**, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Teavitage oma arsti või apteekrit sellest, kui te alustate (või teie laps alustab) CELSENTRI võtmise ajal mõne uue ravimi kasutamist.

**Liht-naistepuna** (*Hypericum perforatum*) sisaldavad ravimid takistavad tõenäoliselt CELSENTRI õiget toimimist. **Neid ravimeid ei tohi CELSENTRI kasutamise ajal võtta.**

Mõned ravimid võivad CELSENTRIga koosmanustamisel mõjutada CELSENTRI sisaldust organismis. Nendeks on:

- teised **HIV** või **C-hepatiidi** ravimid (näiteks atasanaviir, kobitsistaat, darunaviir, efavirens, etraviriin, fosamprenaviir, indinaviir, lopinaviir, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaaviir, botsepreviir, telapreviir);
- **antibiootikumid** (klaritromütsiin, telitromütsiin, rifampitsiin, rifabutiin);
- **seenevastased** ravimid (ketokonasool, itrakonasool, flukonasool);
- **krambivastased** ravimid (karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal).

➔ **Teavitage oma arsti sellest**, kui võtate (või teie laps võtab) mõnda neist ravimitest. See võimaldab arstil määrata CELSENTRI õige annuse.

### Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, rasestute või kavatsete rasestuda:

➔ **Rääkige oma arstiga** CELSENTRI võtmisega seotud riskidest ja kasust.

**HIV-positiivsed naised ei tohi lapsi rinnaga toita**, sest HIV-nakkus võib rinnapiima kaudu üle kanduda lapsele.

Ei ole teada, kas CELSENTRI koostisosad võivad erituda ka rinnapiima. Kui te imetate või kavatsete imetada:

➔ **Pidage otsekohe nõu oma arstiga.**

### Autojuhtimine ja masinatega töötamine

CELSENTRI võib põhjustada peeringlust.

➔ **Ärge juhtige autot, sõitke jalgrattaga ega töötage masinate või mehhanismidega**, kuni te ei ole kindel, kuidas ravim teile mõjub.

### CELSENTRI sisaldab naatriumbensoaati ja naatriumi.

CELSENTRI sisaldab 1 mg naatriumbensoaati (E211) ühes ml-s.

CELSENTRI sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes ml-s, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## 3. Kuidas CELSENTRIt võtta

Võtke või andke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teie (või teie laps) ei ole võimeline tablette neelama, võib arst soovitada CELSENTRI suukaudse lahuse võtmist.

### Kui palju ravimit võtta

#### Täiskasvanud

CELSENTRI soovitatav annus on **150 mg (7,5 ml)**, **300 mg (15 ml)** või **600 mg (30 ml) kaks korda ööpäevas** sõltuvalt teistest samaaegselt kasutatavatest ravimitest. Võtke ravimit alati vastavalt arstilt saadud juhisteile.

#### Neerutalitluse häiretega patsiendid

Kui teil esineb neerutalitluse häireid, võib arst muuta teie annust.

➔ Kui see kehtib teie kohta, **pidage nõu oma arstiga.**

**Noorukid ja lapsed alates 2 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 10 kg**

Arst määrab CELSENTRI õige annuse kehakaalu ja teiste samaaegselt kasutatavate ravimite alusel.

**Käesoleva lõigu lõpus on toodud joonis ja juhised ravimiannuse mõõtmise ja võtmise (või andmise) kohta.**

**CELSENTRI**t võib võtta koos toiduga või ilma. **CELSENTRI**t peab alati manustama suu kaudu.

**CELSENTRI**t peab võtma koos teiste HIV vastaste ravimitega. Nende ravimite kasutamise kohta lugege pakendi infolehti.

**Kui te võtate või annate CELSENTRI**t rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate või annate kogemata liiga palju **CELSENTRI**t:

➔ **Võtke otsekohe ühendust oma arstiga või pöörduge lähimasse haiglasse.**

**Kui te unustate CELSENTRI**t võtta või anda

Kui teie (või lapse) **CELSENTRI** annus jääb vahele, võtke või andke see niipea kui võimalik. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel määratud ajal.

Kui järgmise annuse võtmise aeg on juba peaaegu saabunud, jätke vahelejäänud annus võtmata või andmata. Oodake, kuni kätte jõuab järgmise annuse võtmise aeg.

**Ärge võtke ega andke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.**

**Kui teie või teie laps lõpetate CELSENTRI** võtmise

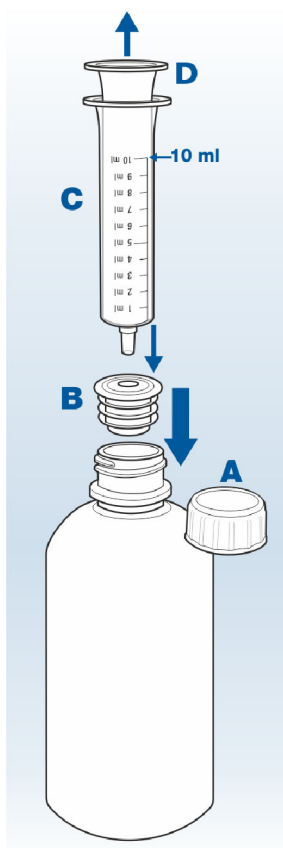
Jätkake **CELSENTRI** võtmist senikaua, kui arst soovib ravi lõpetada.

Tähtis on ravimeid võtta iga päev õigel ajal, et viiruse hulk organismis ei suureneks. Seetõttu on tähtis jätkata **CELSENTRI** võtmist täpselt ülalkirjeldatud juhiste kohaselt, kuni arst soovib teil (või lapsel) ravi lõpetada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.



## Annuse mõõtmine ja ravimi manustamine



Annuse täpseks mõõtmiseks kasutage pakendis olevat suukaudset aplikaatorit.

1. **Eemaldage pudeli kork (A).** Hoidke see alles.
2. Hoidke pudelist tugevalt kinni. **Suruge plastikust adapter (B) kindlalt pudeli kaela sisse**, nii kaugele kui võimalik.
3. **Pange aplikaator (C)** kindlalt adapterisse.
4. Pöörake pudel tagurpidi.
5. **Tõmmake aplikaatori kolbi (D) väljapoole** senikaua, kui esimene osa täisannusest on aplikaatoris.
6. Pöörake pudel õiget pidi. **Eemaldage aplikaator** adapterist.
7. **Viige aplikaator enda (või lapse) suhu**, suunates aplikaatori otsa vastu põse sisepinda. **Vajutage kolb aeglaselt lõpuni**, et oleks aega neelata. **Tugev pritsimine** vastu neelu tagaseina võib põhjustada läkastamist.
8. **Korrake punkte 3-7**, kuni olete manustanud kogu annuse. Näiteks kui annus on 15 ml, peate manustama poolteist aplikaatoritäit ravimit.
9. Pärast kasutamist **eemaldage ja peske** aplikaator veega korralikult puhtaks. Enne uuesti kasutamist laske sellel täielikult kuivada.
10. **Sulgege pudeli kork tihedalt** ja jätke adapter pudeli kaela sisse.

Kaustamata suukaudne lahus tuleb minema visata 60 päeva pärast pudeli esmakordset avamist.

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Õelge oma arstile, kui te märkate oma enda või lapse tervislikus seisundis midagi ebaharilikku.

##### **Tõsised kõrvaltoimed – te vajate kohest arstiabi**

###### **Tõsised allergilised või nahareaktsioonid**

Mõnedel CELSENTRI võtvatel inimestel on tekkinud rasked ja eluohtlikud nahareaktsioonid ning allergilised reaktsioonid. Neid esineb harva ja need võivad tekkida kuni ühel CELSENTRI võtval inimesel 1000-st).

Kui teil tekib CELSENTRI võtmise ajal mõni järgmistest sümptomitest:

- näo, huulte või keele turse;
- raskendatud hingamine;
- laialdane nahalööve;
- palavik (kõrge kehatemperatuur);
- villid ja naha mahakoorumine, eriti suu, nina, silmade ja suguelundite ümbruses.

➔ Nende sümptomite tekkimisel **vajate te kohest arstiabi. Lõpetage CELSENTRI võtmine.**

###### **Maksatalitluse häired**

Neid kõrvaltoimeid esineb harva ja need võivad tekkida kuni ühel CELSENTRI võtval inimesel 1000-st. Nendeks on:

- isutus;
- iiveldus või oksendamine;
- naha või silmavalgete kollasus;
- nahalööve või sügelus;
- tugev väsimus;
- kõhuvalu või kõhupiirkonna hellus;
- tume uriin;
- uimasus ja segasus;
- palavik (kõrge kehatemperatuur).

➔ Nende sümptomite tekkimisel **võtke otsekohe ühendust arstiga. Lõpetage CELSENTRI võtmine.**

##### **Muud kõrvaltoimed**

###### **Sageli esinevad kõrvaltoimed**

Need võivad tekkida **ühel kuni kümnel inimesel 100-st**:

- kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu, kõhugaasid (kõhupuhitus);
- isutus;
- peavalu, unehäired, depressioon;
- lööve (vt ka „Tõsised allergilised või nahareaktsioonid“ eespool lõigus 4);
- nõrkustunne või energiapuudus, aneemia (seda näitab vereanalüüsi vastus);
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (seda näitavad vereanalüüsi tulemused), mis võib olla maksatalitluse häirete nähuks (vt ka „Maksatalitluse häired“ eespool lõigus 4).

###### **Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed**

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel 100-st**:

- kopsupõletik;
- söögitoru seennakkus;
- krambid (hood);
- pearinglus, minestus või peapööritus püsti tõusmisel;
- neerupuudulikkus, valgusisaldus uriinis;

- kreatiinfosfokinaasiks (KFK) nimetatud aine sisalduse suurenemine (mida näitavad vereanalüüsi tulemused), mis võib olla lihaspõletiku või –kahjustuse nähtuks.

### **Harva esinevad kõrvaltoimed**

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel 1000-st**:

- valu rinnus (tingitud südame verevarustuse vähenemisest);
- lihassassi vähenemine;
- teatud tüüpi kasvaja, näiteks söögitoru- ja sapijuhakasvaja;
- vererakkude arvu vähenemine (seda näitavad vereanalüüsi tulemused).

### **HIV kombinatsioonravi muud võimalikud kõrvaltoimed**

HIV kombinatsioonravi saavatel inimestel võivad tekkida ka muud kõrvaltoimed.

### **Infektsiooni- ja põletikunähud**

Kaugelearenenud HIV-nakkusega (AIDS) inimestel on nõrk immuunsüsteem ja neil võivad suurema tõenäosusega tekkida tõsised infektsioonid (oportunistlikud infektsioonid). Pärast ravi alustamist muutub immuunsüsteem tugevamaks ja organism hakkab infektsioonide vastu võitlema.

Tekkida võivad **infektsiooni- ja põletikunähud**, mille põhjused on järgmised:

- vanad “varjatud” infektsioonid aktiveeruvad uuesti, kui organism nende vastu võitlema hakkab;
- immuunsüsteem ründab terveid keha kudesid (autoimmuunhäired).

**Autoimmuunhäirete sümptomid** võivad tekkida mitu kuud pärast HIV-nakkuse ravi alustamist.

Sümptomiteks võivad olla:

- lihasnõrkus;
- nõrkus, mis saab alguse kätest ja jalgadest ning liigub edasi kehatüve poole;
- südamepekslemine või värisemine;
- hüperaktiivsus (ülemäärane rahutus ja liigutamine).

Kui teil tekivad ükskõik millised infektsiooninähtud või kui te märkate mõnda ülalloetletud sümptomitest:

➔ **Rääkige sellest otsekohe oma arstile.** Ärge võtke ilma arsti soovituseta mingeid infektsioonivastaseid ravimeid.

### **Liigesvalu, -jäikus ja luuprobleemid**

Mõnedel HIV kombinatsioonravi saavatel inimestel tekib haigusseisund, mida nimetatakse osteonekroosiks. Selle haiguse puhul osa luukoest kärub luu vähenenud verevarustuse tõttu.

Ei ole teada, kui sageli seda haigusseisundit esineb. See võib suurema tõenäosusega tekkida juhul:

- kui te olete kombinatsioonravi saanud pikaajaliselt;
- kui te võtate ka põletikuvastaseid ravimeid, mida nimetatakse kortikosteroidideks;
- kui te tarvitate alkoholi;
- kui teil on väga nõrk immuunsüsteem;
- kui te olete ülekaaluline.

**Sümptomid, millele tuleb tähelepanu pöörata, on järgmised:**

- liigeste jäikus;
- valud (eriti puusa-, põlve- või õlapiirkonnas);
- raskendatud liikumine.

Kui märkate mõnda neist sümptomitest:

➔ Rääkige sellest oma arstile.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

### **5. Kuidas CELSENTRIt säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoidke suukaudset lahust temperatuuril kuni 30°C.

Visake lahus minema 60 päeva pärast pudeli esmakordset avamist. Märkige suukaudse lahuse äraviskamise kuupäev selleks ettenähtud kohta karbil. Kuupäev tuleb kirjutada kohe pärast pudeli esmakordset avamist.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

### **6. Pakendi sisu ja muu teave**

#### **Mida CELSENTRI sisaldab**

- Toimeaine on maravirok. Suukaudse lahuse 1 ml sisaldab 20 mg maravirokit.
- Abiained on: sidrunhape (veevaba), naatriumtsitraatdihüdraat, sukraloos, naatriumbensoaat (E211), maasika maitseaine (501440T), puhastatud vesi.

#### **Kuidas CELSENTRI välja näeb ja pakendi sisu**

CELSENTRI suukaudne lahus on karbis, mis sisaldab suure tihedusega polüetüleenist pudelit, millel on lastekindel kork. Lahus on värvitu ja maasikamaitsega. Pudel sisaldab 230 ml maraviroki lahust (20 mg/ml). Pakendisse kuulub ka suukaudne aplikaator ja pudeli adapter, mis tuleb enne kasutamist pudeli külge kinnitada.

#### **Müügiloa hoidja**

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

#### **Tootja**

Pfizer Service Company, Hoge Wei 10, B 1930 Zaventem, Belgia.

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Česká republika**

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

**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  
viiv.med.info@viivhealthcare.com

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
estonia@gsk.com

**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**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 385 1 6051 999

**Ireland**

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

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

**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**

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.  
Tel: + 4021 3028 208

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l.  
Tel: + 39 (0)45 9212611

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00  
[gskcyprus@gsk.com](mailto:gskcyprus@gsk.com)

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
[lv-epasts@gsk.com](mailto:lv-epasts@gsk.com)

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
[repcia.sk@gsk.com](mailto:repcia.sk@gsk.com)

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

ViiV Healthcare UK Ltd  
Tel: + 44 (0)800 221441  
[customercontactuk@gsk.com](mailto:customercontactuk@gsk.com)

**Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.