

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CESENTRI 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
CESENTRI 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen
CESENTRI 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
CESENTRI 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

CESENTRI 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg maravirokia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi 25 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,14 mg soijalesitiiniä.

CESENTRI 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg maravirokia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi 75 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,42 mg soijalesitiiniä.

CESENTRI 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg maravirokia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi 150 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,84 mg soijalesitiiniä.

CESENTRI 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg maravirokia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi 300 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1,68 mg soijalesitiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

CESENTRI 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Sininen, kaksoiskupera ja soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka koko on noin 4,6 mm x 8,0 mm ja johon on kaiverrettu merkintä ”MVC 25”.

CESENTRI 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Sininen, kaksoiskupera ja soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka koko on noin 6,74 mm x 12,2 mm ja johon on kaiverrettu merkintä ”MVC 75”.

CESENTRI 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Sininen, kaksoiskupera ja soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka koko on noin 8,56 mm x 15,5 mm ja johon on kaiverrettu merkintä ”MVC 150”.

CESENTRI 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Sininen, kaksoiskupera ja soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka koko on noin 10,5 mm x 19,0 mm ja johon on kaiverrettu merkintä ”MVC 300”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

CESENTRI on tarkoitettu yhdistelmähoitoon muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa jo aiemmin hoitoa saaneille aikuisille, nuorille ja 2 vuotta täyttäneille, vähintään 10 kg painaville lapsille, joilla on todettu vain CCR5-hakuisen HIV-1:n aiheuttama infektio (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Ennen CESENTRIN määräämistä on varmistettava, että potilaalla on todettavissa vain CCR5-hakuinen HIV-1 (CXCR4-hakuista tai kahtalais-/sekahakuista virusta ei siis todeta). Tämä varmistetaan potilaan tuoreesta verinäytteestä adekvaatisti validoidulla ja herkällä testimenetelmällä. CESENTRIN kliinisissä tutkimuksissa käytettiin Monogram Trofile -testiä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Viruksen hakuistyyppiä ei voida ennustaa luotettavasti potilaan aiemmin saaman hoidon ja aiemmin otetuista näytteistä tehdyn arvioinnin perusteella.

Toistaiseksi saatavilla ei ole tietoa CESENTRIN uudelleenkäytöstä potilailla, joilla on arviointihetkellä todettavissa vain CCR5-hakuinen HIV-1 mutta joilla hoito CESENTRILLÄ (tai muilla CCR5-antagonisteilla) on aiemmin epäonnistunut CXCR4-hakuisen tai kahtalais-/sekahakuisen viruksen suhteen. Saatavilla ei ole tietoa toiseen antiretroviraaliseen lääkeaineryhmään kuuluvan lääkevalmisteen vaihtamisesta CESENTRIIN virologisesti suppressoiduilla potilailla. Erilaisia hoitovaihtoehtoja on harkittava.

Aikuiset

CESENTRIN suositusannos on 150 mg (jos käytössä on voimakas CYP3A:n estäjä; käytössä voi olla myös voimakas CYP3A:n induktori), 300 mg (jos käytössä ei ole voimakasta CYP3A:n estäjää eikä induktoria) tai 600 mg kahdesti vuorokaudessa (jos käytössä on voimakas CYP3A:n induktori, mutta ei voimakasta CYP3A:n estäjää) sen mukaan, millaisia yhteisvaikutuksia potilaalla ilmenee muun samanaikaisesti annettavan antiretroviraalisen hoidon ja muiden lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

2 vuotta täyttäneet, vähintään 10 kg painavat lapset

Suosittelava CESENTRI-annos perustuu painoon (kg), eikä saa ylittää aikuisten suositusannosta. Jos lapsi ei pysty nielemään CESENTRI-tabletteja luotettavasti, hänelle määrätään oraaliliuosta (20 mg/ml) (ks. CESENTRI-oraaliliuoksen valmisteyhteenveto).

Suosittelava CESENTRI-annos vaihtelee ja riippuu yhteisvaikutuksista samanaikaisesti käytettävän antiretroviraalisen hoidon ja muiden lääkevalmisteiden kanssa. Vastaava aikuisten annostus, ks. kohta 4.5.

Monilla lääkkeillä on merkittävä vaikutus marivirokialtistukseen lääkeaineinteraktioiden vuoksi. Ennen CESENTRI-annoksen määrittämistä painon perusteella on tutustuttava kohdassa 4.5 olevaan taulukkoon 2 ja määritettävä sen perusteella huolellisesti vastaava aikuisten annos. Tämän jälkeen vastaava lasten annos etsitään alla olevasta taulukosta 1. Jos annoksesta on edelleen epävarmuutta, on kysyttävä neuvoa apteekkihenkilökunnalta.

Taulukko 1 Suositusannostus 2 vuotta täyttäneille, vähintään 10 kg painaville lapsille

Aikuisten annostus*	Samanaikaiset lääkitykset	Lasten CELSENTRI-annos painon mukaan			
		10 – alle 20 kg	20 – alle 30 kg	30 – alle 40 kg	vähintään 40 kg
150 mg x 2/vrk	CELSENTRI yhdessä voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa (käytössä voi olla myös CYP3A:n induktori)	50 mg x 2/vrk	75 mg x 2/vrk	100 mg x 2/vrk	150 mg x 2/vrk
300 mg x 2/vrk	CELSENTRI tilanteessa, jossa potilas ei käytä voimakasta CYP3A:n estäjää eikä voimakasta CYP3A:n induktoria	Näiden annosten tueksi ei ole tietoa		300 mg x 2/vrk	300 mg x 2/vrk
600 mg x 2/vrk	CELSENTRI yhdessä CYP3A:n induktorien kanssa (ilman samanaikaista voimakkaan CYP3A:n estäjän käyttöä)	Näiden annosten tueksi ei ole tietoa. CELSENTRI-valmistetta ei suositella lapsille, jotka käyttävät samanaikaisesti yhteisvaikutuksia aiheuttavia lääkevalmisteita, jotka edellyttäisivät aikuisilla annosta 600 mg x 2/vrk.			

* Lääkeaineinteraktioiden perusteella (ks. kohta 4.5)

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Kokemukset maravirokin käytöstä yli 65-vuotiaille potilaille ovat vähäisiä (ks. kohta 5.2), ja siksi varovaisuutta on noudatettava CELSENTRIN käytössä iäkkäille potilaille.

Heikentynyt munuaistoiminta

Aikuispotilaille, joiden glomerulussuodosnopeus on < 80 ml/min ja jotka saavat potentteja CYP3A4 estäjiä, maravirokin annosväliä on muutettava 150 mg:aan kerran vuorokaudessa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Esimerkkejä lääkeaineista/lääkehoidoista, jotka ovat potentteja CYP3A4 estäjiä:

- ritonaviirilla tehostetut proteaasinestäjät (paitsi tipranaviiri/ritonaviiri)
- kobisistaatti
- itrakonatsoli, vorikonatsoli, klaritromysiini ja telitromysiini
- telapreviiri ja bosepreviiri

Varovaisuutta on noudatettava CELSENTRIN käytössä aikuispotilaille, jonka munuaistoiminta on vaikeasti heikentynyt (CLcr < 30 ml/min) ja joka saa potentteja CYP3A4:n estäjiä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Saatavilla olevan tiedon perusteella ei voida antaa spesifistä annossuositusta pediatrialle potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta. CELSENTRI-valmisteen käytössä on siis noudatettava varovaisuutta tässä potilasryhmässä.

Heikentynyt maksan toiminta

Saatavilla olevat tiedot aikuispotilaista, joiden maksan toiminta on heikentynyt, ovat vähäisiä, eikä saatavilla olevan tiedon perusteella voida antaa spesifistä annossuositusta pediatrialle potilaille. Siksi varovaisuutta on noudatettava CELSENTRIN käytössä potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriiset potilaat (alle 2-vuotiaat tai alle 10 kg painavat lapset)

CELESTRIN turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaiden tai alle 10 kg painavien lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.2). Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

CELESTRIN voi ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai maapähkinälle tai soijalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Tehokkaan antiretroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varotoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Maksasairaudet

Maravirokin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu erikseen potilailla, joilla on perussairautena jokin merkittävä maksasairaus.

Maravirokin käytön yhteydessä on raportoitu maksatoksisuutta ja maksan vajaatoimintaa, johon on liittynyt allergisia piirteitä. Lisäksi maravirokilla hoidetuilla jo aiemmin hoitoa saaneilla HIV-potilailla todettiin haitallisten maksareaktioiden lisääntymistä; 3. ja 4. asteen (ACTG-kriteerit) poikkeamien kokonaismäärä maksan toimintakokeiden tuloksissa ei kuitenkaan lisääntynyt (ks. kohta 4.8). Raportoidut maksan ja sapen toimintahäiriöt aiemmin hoitamattomilla potilailla olivat melko harvinaisia ja ne jakautuivat tasaisesti eri hoitoryhmien välillä (ks. kohta 4.8). Maksan toiminnan poikkeamat voivat lisääntyä antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aikana, jos potilaalla on entuudestaan jokin maksan toimintahäiriö, mukaan lukien pitkäaikainen aktiivinen maksatulehdus. Tällaista potilasta on seurattava tavanomaisen käytännön mukaan.

Maravirokihoidon lopettamista on harkittava vakavasti, jos potilaalla ilmenee akuutin maksatulehduksen merkkejä tai oireita, erityisesti jos hänellä epäillään lääkkeeseen liittyvää yliherkkyttä tai jos maksan transaminaasiarvot ovat koholla ja niihin liittyy ihottumaa tai mahdollisen yliherkkyuden aiheuttamia muita systeemisiä oireita (esim. kutiseva ihottuma, eosinofilia tai koholla oleva IgE).

Tiedot samanaikaista hepatiitti B ja/tai C -infektiota sairastavista potilaista ovat vähäisiä (ks. kohta 5.1). Tällaisten potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta. Jos potilas saa samanaikaista viruslääkitystä hepatiitti B:n ja/tai C:n vuoksi, katso tällaisten lääkevalmisteiden tuotetiedot.

Kokemukset potilaista, joilla maksan toiminta on heikentynyt, ovat vähäisiä. Siksi varovaisuutta on noudatettava maravirokin käytössä tällaisille potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Vaikeat iho- ja yliherkkyysreaktiot

Yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien vaikeita ja mahdollisesti henkeäuhkaavia tapahtumia on raportoitu maravirokia saavilla potilailla, jotka useimmissa tapauksissa saivat samanaikaisesti muita lääkevalmisteita, jotka liittyivät näihin reaktioihin. Näitä reaktioita olivat mm. ihottuma, kuume ja joskus elimen toimintahäiriö ja maksan toimintahäiriö. Keskeytä maravirokin ja muiden epäiltyjen lääkkeiden käyttö välittömästi, jos vaikean ihoreaktion tai yliherkkyysreaktion oireita kehittyi.

Kliinistä statusta ja asiaankuuluvia veriarvoja on seurattava ja aloitettava asianmukainen oireenmukainen hoito.

Sydän- ja verisuoniturvallisuus

Tiedot maravirokin käytöstä potilaille, joilla on vaikea sydän- ja verisuonitauti, ovat vähäisiä. Siksi tällaisten potilaiden maravirokihoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta. Keskeisissä tutkimuksissa, jotka tehtiin hoitoa jo saaneille potilaille, sepelvaltimotautitapahtumat olivat tavallisempia maravirokilla hoidetuilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla (11 tapausta 609 potilasvuotta kohti vs 0 tapausta 111 potilasvuotta kohti seuranta-aikana). Aiemmin hoitamattomilla potilailla näitä tapahtumia esiintyi yhtä vähäisessä määrin sekä maraviriokia että vertailuvalmistetta (efavirentsi) saaneilla.

Posturaalinen hypotensio

Kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettiin suositeltua suurempia maravirokiannoksia, oireista posturaalista hypotensiota ilmeni enemmän kuin lumelääkettä saaneilla. Varovaisuutta on noudatettava maravirokin annossa potilaille, joilla on samanaikaisesti käytössä lääkkeitä, jotka tunnetusti alentavat verenpainetta. Maravirokin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta myös vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, sekä potilailla, joilla on posturaalisen hypotension riskitekijöitä tai historiaa. Potilailla, joilla on kardiovaskulaarisia liitännäissairauksia voi olla suurentunut riski saada posturaalisen hypotension aiheuttamia kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia.

Heikentynyt munuaistoiminta

Posturaalisen hypotension riski voi olla suurentunut potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta ja joita hoidetaan voimakkailla CYP3A inhibiittoreilla tai tehostetuilla proteaasin estäjillä (PI) sekä maravirokilla. Tämä riski johtuu mahdollisesta maravirokin maksimipitoisuuden suurenemisesta, kun näille potilaille annetaan maraviriokia samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A inhibiittoreiden tai tehostettujen proteaasin estäjien kanssa.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

HIV-potilailla, joilla on vaikea immuunikato antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloittamishetkellä, voi ilmetä oireettomien tai residuaalisten opportunististen taudinaiheuttajien aiheuttama tulehdusreaktio, josta seuraa vakavia kliinisiä tiloja tai oireiden pahenemista. Tällaisia reaktioita on tyypillisesti havaittu antiretroviraalisen yhdistelmähoidon parin ensimmäisen viikon tai kuukauden kuluessa. Esimerkkejä tästä ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistyneet ja/tai pesäkkeiset mykobakteeri-infektiot ja *Pneumocystis jiroveci* (aiemmin: *Pneumocystis carinii*) -keuhkokuume. Mahdolliset tulehdusoireet on arvioitava ja aloitettava tarvittaessa hoito. Immuunireaktivaation yhteydessä on raportoitu myös autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihapatiittia). Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen.

Tropismi

Maraviriokia saa käyttää ainoastaan silloin, kun potilaalla on todettavissa adekvaatisti validoidulla ja herkällä testimenetelmällä vain CCR5-hakuinen HIV-1 (CXCR4-hakuista tai kahtalais-/sekahakuista virusta ei siis todeta) (ks. kohdat 4.1, 4.2 ja 5.1). Maravirokin kliinisissä tutkimuksissa käytettiin Monogram Trofile -testiä. Viruksen hakuisuustyyppiä ei voida luotettavasti ennustaa potilaan aiemmin saaman hoidon ja aiemmin otetuista näytteistä tehdyn arvioinnin perusteella.

Viruksen hakuisuustyyppi HIV-1-potilailla muuttuu ajan myötä. Siksi hoito on aloitettava pian hakuisuustyyppin testauksen jälkeen.

Virusvähemmistöön kuuluvan, aiemmin havaitsemattoman CXCR4-hakuisen viruksen resistenssi muille antiretroviraalisille lääkeaineryhmille on osoitettu samantyyppiseksi kuin CCR5-hakuisella viruksella.

Maravirokin käyttöä ei suositella aiemmin hoitamattomilla potilailla perustuen kliinisiin tutkimustuloksiin tässä väestössä (ks. kohta 5.1).

Annoksen muuttaminen

Lääkärin on varmistettava, että maravirokiannosta muutetaan asianmukaisesti, silloin kun maravirokia annetaan yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n estäjien ja/tai induktoreiden kanssa, koska tällainen yhdistelmäkäyttö voi vaikuttaa maravirokin pitoisuuksiin ja hoitovaikutuksiin (ks. kohdat 4.2 ja 4.5). Katso myös yhdistelmähoidossa käytettävien muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot.

Osteonekroosi

Vaikka osteonekroosin etiologian arvellaan olevan monitekijäinen (mukaan lukien kortikosteroidien käyttö, alkoholin käyttö, vaikea immunosuppressio, suuri painoindeksi), osteonekroosia on ilmoitettu erityisesti potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio ja/tai joiden antiretroviraalinen yhdistelmähoito on kestänyt pitkään. Potilasta on kehoitettava hakeutumaan lääkäriin, jos hänellä ilmenee nivelsärkyä ja -kipua, niveljäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Mahdollinen vaikutus immunitettiin

CCR5-antagonistit saattavat heikentää immuunivastetta tietyille infektioille. Tämä on otettava huomioon sellaisten infektioiden hoidossa kuin aktiivisessa vaiheessa oleva tuberkuloosi ja invasiiviset sieni-infektiot. AIDSiin liittyvien infektioiden ilmaantuvuus oli keskeisten tutkimusten maraviroki- ja lumelääkeryhmissä samaa luokkaa.

Apuaineet

CELSENTRI sisältää soijalesitiiniä. CELSENTRIÄ ei saa käyttää potilaalle, joka on yliherkkä maapähkinälle tai soijalle.

CELSENTRI sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Maraviroki metaboloituu sytokromi P450 CYP3A4:n ja CYP3A5:n kautta. Maravirokin samanaikainen anto CYP3A4:ää indusoivien lääkevalmisteiden kanssa voi pienentää maravirokin pitoisuuksia ja vähentää sen hoitovaikutuksia. Maravirokin samanaikainen anto CYP3A4:ää estävien lääkevalmisteiden kanssa voi suurentaa plasman maravirokipitoisuuksia. Maravirokiannoksen muuttamista suositellaan, silloin kun maraviroki annetaan yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n estäjien ja/tai induktoreiden kanssa. Jäljempänä on lisätietoa samanaikaisesti annettavista lääkevalmisteista (ks. taulukko 2).

Maraviroki on P-glykoproteiinin ja OATP1B1-kuljettajaproteiinin substraatti, mutta näiden kuljettajaproteiinien vaikutusta maravirokialtistukseen ei tunneta.

In vitro- ja kliinisten tutkimustulosten perusteella maravirokin vaikutus samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan on vähäinen. *In vitro*-tutkimuksissa on osoitettu, ettei maraviroki estä kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina OATP1B1- eikä MRP2-toimintaa eikä yhtäkään tärkeimmistä P450-entsyymeistä (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja

CYP3A4). Maraviroki ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi midatsolaamin eikä suun kautta otettavissa ehkäisyvalmisteissa käytettävien etinyliestradiolin ja levonorgestreelin farmakokinetiikkaan tai virtsan 6 β -hydroksikortisoli/kortisoli-suhteeseen. Tämä viittaa siihen, että maraviroki ei estä eikä indusoi CYP3A4:ää *in vivo*. Jos maravirokialtistus on suuri, CYP2D6:n mahdollista estoa ei voida poissulkea.

Munuaispuhdistuma muodostaa noin 23 % maravirokin kokonaispuhdistumasta, silloin kun maraviroki annetaan ilman CYP3A4:n estäjiä. *In vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, että maraviroki ei kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina estä mitään munuaisissa tapahtuvan takaisinoton tärkeimmistä kuljettajaproteiineista (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 ja OCTN2). Myöskään maravirokin ja tenofoviirin (substraatti munuaisten kautta tapahtuvassa eliminaatiossa) ja sulfametoksatsoli/trimetopriimi -yhdistelmävalmisteen (sisältää trimetopriimiä, munuaisten kationikuljetuksen estäjää) samanaikaisella annolla ei kuitenkaan todettu vaikutusta maravirokin farmakokinetiikkaan. Myöskään maravirokin ja lamivudiinin/tsidovudiinin samanaikaisessa annossa maravirokin ei osoitettu vaikuttavan lamivudiinin (ensisijaisesti munuaisteitse puhdistuva) eikä tsidovudiinin (muu kuin P450-metaboliala ja munuaispuhdistuma) farmakokinetiikkaan. Maraviroki estää P-glykoproteiinia *in vitro* (IC₅₀ on 183 μ M). Maraviroki ei kuitenkaan vaikuta merkittävästi digoksiinin farmakokinetiikkaan *in vivo*. Ei voida poissulkea mahdollisuutta, että maraviroki voi lisätä altistusta dabigatranieteksilatille, joka on P-glykoproteiinin substraatti.

Taulukko 2: Yhteisvaikutukset ja aikuisten^a annossuosituksukset muiden lääkeaineiden kanssa

Lääkeaineet lääkeaineryhmittäin (tutkimuksessa käytetty CESENTRI-annos)	Vaikutukset vaikuttavien aineiden pitoisuuksiin Geometrinen keskimuutos, jos ei toisin ilmoitettu	Samanaikaista antoa koskevat suositukset aikuisilla
INFEKTIOLÄÄKKEET		
Antiretroviraaliset lääkkeet		
Farmakokineettiset tehostajat		
Kobisistaatti	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Kobisistaatti on potentti CYP3A4 estäjä.	CESENTRI-annos on pienennettävä 150 mg:aan kahdesti vuorokaudessa yhteiskäytössä kobisistaattia sisältävän lääkehoidon kanssa.
Nukleosidi/nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI)		
Lamivudiini 150 mg x 2/vrk (maraviroki 300 mg x 2/vrk)	Lamivudiini AUC ₁₂ : \leftrightarrow 1,13 Lamivudiini C _{max} : \leftrightarrow 1,16 Maravirokipitoisuuksia ei ole mitattu, ei vaikutusta odotettavasti.	Ei merkittävää yhteisvaikutusta todettavissa/odotettavissa. CESENTRI 300 mg x 2/vrk -annostuksen ja NRTI-lääkkeet voi antaa samanaikaisesti annosta muuttamatta.
Tenofoviiri 300 mg x 1/vrk (maraviroki 300 mg x 2/vrk)	Maraviroki AUC ₁₂ : \leftrightarrow 1,03 Maraviroki C _{max} : \leftrightarrow 1,03 Tenofoviiripitoisuuksia ei ole mitattu, ei vaikutusta odotettavasti.	
Tsidovudiini 300 mg x 2/vrk (maraviroki 300 mg x 2/vrk)	Tsidovudiini AUC ₁₂ : \leftrightarrow 0,98 Tsidovudiini C _{max} : \leftrightarrow 0,92 Maravirokipitoisuuksia ei ole mitattu, ei vaikutusta odotettavasti.	
Integraasineistäjät		
Elvitegraviiri/ritonaviiri 150/100 mg x 1/vrk (maraviroki 150 mg x 2/vrk)	Maraviroki AUC ₁₂ : \uparrow 2,86 (2,33-3,51) Maraviroki C _{max} : \uparrow 2,15 (1,71-2,69)	Elvitegraviiri yksittäisenä aineena on tarkoitettu käytettäväksi vain yhdistettynä tiettyihin ritonaviirilla

	<p>Maraviroki C₁₂: ↑ 4,23 (3,47-5,16)</p> <p>Elvitegraviiri AUC₂₄: ↔ 1,07 (0,96-1,18)</p> <p>Elvitegraviiri C_{max}: ↔ 1,01 (0,89-1,15)</p> <p>Elvitegraviiri C₂₄: ↔ 1,09 (0,95-1,26)</p>	<p>tehostettuihin proteaasi-inhibiittoreihin (PI).</p> <p>Elvitegraviirin itsensä ei odoteta vaikuttavan maravirokialtistukseen kliinisesti merkittävästi. Havaittua vaikutusta pidetään ritonaviriin aiheuttamana.</p> <p>Joten, CELSENTRI-annosta tulisi muuttaa linjassa PI/ritonaviri-yhdistelmien samanaikaisesta annostelusta annettujen suositusten kanssa (ks. ”Proteaasinestäjät”).</p>
Raltegraviiri 400 mg x 2/vrk (maraviroki 300 mg x 2/vrk)	<p>Maraviroki AUC₁₂: ↓ 0,86</p> <p>Maraviroki C_{max}: ↓ 0,79</p> <p>Raltegraviiri AUC₁₂: ↓ 0,63</p> <p>Raltegraviiri C_{max}: ↓ 0,67</p> <p>Raltegraviiri C₁₂: ↓ 0,72</p>	<p>Ei kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta todettavissa. CELSENTRI 300 mg x 2/vrk –annostuksen ja raltegraviiriin voi antaa samanaikaisesti annosta muuttamatta.</p>
<i>Ei-nukleosidirakenteiset käänteisokopioijaentsyymien estäjät (NNRTI)</i>		
Efavirensi 600 mg x 1/vrk (maraviroki 100 mg x 2/vrk)	<p>Maraviroki AUC₁₂: ↓ 0,55</p> <p>Maraviroki C_{max}: ↓ 0,49</p> <p>Efavirensipitoisuuksia ei ole mitattu, ei vaikutusta odotettavasti.</p>	<p>CELSENTRI-annos on suurennettava 600 mg:aan kahdesti vuorokaudessa yhteisannossa efavirensin kanssa, jos potilas ei saa potentia CYP3A4:n estäjää. Yhdistelmähoito efavirensi + proteaasinestäjä, ks. erilliset suositukset jäljempänä.</p>
Etraviriini 200 mg x 2/vrk (maraviroki 300 mg x 2/vrk)	<p>Maraviroki AUC₁₂: ↓ 0,47</p> <p>Maraviroki C_{max}: ↓ 0,40</p> <p>Etraviriini AUC₁₂: ↔ 1,06</p> <p>Etraviriini C_{max}: ↔ 1,05</p> <p>Etraviriini C₁₂: ↔ 1,08</p>	<p>Etraviriini on hyväksytty käytettäväksi vain yhdistelmänä tehostetun proteaasinestäjän kanssa. Yhdistelmähoito etraviriini + proteaasinestäjä, ks. jäljempänä.</p>
Nevirapiini 200 mg x 2/vrk (maraviroki 300 mg kerta-annoksena)	<p>Maraviroki AUC₁₂: ↔ verrattuna aiempiin verrokkitietoihin</p> <p>Maraviroki C_{max}: ↑ verrattuna aiempiin verrokkitietoihin</p> <p>Nevirapiinipitoisuuksia ei ole mitattu, ei vaikutusta odotettavasti.</p>	<p>Vertailu aiempiin tietoihin altistuksesta verrokeilla viittaa siihen, että CELSENTRI 300 mg x 2/vrk -annostuksen ja nevirapiinin voi antaa samanaikaisesti annosta muuttamatta.</p>
<i>Proteaasinestäjät (PI)</i>		
Atatsanaviiri 400 mg x 1/vrk (maraviroki 300 mg x 2/vrk)	<p>Maraviroki AUC₁₂: ↑ 3,57</p> <p>Maraviroki C_{max}: ↑ 2,09</p> <p>Atatsanaviiripitoisuuksia ei ole mitattu, ei vaikutusta odotettavasti.</p>	<p>CELSENTRI-annos on pienennettävä 150 mg:aan kahdesti vuorokaudessa yhteisannossa proteaasinestäjän kanssa; paitsi</p>

Atatsanaviiri/ritonaviiri 300 mg/100 mg x 1/vrk (maraviroki 300 mg x 2/vrk)	Maraviroki AUC ₁₂ ↑ 4,88 Maraviroki C _{max} : ↑ 2,67 Atatsanaviiri- /ritonaviiripitoisuuksia ei ole mitattu, ei vaikutusta odotettavasti.	yhdistelmähoidossa tipranaviirin/ritonaviirin kanssa, jolloin CELSENTRI-annoksen tulee olla 300 mg x 2/vrk.
Lopinaviiri/ritonaviiri 400 mg/100 mg x 2/vrk (maraviroki 300 mg x 2/vrk)	Maraviroki AUC ₁₂ ↑ 3,95 Maraviroki C _{max} : ↑ 1,97 Lopinaviiri- /ritonaviiripitoisuuksia ei ole mitattu, ei vaikutusta odotettavasti.	
Sakinaviiri/ritonaviiri 1 000 mg/100 mg x 2/vrk (maraviroki 100 mg x 2/vrk)	Maraviroki AUC ₁₂ ↑ 9,77 Maraviroki C _{max} : ↑ 4,78 Sakinaviiri- /ritonaviiripitoisuuksia ei ole mitattu, ei vaikutusta odotettavasti.	
Darunaviiri/ritonaviiri 600 mg/100 mg x 2/vrk (maraviroki 150 mg x 2/vrk)	Maraviroki AUC ₁₂ ↑ 4,05 Maraviroki C _{max} : ↑ 2,29 Darunaviiri- /ritonaviiripitoisuudet olivat yhdenmukaiset aiempien tietojen kanssa.	
Nelfinaviiri	Saatavilla olevat tiedot yhteisannosta nelfinaviirin kanssa ovat vähäisiä. Nelfinaviiri on potentti CYP3A4:n estäjä ja odotettavasti suurentaisi maravirokipitoisuuksia.	
Indinaviiri	Saatavilla olevat tiedot yhteisannosta indinaviirin kanssa ovat vähäisiä. Indinaviiri on potentti CYP3A4:n estäjä. Kolmannen vaiheen tutkimusten farmakokineettinen populaatioanalyysi viittaa siihen, että maravirokiannoksen pienentäminen yhteisannossa indinaviirin kanssa tuottaa asianmukaisen maravirokialtistuksen.	
Tipranaviiri/ritonaviiri 500 mg/200 mg x 2/vrk (maraviroki 150 mg x 2/vrk)	Maraviroki AUC ₁₂ ↔ 1,02 Maraviroki C _{max} : ↔ 0,86 Tipranaviiri- /ritonaviiripitoisuudet olivat yhdenmukaiset aiempien tietojen kanssa.	

Fosamprenaviiri/ritonaviiri 700 mg/100 mg x 2/vrk (maraviroki 300 mg x 2/vrk)	Maraviroki AUC ₁₂ : ↑ 2,49 Maraviroki C _{max} : ↑ 1,52 Maraviroki C ₁₂ : ↑ 4,74 Amprenaviiri AUC ₁₂ : ↓ 0,65 Amprenaviiri C _{max} : ↓ 0,66 Amprenaviiri C ₁₂ : ↓ 0,64 Ritonaviiri AUC ₁₂ : ↓ 0,66 Ritonaviiri C _{max} : ↓ 0,61 Ritonaviiri C ₁₂ : ↔ 0,86	Samanaikaista käyttöä ei suositella. Amprenaviirin C _{min} :ssa havaitut merkittävät pienenemiset voivat johtaa virologiseen epäonnistumiseen potilailla.
NNRTI + PI		
Efavirensi 600 mg x 1/vrk + lopinaviiri/ritonaviiri 400 mg/100 mg x 2/vrk (maraviroki 300 mg x 2/vrk)	Maraviroki AUC ₁₂ : ↑ 2,53 Maraviroki C _{max} : ↑ 1,25 Efavirensi-, lopinaviiri- /ritonaviiri-pitoisuuksia ei ole mitattu, ei vaikutusta odotettavasti.	CELSENTRI-annos on pienennettävä 150 mg:aan kahdesti vuorokaudessa yhteisannossa efavirensin ja proteaasimestäjän kanssa (paitsi tipranaviiri/ritonaviirin, jolloin annoksen on oltava 600 mg kahdesti vuorokaudessa).
Efavirensi 600 mg x 1/vrk + sakinaviiri/ritonaviiri 1 000 mg/100 mg x 2/vrk (maraviroki 100 mg x 2/vrk)	Maraviroki AUC ₁₂ : ↑ 5,00 Maraviroki C _{max} : ↑ 2,26 Efavirensi-, sakinaviiri- /ritonaviiripitoisuuksia ei ole mitattu, ei vaikutusta odotettavasti.	CELSENTRIN ja fosamprenaviirin/ritonaviirin samanaikaista käyttöä ei suositella.
Efavirensi ja atatsanaviiri/ritonaviiri tai darunaviiri/ritonaviiri	Ei ole tutkittu. Atatsanaviirin/ritonaviirin tai darunaviirin/ritonaviirin aikaansaaman eston asteen perusteella altistus on odotettavasti suurentunut potilaalla, joka ei saa efavirensiä.	
Etraviriini ja darunaviiri/ritonaviiri (maraviroki 150 mg x 2/vrk)	Maraviroki AUC ₁₂ : ↑ 3,10 Maraviroki C _{max} : ↑ 1,77 Etraviriini AUC ₁₂ : ↔ 1,00 Etraviriini C _{max} : ↔ 1,08 Etraviriini C ₁₂ : ↓ 0,81 Darunaviiri AUC ₁₂ : ↓ 0,86 Darunaviiri C _{max} : ↔ 0,96 Darunaviiri C ₁₂ : ↓ 0,77 Ritonaviiri AUC ₁₂ : ↔ 0,93 Ritonaviiri C _{max} : ↔ 1,02 Ritonaviiri C ₁₂ : ↓ 0,74	CELSENTRI-annos on pienennettävä 150 mg:aan kahdesti vuorokaudessa yhteisannossa etraviriinin ja proteaasimestäjän kanssa. CELSENTRIN ja fosamprenaviirin/ritonaviirin samanaikaista käyttöä ei suositella.
Etraviriini ja lopinaviiri/ritonaviiri, sakinaviiri/ritonaviiri tai atatsanaviiri/ritonaviiri	Ei ole tutkittu. Lopinaviirin/ritonaviirin, sakinaviirin/ritonaviirin tai atatsanaviirin/ritonaviirin aikaansaaman eston asteen perusteella altistus on odotettavasti suurentunut potilaalla, joka ei saa etraviriinia.	

ANTIBIOOTIT		
Sulfametoksatsoli/trimetopriimi 800 mg/160 mg x 2/vrk (maraviroki 300 mg x 2/vrk)	Maraviroki AUC ₁₂ : ↔ 1,11 Maraviroki C _{max} : ↔ 1,19 Sulfametoksatsoli/trimetopriimi- pitoisuuksia ei ole mitattu, ei vaikutusta odotettavasti.	CESENTRI 300 mg x 2/vrk -annostuksen ja sulfametoksatsoli/trimetopriimin voi antaa samanaikaisesti annosta muuttamatta
Rifampisiini 600 mg x 1/vrk (maraviroki 100 mg x 2/vrk)	Maraviroki AUC: ↓ 0,37 Maraviroki C _{max} : ↓ 0,34 Rifampisiinipitoisuuksia ei ole mitattu, ei vaikutusta odotettavasti.	CESENTRI-annos on suurennettava 600 mg:aan kahdesti vuorokaudessa yhteisannossa rifampisiinin kanssa, jos potilas ei saa potenttia CYP3A4:n estäjää. Tätä annosmuutosta ei ole tutkittu HIV-potilailla. Katso myös kohta 4.4.
Rifampisiini + efavirensi	Yhdistelmähoitoa kahden induktorin kanssa ei ole tutkittu. Riskinä saattavat olla suboptimaaliset lääkepitoisuudet, mihin liittyy riski virologisen vasteen menettämisestä ja resistenssin kehittymisestä.	CESENTRIN ja rifampisiinin + efavirensin samanaikaista käyttöä ei suositella.
Rifabutiini + proteaasinestäjä	Ei ole tutkittu. Rifabutiinia pidetään heikompana induktorina kuin rifampisiinia. Kun rifabutiini yhdistetään proteaasinestäjiin, jotka ovat potentteja CYP3A4:n estäjiä, maravirokiin kohdistuu odotettavasti puhdas estovaikutus.	CESENTRI-annos on pienennettävä 150 mg:aan kahdesti vuorokaudessa yhteisannossa rifabutiinin ja proteaasinestäjän kanssa (paitsi tipranaviiri/ritonaviirin, jolloin annoksen on oltava 300 mg kahdesti vuorokaudessa). Katso myös kohta 4.4. CESENTRIN ja fosamprenaviirin/ritonaviirin samanaikaista käyttöä ei suositella.
Klaritromysiini, telitromysiini	Ei ole tutkittu, mutta molemmat ovat potentteja CYP3A4:n estäjiä, jotka odotettavasti suurentaisivat maravirokipitoisuuksia.	CESENTRI-annos on pienennettävä 150 mg:aan kahdesti vuorokaudessa yhteisannossa klaritromysiinin ja telitromysiinin kanssa.
EPILEPSIALÄÄKKEET		
Karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini	Ei tutkimuksia; kyseiset lääkkeet ovat kuitenkin voimakkaita CYP3A4:n induktoreja, joten ne odotettavasti pienentävät maravirokipitoisuuksia.	CESENTRI-annos on suurennettava 600 mg:aan kahdesti vuorokaudessa, jos samanaikaisesti annetaan karbamatsepiinia, fenobarbitaalia tai fenytoiinia eikä potilas käytä voimakasta CYP3A4:n estäjää.
SIENILÄÄKKEET		
Ketokonatsoli 400 mg x 1/vrk (maraviroki 100 mg x 2/vrk)	Maraviroki AUC _{tau} : ↑ 5,00 Maraviroki C _{max} : ↑ 3,38 Ketokonatsolipitoisuuksia ei ole mitattu, ei vaikutusta odotettavasti.	CESENTRI-annos on pienennettävä 150 mg:aan kahdesti vuorokaudessa yhteisannossa ketokonatsolin kanssa.

Itrakonatsoli	Ei ole tutkittu. Itrakonatsoli on potentti CYP3A4:n estäjä, joka odotettavasti suurentaisi maravirokialtistusta.	CESENTRI-annos on pienennettävä 150 mg:aan kahdesti vuorokaudessa yhteisannossa itrakonatsolin kanssa.
Flukonatsoli	Flukonatsolia pidetään kohtalaisena CYP3A4:n estäjänä. Farmakokineettiset populaatiotutkimukset viittaavat siihen, ettei maravirokiannosta tarvitse muuttaa.	Varovaisuutta on noudatettava annettaessa CESENTRIÄ 300 mg kahdesti vuorokaudessa yhdessä flukonatsolin kanssa.
VIRUSLÄÄKKEET		
Hepatiitti B:n hoitoon tarkoitetut lääkkeet		
Pegyyloitu interferoni	Pegyyloitua interferonia ei ole tutkittu, ei yhteisvaikutusta odotettavasti.	CESENTRI 300 mg x 2/vrk -annostuksen ja pegyyloidun interferonin voi antaa samanaikaisesti annosta muuttamatta.
Hepatiitti C:n hoitoon tarkoitetut lääkkeet		
Ribaviriini	Ribaviriinia ei ole tutkittu, ei yhteisvaikutusta odotettavasti.	CESENTRI 300 mg x 2/vrk -annostuksen ja ribaviriinin voi antaa samanaikaisesti annosta muuttamatta.
LÄÄKKEIDEN VÄÄRINKÄYTTÖ		
Metadoni	Ei ole tutkittu, ei yhteisvaikutusta odotettavasti.	CESENTRI 300 mg x 2/vrk -annostuksen ja metadonin voi antaa samanaikaisesti annosta muuttamatta.
Buprenorfiini	Ei ole tutkittu, ei yhteisvaikutusta odotettavasti.	CESENTRI 300 mg x 2/vrk -annostuksen ja buprenorfiinin voi antaa samanaikaisesti annosta muuttamatta.
LIPIDITASOJA ALENTAVAT LÄÄKKEET		
Statiinit	Ei ole tutkittu, ei yhteisvaikutusta odotettavasti.	CESENTRI 300 mg x 2/vrk -annostuksen ja statiinit voi antaa samanaikaisesti annosta muuttamatta.
RYTMIHÄIRIÖLÄÄKKEET		
Digoksiini 0.25 mg kerta-annos (maraviroki 300 mg x 2/vrk)	Digoksiini AUC _t : ↔ 1,00 Digoksiini C _{max} : ↔ 1,04 Maravirokin konsentraatioita ei mitattu, ei odotettua yhteisvaikutusta	CESENTRI 300 mg x 2/vrk – annostuksen ja digoksiinin voi antaa samanaikaisesti annosta muuttamatta. Maravirokin vaikutusta digoksiiniin annoksella 600 mg x 2/vrk ei ole tutkittu.
SUUN KAUTTA OTETTAVAT EHKÄISYVALMISTEET		
Etinyyliestradioli 30 mikrog x 1/vrk (maraviroki 100 mg x 2/vrk)	Etinyyliestradioli AUC _t : ↔ 1,00 Etinyyliestradioli C _{max} : ↔ 0,99 Maravirokipitoisuuksia ei ole mitattu, ei vaikutusta odotettavasti.	CESENTRI 300 x 2/vrk -annostuksen ja etinyyliestradiolin voi antaa samanaikaisesti annosta muuttamatta.

Levonorgestreeli 150 mikrog x 1/vrk (maraviroki 100 mg x 2/vrk)	Levonorgestreeli AUC ₁₂ : ↔ 0,98 Levonorgestreeli C _{max} : ↔ 1,01 Maravirokipitoisuuksia ei ole mitattu, ei vaikutusta odotettavasti.	CESENTRI 300 mg x 2/vrk -annostuksen ja levonorgestreelin voi antaa samanaikaisesti annosta muuttamatta.
<i>RAUHOITAVAT LÄÄKKEET</i>		
Bentsodiatsepiinit		
Midatsolaami 7,5 mg kerta-annoksena (maraviroki 300 mg x 2/vrk)	Midatsolaami AUC: ↔ 1,18 Midatsolaami C _{max} : ↔ 1,21 Maravirokipitoisuuksia ei ole mitattu, ei vaikutusta odotettavasti.	CESENTRI 300 mg x 2/vrk -annostuksen ja midatsolaamin voi antaa samanaikaisesti annosta muuttamatta.
<i>KASVIROHDOSVALMISTEET</i>		
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)	Maravirokin ja mäkikuisman samanaikainen anto pienentää odotettavasti maravirokipitoisuuksia huomattavasti, jolloin lääkepitoisuudet saattavat pienentyä suboptimaalisiksi, mikä voi johtaa virologisen vasteen menettämiseen ja mahdollisen resistenssin kehittymiseen maravirokille.	Maravirokin ja mäkikuisman tai mäkikuismaa sisältävien tuotteiden samanaikaista käyttöä ei suositella.

* Maravirokin annostelusuositukset lapsille tilanteessa, jossa samanaikaisesti käytetään antiretroviruslääkitystä ja muita lääkevalmisteita, ks. taulukko 1.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja maravirokin käytöstä raskaana oleville naisille. Maravirokin vaikutusta ihmisen raskauteen ei tunneta. Eläintutkimuksissa osoitettiin lisääntymistoksisuutta, kun altistukset olivat suuria. Tutkituilla eläinlajeilla ensisijainen farmakologinen aktiivisuus (hakuisuus CCR5-reseptoreihin) oli vähäistä (ks. kohta 5.3). Maravirokia tulee käyttää raskausaikana vain, jos odotettavissa oleva hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisesti koituvan riskin.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö maraviroki ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet maravirokin erittyvän runsaina määrinä maitoon. Ensisijainen farmakologinen aktiivisuus (hakuisuus CCR5-reseptoreihin) oli tutkituilla lajeilla vähäistä (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Suositellaan, että HIV-infektoituneet äidit eivät missään olosuhteissa imetä lapsiaan HIV:n tarttumisen välttämiseksi.

Hedelmällisyys

Maravirokin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Rotilla maravirokilla ei ollut haitallisia vaikutuksia urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Maravirokilla saattaa olla vähäistä vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaille on kerrottava, että maravirokihoidon aikana on ilmoitettu heitehuimausta. Potilaan kliininen tila ja maravirokin haittavaikutusprofiili on otettava huomioon potilaan ajokykyyn, pyöräilykykyyn ja koneiden käyttökykyyn arvioinnissa.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuudesta

Aikuiset

Hoitoon liittyneiden haittavaikutusten arviointi perustuu yhdistettyihin tietoihin kahdesta 2b/3 vaiheen tutkimuksesta jo hoitoa saaneilla aikuispotilailla (MOTIVATE 1 ja MOTIVATE 2) ja yhdestä tutkimuksesta aiemmin hoitamattomilla aikuispotilailla (MERIT), joilla oli CCR5-hakuinen HIV-1 (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset 2b/3 vaiheen tutkimuksissa olivat pahoinvointi, ripuli, väsymys ja päänsärky. Nämä haittavaikutukset olivat yleisiä ($\geq 1/100$ – $<1/10$).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Yleisyysluokkien määritelmät ovat: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$ - $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1\ 000$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Seuraavassa lueteltuja haittavaikutuksia ja laboratorioarvojen poikkeamia ei ole vakioitu altistuksen suhteen.

Taulukko 3: Kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeen todetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Yleisyys
Infektiot	Pneumonia, ruokatorven kandidiaasi	melko harvinainen
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Sappiteiden syöpä, diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma, Hodgkinin tauti, luometastaasit, maksametastaasit, vatsakalvon metastaasit, nenänielusyöpä, ruokatorven karsinooma	harvinainen
Veri ja imukudos	Anemia	yleinen
	Pansytopenia, granulositytopenia	harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia	yleinen
Psyykkiset häiriöt	Depressio, unettomuus	yleinen
Hermosto	Kouristuskohdaukset ja epileptiset häiriöt	melko harvinainen
Sydän	Angina pectoris	harvinainen
Verisuonisto	Posturaalinen hypotensio (ks. kohta 4.4)	melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu, ilmavaivat, pahoinvointi.	yleinen
Maksa ja sappi*	ALAT-pitoisuus suurentunut, ASAT-pitoisuus suurentunut	yleinen
	Hyperbilirubinemia, suurentunut gammaglutamyyli transferaasipitoisuus	melko harvinainen
	Toksinen hepatiitti, maksan toimintahäiriö, maksakirroosi, suurentunut alkalisen fosfataasin pitoisuus veressä	harvinainen

	Maksan vajaatoiminta, johon liittyy allergisia piirteitä	hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma	yleinen
	Stevens–Johnsonin oireyhtymä / Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	harvinainen / tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	Myosiitti, veren suurentunut kreatiiniinikinaasipitoisuus	melko harvinainen
	Lihasadrofia	harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	Munuaisten toimintahäiriö, proteinuria	melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus	yleinen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Viivästyneitä yliherkkyysoireita, jotka ilmenevät tyypillisesti 2–6 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta ja joihin kuuluu ihottumaa, kuumetta, eosinofiliaa ja maksareaktioita, on ilmoitettu (ks. myös kohta 4.4). Iho- ja maksareaktiot voivat esiintyä yksittäisinä tapahtumina tai yhdessä.

HIV-potilailla, joilla on vaikea immuunikato antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloittamishetkellä, voi ilmetä oireettomien tai residuaalisten opportunististen taudinaiheuttajien aiheuttama tulehdusreaktio. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluva aika on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroosia on ilmoitettu erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnustettuja riskitekijöitä, pitkälle edennyt HIV-infektio ja/tai jotka ovat saaneet antiretroviraalista yhdistelmähoitoa pitkään. Osteonekroosin esiintymistiheyttä ei tiedetä (ks. kohta 4.4).

Posturaalisen hypotension aiheuttamia pyörtymistapauksia (syncope) on raportoitu.

Laboratoriotulosten poikkeamat

Taulukossa 4 on lueteltu laboratorioarvojen enimmäismuutoksiin (lähtöarvoista riippumatta) perustuvat 3. ja 4. asteen (ACTG-kriteerit) poikkeamat, joiden ilmaantuvuus oli $\geq 1\%$.

Taulukko 4: Laboratorioarvojen enimmäismuutoksiin (lähtöarvoista riippumatta) perustuvat 3. ja 4. asteen poikkeamat (ACTG-kriteerit), joiden ilmaantuvuus oli $\geq 1\%$ MOTIVATE 1- ja MOTIVATE 2 -tutkimuksissa (yhdistetty analyysi, enintään 48 vk)

Laboratorioparametri	Raja-arvo	Maraviroki300 mg x 2/vrk + peruslääkitys n = 421* (%)	Lume- + peruslääkitys n = 207* (%)
Maksa ja sappi			
Aspartaattiaminotransferaasi	> 5,0 x ULN	4,8	2,9
Alaniiniaminotransferaasi	> 5,0 x ULN	2,6	3,4
Kokonaisbilirubiini	> 5,0 x ULN	5,5	5,3
Ruoansulatuselimistö			
Amylaasi	> 2,0 x ULN	5,7	5,8
Lipaasi	> 2,0 x ULN	4,9	6,3
Veri ja imukudos			
Absoluuttinen neutrofiilimäärä	< 750/mm ³	4,3	1,9

ULN: Upper Limit of Normal, normaalin vaihteluvälin yläraja-arvo

* Prosentuaaliset osuudet perustuvat kokonaispotilasmäärään, jolla kyseinen laboratorioparametri arvioitiin.

MOTIVATE-tutkimuksia jatkettiin 96 viikon jälkeen viiteen vuoteen ulottuvalla havainnointivaiheella, jotta voitiin arvioida maravirokin pitkäaikaista turvallisuutta. Pitkäaikaiseen turvallisuuteen/valittuihin päätetapahtumiin sisältyi kuolema, AIDS-vaiheen määrittelevät tapahtumat, maksan vajaatoiminta, sydäninfarkti/sydämen hapenpuute, maligniteetit, rabdomyolyyysi ja muut vakavat tulehdustilat maravirokihoidon aikana. Näiden valittujen päätetapahtumien ilmaantuvuus maravirokia käyttävillä potilailla tässä havainnointivaiheessa oli yhdenmukainen tutkimusten aiemmissa aikapisteissä havaittuun ilmaantuvuuteen.

Aiemmin hoitamattomilla potilailla 3. ja 4. asteen poikkeamat (ACTG-kriteerit) olivat samankaltaisia maraviroki- ja efavirensiryhmissä.

Pediatriiset potilaat

Valmisteen haittavaikutusprofiili pediatriisilla potilailla perustuu 48 viikon turvallisuustietoihin tutkimuksessa A4001031, jossa 103 HIV-1-positiivista, aiemmin hoidettua 2 – < 18 vuoden ikäistä potilasta sai maravirokia kahdesti vuorokaudessa yhdessä optimoidun peruslääkityksen kanssa. Pediatriisilla potilailla todettu turvallisuusprofiili vastasi yleisesti ottaen aikuisten kliinisissä tutkimuksissa todettua turvallisuusprofiilia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta–tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Kliinisissä tutkimuksissa suurin annettu annos oli 1 200 mg. Annosta rajoittanut haittavaikutus oli ortostaattinen hypotensio.

QT-ajan pidentymistä ilmeni koirilla, joilla plasman maravirokipitoisuus oli 6-kertainen, ja apinoilla, joilla plasman maravirokipitoisuus oli 12-kertainen verrattuna ihmisellä odotettavissa olevaan altistukseen suositellulla enimmäisannostuksella 300 mg kahdesti vuorokaudessa. Kliinisesti merkittävää QT-ajan pidentymistä ei kuitenkaan ilmennyt verrattuna lume- + peruslääkitykseen kolmannen vaiheen kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin maravirokin suositusannosta, eikä erillisessä farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin maravirokin mahdollisesti QT-aikaa pidentävää vaikutusta.

Hoito

Maravirokin yliannostukseen ei ole olemassa spesifistä vastalääkettä. Yliannostusta tulee hoitaa yleisillä elintoimintoja tukevilla toimenpiteillä, joihin kuuluvat potilaan pitäminen makuuasennossa ja peruselintoimintojen, verenpaineen ja EKG:n huolellinen arviointi.

Imeytymätön aktiivinen maraviroki eliminoidaan tarvittaessa oksennuttamalla tai mahahuuhtelulla. Imeytymättömän vaikuttavan lääkeaineen poistamisessa voidaan käyttää apuna myös aktiivihiihtä. Koska maraviroki sitoutuu proteiineihin kohtalaisesti, dialyysistä voi olla hyötyä maravirokin poistamisessa elimistöstä. Jatkohoidossa tulee noudattaa kansallisen myrkytystietokeskuksen suosituksia siellä, missä niitä on saatavilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, muut viruslääkkeet, ATC-koodi: J05AX09

Vaikutusmekanismi

Maraviroki kuuluu lääkeaineryhmään nimeltä CCR5-antagonistit. Maraviroki sitoutuu selektiivisesti ihmisen CCR5-kemokiinireseptoriin estäen CCR5-hakuisen HIV-1-viruksen pääsyn solun sisään.

Antiviraalinen aktiivisuus *in vitro*

Maravirokilla ei ole antiviraalista aktiivisuutta *in vitro* sellaisia viruksia vastaan, jotka pystyvät käyttämään CXCR4:ää soluunpääsyn apuseptorina (kahtalaishakuiset tai CXCR4-hakuiset virukset, joista käytetään jäljempänä yhteisnimitystä ”CXCR4:ää käyttävä” virus). Seerumin suhteen vakioitu EC₉₀-arvo oli 43:ssa kliinisessä HIV-1-primaari-isolaatissa 0,57 (0,06–10,7) ng/ml, eikä testattujen eri alatyypin välillä ollut merkittäviä muutoksia. Maravirokin antiviraalista aktiivisuutta HIV-2:ta vastaan ei ole arvioitu. Yksityiskohtaiset tiedot löytyvät CELSENTRI –valmistetta koskevan Euroopan lääkeviraston (EMA) verkkosivuilta julkisen EPAR-yhteenvedon farmakologisesta osuudesta.

Maravirokin ja muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden yhdistelmähoito ei ollut soluviljelmässä antagonistinen erilaisten nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien (NRTI), ei-nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien (NNRTI), proteaasinestäjien eikä HIV-fuusionestäjien enfüvirtidin suhteen.

Virologinen resistenssi

Virologinen resistenssi maravirokille voi kehittyä kahdella tavalla: esiin tulee elimistössä jo entuudestaan ollut virus, joka voi käyttää CXCR4:ää soluun tunkeutumisen apuseptorina (CXCR4:ää käyttävä virus), tai resistenssi kehittyy virukseen, joka käyttää yhä apuseptorina lääkkeeseen sitoutunutta CCR5:tä (CCR5-hakuinen virus).

In vitro

HIV-1-muunnokset, joiden herkkyys maravirokille oli vähentynyt, valikoitiin *in vitro* kahden CCR5-hakuisen viruksen siirroksen jälkeen (0 laboratorioskantaa, 2 kliinistä isolaattia). Maravirokille vastustuskykyiset virukset pysyivät CCR5-hakuisina, eikä yksikään CCR5-hakuinen virus muuttanut CXCR4:ää käyttäväksi virukseksi.

Fenotyypinen resistenssi

Maravirokille vastustuskykyisten virusten fenotyypisessä resistenssimäärityksessä pitoisuus-vastekuvaajissa ei saavutettu 100 %:n estoa testeissä, joissa käytettiin maravirokin sarjalaimennoksia (MPI-arvo [maximal percentage inhibition, maksimaalinen estoprosentti] < 100 %). Perinteinen IC₅₀/IC₉₀-kerrannaisuusmuutos ei ollut hyödyllinen parametri fenotyypisen resistenssin määrittämisessä, koska IC₅₀/IC₉₀-arvot pysyivät toisinaan muuttumattomina, vaikka herkkyys heikkeni merkittävästi.

Genotyypinen resistenssi

Mutaatioiden todettiin kertyvän gp120-vaippaproteiiniin (virusproteiini, joka sitoutuu CCR5:n apuseptoriin). Näiden mutaatioiden sijainti vaihteli eri isolaateissa. Siksi näiden mutaatioiden merkitystä muiden virusten maravirokiherkkyydelle ei tiedetä.

*Ristiresistenssi *in vitro**

Kliiniset HIV-1-isolaatit, jotka olivat vastustuskykyisiä NRTI- ja NNRTI-lääkkeille, proteaasineestäjille ja enfuvirtidille, olivat soluviljelmissä kaikki maravirokille herkkiä. *In vitro* -olosuhteissa ilmaantuneet maravirokille vastustuskykyiset virukset pysyivät herkkinä fuusionestäjä enfuvirtidille ja proteaasineestäjä sakinaviirille.

In vivo

Jo hoitoa saaneet aikuispotilaat

Päätutkimuksissa (MOTIVATE 1 ja MOTIVATE 2) viruksen hakuisuus muuttui seulonnan ja lähtötilanteen välillä (4–6 viikon ajanjakso) CCR5-hakuisesta CXCR4-hakuiseksi tai kahtalais-/sekahakuiseksi 7,6 %:lla potilaista.

Hoidon epäonnistuminen potilailla, joilla oli CXCR4:ää käyttävä virus

Niistä potilaista, joilla hoito epäonnistui, todettiin hoidon epäonnistumisen toteamishetkellä CXCR4:ää käyttävä virus noin 60 %:lla maravirokia saaneista ja 6 %:lla lume- + peruslääkitystä saaneista tutkimushenkilöistä. Hoidon aikana todetun CXCR4:ää käyttävän viruksen todennäköistä alkuperää selvitettiin yksityiskohtaisella kloonianalyysillä, jossa käytetyt virukset saatiin koko potilasjoukkoa edustaneelta 20 tutkimushenkilöltä (16 tutkimushenkilöltä maravirokiryhmistä ja 4 tutkimushenkilöltä lume- + peruslääkitystä saaneesta ryhmästä), joilla todettiin CXCR4:ää käyttävä virus hoidon epäonnistuttua. Tämä analyysi osoitti, että CXCR4:ää käyttävä virus oli peräisin näiden tutkimushenkilöiden elimistössä jo entuudestaan olleesta CXCR4:ää käyttävästä viruksesta, jota ennen hoidon aloittamista tehty testi ei ollut havainnut; syynä ei siis ollut lähtötilanteessa todetun CCR5-hakuisen viruksen mutaatio. Viruksen hakuisuustutkimuksessa, joka tehtiin maravirokihoidon epäonnistuttua CXCR4:ää käyttävän viruksen vuoksi potilailla, joilla oli lähtötilanteessa CCR5-virus, viruspopulaation osoitettiin muuntuvan takaisin CCR5-hakuiseksi 33:lla potilaalla 36:sta yli 35 päivää kestäneen seurannan aikana.

Kun hoito epäonnistuu CXCR4:ää käyttävän viruksen vuoksi, resistenssi muille antiretroviraalisille lääkkeille näyttäisi muodostuvan saatavilla olevien tietojen perusteella samankaltaiseksi kuin resistenssi CCR5-hakuiselle viruspopulaatiolle lähtötilanteessa. Siksi hoito-ohjelmaa valittaessa on oletettava, että aiemmin toteamatta jääneeseen CXCR4:ää käyttävään viruspopulaatioon (eli virusvähemmistöön) kuuluvat virukset ovat resistenssiltään samanlaisia kuin CCR5-hakuinen viruspopulaatio.

Hoidon epäonnistuminen potilailla, joilla oli CCR5-hakuinen virus

Fenotyypinen resistenssi

Niistä potilaista, joilla oli CCR5-hakuinen virus maravirokihoidon epäonnistumisen toteamishetkellä, 22 potilaalla 58:sta oli virus, jonka herkkyys maravirokille oli heikentynyt. Lopuilla 36 potilaalla ei saatu näyttöä herkkyydeltään heikentyneestä viruksesta eksploratiivisissa virologisissa analyyseissa, jotka tehtiin koko potilasjoukkoa edustaneesta ryhmästä. Viimeksi mainitulla ryhmällä oli merkkiaineita, jotka korreloivat huonoon hoitomyöntyvyyteen (lääkepitoisuus pieni ja vaihteleva ja residuaalinen herkkyys peruslääkitykselle usein laskennallisesti suuri). Jos hoito epäonnistuu vain CCR5-hakuista virusta kantaville potilaille, maravirokia voidaan yhä pitää aktiivisena, jos MPI-arvo on ≥ 95 % (PhenoSense Entry -määrittäminen). Residuaalista aktiivisuutta *in vivo* ei ole määritetty viruksille, joiden MPI-arvot ovat < 95 %.

Genotyypinen resistenssi

Suhteellisen pienellä potilasjoukolla maravirokia sisältävä hoito on epäonnistunut ja on esiintynyt fenotyypistä resistenssiä (eli virus on kyennyt hyödyntämään lääkkeeseen sitoutunutta CCR5-reseptoria MPI-arvon ollessa < 95 %). Toistaiseksi ei ole tunnistettu yhtäkään tyypimutaatiota (signature mutation). Toistaiseksi tunnistetut gp120-aminohapposubstituutiot ovat konteksti-riippuvaisia ja niiden vaikutus maravirokiherkkyyteen on arvaamaton.

Jo hoitoa saaneet pediatriset potilaat

48 viikon analyysissä (N = 103) ei-CCR5-hakuista virusta todettiin 5:llä 23 potilaasta (22 %) hoidon virologisen epäonnistumisen yhteydessä. Lisäksi yhdellä tutkittavalla oli CCR5-hakuinen virus, jonka herkkyys maravirokille oli alentunut hoidon virologisen epäonnistumisen yhteydessä; hoidon päättyessä tätä ei kuitenkaan enää todettu. Tutkittavilla, joiden hoito epäonnistui virologisesti, vaikutti olevan yleisesti huono hoitomyöntyvyys sekä maravirokihoidon että hoito-ohjelman muiden retroviruslääkkeiden suhteen. Tässä aiemmin hoidettujen lapsipotilaiden populaatioissa todetut maravirokiresistenssin mekanismit vastasivat yleisesti ottaen aikuispopulaatioissa todettuja mekanismeja.

Kliiniset tutkimustulokset

Tutkimukset hoitoa jo saaneilla aikuispotilailla, joilla oli CCR5-hakuinen virus

Maravirokin kliinistä tehoa (yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa) plasman HIV-RNA-tasojen ja CD4+-solumäärien suhteen on tutkittu kahdessa keskeisessä satunnaistetussa ja kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (MOTIVATE 1 ja MOTIVATE 2, n = 1 076), joihin osallistuneilla potilailla oli Monogram Trofile -testillä todettu CCR5-hakuinen HIV-1.

Potilaat, jotka täyttivät näiden tutkimusten sisäänottokriteerit, olivat altistuneet jo aiemmin vähintään 3:een eri antiretroviraaliseen lääkeaineryhmään kuuluvalla valmisteella [≥ 1 NRTI, ≥ 1 NNRTI, ≥ 2 proteaasimestäjä ja/tai enfuvirtidi] tai heillä oli todettu resistenssi vähintään yhdelle lääkeaineelle kussakin näistä lääkeaineryhmistä. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:2:1 saamaan joko maravirokia 300 mg (annosekvivalenssi) kerran tai kahdesti vuorokaudessa tai lumelääkettä yhdessä 3–6 antiretroviraalisesta lääkevalmisteesta (pois lukien pieniannoksinen ritonaviiri) koostuvan optimaalisen peruslääkityksen kanssa. Peruslääkitys valittiin tutkimushenkilön aiemman hoidon ja lähtötilanteessa tehdyn genotyypin ja fenotyypin resistenssimäärityksen perusteella.

Taulukko 5: Tutkimuspotilaiden taustatiedot ja lähtöarvot (yhdistetyt tutkimukset MOTIVATE 1 ja MOTIVATE 2)

Taustatiedot ja lähtöarvot	Maraviroki300 mg x 2/vrk + peruslääkitys n = 426	Lume- + peruslääkitys n = 209
Ikä (v) (vaihteluväli, vuosia)	46,3 21–73	45,7 29–72
Miessukupuoli	89,7 %	88,5 %
Rotu (valkoihoinen/mustaihoinen/muu)	85,2 % / 12 % / 2,8 %	85,2 % / 12,4 % / 2,4 %
Keskimääräinen HIV-1 RNA (log ₁₀ kopiota/ml) lähtötilanteessa	4,85	4,86
Mediaani CD4+-solumäärä (solua/mm ³) (vaihteluväli, solua/mm ³) lähtötilanteessa	166,8 (2,0–820,0)	171,3 (1,0–675,0)
Virustaakka seulonnassa $\geq 100\ 000$ kopiota/ml	179 (42,0 %)	84 (40,2 %)
CD4+-solumäärä lähtötilanteessa ≤ 200 solua/mm ³	250 (58,7 %)	118 (56,5 %)
Niiden potilaiden lukumäärä (prosentuaalinen osuus), joiden GSS (Genotypic Sensitivity Score) -pistemäärä ¹ oli:		
0	102 (23,9 %)	51 (24,4 %)
1	138 (32,4 %)	53 (25,4 %)
2	80 (18,8 %)	41 (19,6 %)
≥ 3	104 (24,4 %)	59 (28,2 %)

¹ Perustuu GeneSeq-resistenssitestiin.

Keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa oli mukana vain rajoitettu määrä muunrotuisia kuin valkoihoisia potilaita, ja siksi saatavilla olevat tiedot muista potilasjoukoista ovat hyvin vähäisiä.

Lähtötilanteeseen verrattuna CD4+-solumäärä kasvoi keskimäärin enemmän (+56 solua/mm³) potilailla, joilla yhdistelmähoito maravirokilla(300 mg x 2/vrk) ja peruslääkityksellä epäonnistui viruksen hakuuustyyppin muututtua kahtalais-/sekahakuiseksi tai CXCR4:ää käyttäväksi, kuin potilailla, joiden lume- + peruslääkitystä sisältänyt yhdistelmähoito (+13,8 solua/mm³) epäonnistui viruksen hakuuustyyppistä riippumatta.

Taulukko 6: Hoidon vaikuttavuus viikolla 48 (yhdistetyt tutkimukset MOTIVATE 1- ja MOTIVATE 2)

Lopputulokset	Maraviroki300 mg x 2/vrk + peruslääkitys n = 426	Lume- + peruslääkitys n = 209	Ero¹ (luottamusväli²)
HIV-1 RNA (log kopiota/ml), keskimääräinen muutos lähtötilanteesta	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327; -0,783)
Niiden potilaiden osuus (%), joilla HIV-1 RNA < 400 kopiota/ml	56,1 %	22,5 %	Odds ratio: 4,76 (3,24; 7,00)
Niiden potilaiden osuus (%), joilla HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	45,5 %	16,7 %	Odds ratio: 4,49 (2,96; 6,83)
CD4+-solumäärä, keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (solua/mikrol)	122,78	59,17	63,13 (44,28; 81,99) ²

¹p-arvot < 0,0001

² Kaikissa tehon päätemuuttujissa luottamusväli oli 95 %, lukuun ottamatta HIV-1 RNA:n muutosta lähtötilanteesta, jossa luottamusväli oli 97,5 %

MOTIVATE-tutkimusten retrospektiivisessä analyysissä, jossa käytettiin herkempää analyysimenetelmää (Trofile ES) tropismin seulomiseen, potilailla, joilla oli lähtötilanteessa havaittu vain CCR5-trooppista virusta, hoitovaste (< 50 kopiota/ml viikolla 48) oli 48,2 % maravirokihoitoa ja peruslääkitystä saaneilla (n=328) ja 16,3 % potilailla, jotka saivat lume- + peruslääkitystä (n=178).

Kaikissa analysoitujen potilaiden alaryhmissä maraviroki 300 mg x 2/vrk + peruslääkitys oli parempi kuin lume- + peruslääkitys (ks. taulukko 7). Hoidon lopputulos ei ollut yhtä edullinen niillä potilailla, joiden CD4-solumäärä oli lähtötilanteessa hyvin pieni (eli < 50 solua/mikrol). Tällä alaryhmällä todettiin paljon huonon ennusteen merkkejä, eli laaja resistenssi ja suuri virustaakka lähtötilanteessa. Maravirokilla osoitettiin kuitenkin merkittävä hoitoetu verrattuna lume- + peruslääkitykseen (ks. taulukko 7).

Taulukko 7: Niiden potilaiden osuudet alaryhmittäin, joilla saavutettiin < 50 kopiota/ml viikolla 48 (yhdistetyt tulokset MOTIVATE 1- ja MOTIVATE 2 -tutkimuksista)

Alaryhmät	HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	
	Maraviroki300 mg x 2/vrk + peruslääkitys n = 426	Lume + peruslääkitys n = 209
HIV-1 RNA seulonta (kopiota/ml): < 100 000 ≥ 100 000	58,4 % 34,7 %	26,0 % 9,5 %
CD4+ (solua/mikrol) lähtötilanteessa:		
< 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 %
Aktiivisia antiretroviraalisia lääkkeitä peruslääkityksessä: ¹		
0	32,7 %	2,0 %
1	44,5 %	7,4 %
2	58,2 %	31,7 %
≥ 3	62 %	38,6 %

¹GSS-pistemäärän perusteella.

Tutkimukset hoitoa jo saaneilla aikuispotilailla, joilla muu kuin CCR5-hakuinen virus

Eksploratiiviseen A4001029-tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli kahtalais-/sekahakuinen tai CXCR4-hakuinen HIV-1. Tutkimusasetelma oli samankaltainen kuin MOTIVATE 1- ja MOTIVATE 2 -tutkimuksissa. Näillä henkilöillä maravirokin käyttöön ei liittynyt HIV-1 RNA:n merkittävä vähenemistä verrattuna lumehoitoon, eikä haitallista vaikutusta CD4+-solumäärään todettu.

Tutkimukset aiemmin hoitamattomilla aikuispotilailla, joilla oli CCR5-hakuinen virus

Satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa (MERIT) verrattiin maravirokia efavirentsiin yhdessä tsidovudiinin/lamivudiinin kanssa (n=721, 1:1). 48 viikon hoidon jälkeen, maraviroki ei saavuttanut vertailukelpoisuutta (non-inferiority) efavirentsiin nähden, kun päätemuuttujan HIV-1 RNA:n raja-arvona oli < 50 kopiota/ml (vastaavasti 65,3 vs. 69,3 %, luottamusvälin alaraja -11.9%). maravirokilla hoidetuista potilaista suurempi osa keskeytti hoidon tehon puuttumisen takia (43 vs. 15), ja niillä potilailla, jotka keskeyttivät hoidon tehon puuttumisen takia, maravirokia saaneiden ryhmässä NRTI-resistenssin saaneiden osuus oli suurempi (useammin lamivudiinin kanssa). Maravirokia saaneet potilaat keskeyttivät hoidon muita harvemmin haittavaikutusten takia (15 vs. 49).

Tutkimukset samanaikaista hepatiitti B ja/tai C -infektiota sairastavilla aikuispotilailla

Muihin antiretroviruslääkkeisiin yhdistetyn maravirokin maksaturvallisuutta CCR5-hakuista HIV-1-infektiota ja samanaikaista hepatiitti C ja/tai B-infektiota sairastavilla potilailla, joiden HIV RNA <50 kopiota/ml, arvioitiin kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa. 70 tutkittavaa (Child-Pugh luokka A, n=64; Child-Pugh luokka B, n=6) satunnaistettiin maraviroki-ryhmään ja 67 tutkittavaa (Child-Pugh luokka A, n=59; Child-Pugh luokka B, n=8) satunnaistettiin lumeryhmään.

Primäärimuuttuja arvioi luokkien 3 ja 4 ALAT-poikkeavuuksien (>5-kertainen normaalin ylärajasta, jos lähtötilanteen ALAT ≤ normaalin ylärajaa; tai > 3,5-kertainen lähtötasosta, jos lähtötason ALAT > normaalin ylärajaa) esiintyvyyttä 48 viikon aikana. Yksi tutkittava saavuuti primäärimuuttujan

molemmissa haaroissa viikkoon 48 mennessä (lumeryhmässä viikolla 8 ja maraviroki-ryhmässä viikolla 36).

Tutkimukset aiemmin hoidetuilla lapsipotilailla, joiden virus oli CCR5-hakuinen

Tutkimus A4001031 on avoin monikeskustutkimus, johon osallistuneilla pediatriisilla potilailla (iältään 2 – alle 18-vuotiailla) oli erityisen tarkalla Trofile-testillä todettu CCR5-hakuisen HIV-1-viruksen aiheuttama infektio.

Tutkittavien HIV-1-RNA-arvojen oli oltava seulontavaiheessa yli 1 000 kopiota/ml.

Kaikki tutkittavat (n = 103) saivat maravirokia kahdesti vuorokaudessa sekä optimoitua peruslääkitystä. Maravirokin annostelu perustui kehon pinta-alaan, ja annoksia muutettiin sen mukaan, saiko henkilö myös voimakkaita CYP3A:n estäjiä ja/tai induktoreja.

Pediatriisilla potilailla, joille tehtiin onnistuneesti tropismitesti, todettiin kahtalais-sekahakuista / CXCR4-hakuista virusta noin 40 %:ssa seulontanäytteistä (8/27, 30 % 2–6-vuotiaiden näytteistä; 31/81, 38 % 6–12-vuotiaiden näytteistä; 41/90, 46 % 12–18-vuotiaiden näytteistä). Tämä korostaa, että tropismin testaus on tärkeää myös lapsipotilailla.

Tutkittavista 52 % oli tyttöjä ja 69 % mustia, ja ikäkeskiarvo oli 10 v (vaihteluväli 2–17 v). Lähtötilanteessa plasman HIV-1-RNA-tason keskiarvo oli 4,3 log₁₀ kopiota/ml (vaihteluväli 2,4–6,2 log₁₀ kopiota/ml), CD4+-solumäärän keskiarvo 551 solua/mm³ (vaihteluväli 1–1 654 solua/mm³) ja CD4+-solujen prosenttiosuuden keskiarvo 21 % (vaihteluväli 0–42 %).

Kun tietojen puuttuminen, hoidon vaihtaminen ja hoidon lopetus katsottiin analyysissä hoidon epäonnistumisiksi, plasman HIV-1-RNA-arvo oli 48 viikon kohdalla alle 48 kopiota/ml 48 %:lla maravirokin ja optimoidun peruslääkityksen yhdistelmää saaneista tutkittavista ja alle 400 kopiota/ml 65 %:lla tätä yhdistelmää saaneista tutkittavista. CD4+-solumäärän keskiarvo (%) suureni 247 solua/mm³ (5 %) lähtötilanteesta viikolle 48.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Maravirokin imeytyminen on vaihtelevaa monine huippuineen. Maravirokin huippupitoisuus (mediaani) plasmassa saavutetaan 2 tunnin kuluttua (vaihteluväli 0,5–4 tuntia) annettaessa terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille suun kautta 300 mg kerta-annoksena kauppaan tulevassa tablettimuodossa. Suun kautta otettavan maravirokin farmakokinetiikka ei ole annosvälillä suhteessa annokseen. 100 mg annoksen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 23 %, ja 300 mg:n annoksella se on odotettavasti 33 %. Maraviroki on effluksi-kuljettajaproteiini P-glykoproteiinin substraatti.

Kun terveille aikuisille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettiin 300 mg:n tabletti runsaasti rasvaa sisältäneen aamiaisen yhteydessä, maravirokin C_{max}- ja AUC-arvot pienenevät 33 %, ja 75 mg:n oraali-liuosannoksen ottaminen yhdessä runsasrasvaisen aamiaisen kanssa pienensi maravirokin AUC-arvoa 73 %. Tablettitutkimuksissa todettiin, että suurempia annoksia käytettäessä ruoan vaikutus pieni.

Aikuisten tutkimuksissa (lääkemuotona tabletit) ja lasten tutkimuksessa (lääkemuotona sekä tabletit että oraali-liuos) ei ollut ruokarajoituksia. Tulokset eivät viitanneet siihen, että lääkkeen ottaminen ruoan kanssa tai tyhjään mahaan olisi aiheuttanut mitään oleellisia teho- tai turvallisuusongelmia. Aikuiset, nuoret ja 2 vuotta täyttäneet, vähintään 10 kg painavat lapset voivat siis ottaa suositusannoksina käytettävät maravirokitabletit ja maravirokioraali-liuoksen joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Maraviroki sitoutuu (noin 76-prosenttisesti) ihmisen plasman proteiineihin. Sillä on osoitettu kohtalainen affiniteetti albumiiniin ja alfa-1-hapan glykoproteiiniin. Maravirokin jakautumistilavuus on noin 194 litraa.

Biotransformaatio

Tutkimukset ihmisellä ja *in vitro* -tutkimukset ihmisen maksan mikrosomeilla ja ilmennetyillä entsyymeillä ovat osoittaneet, että maraviroki metaboloituu pääasiassa sytokromi P450 -järjestelmän kautta metaboliiteiksi, jotka ovat olennaisilta osin inaktiivisia HIV-1:n suhteen. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että CYP3A4 on tärkein maravirokin metaboliasta vastaava entsyymi. *In vitro* -tutkimukset osoittavat myös, että polymorfiset entsyymit CYP2C9, CYP2D6 ja CYP2C19 eivät osallistu merkittävästi maravirokin metaboliaan.

Suun kautta otetun 300 mg kerta-annoksen jälkeen pääkomponentti verenkierrossa (noin 42 % radioaktiivisuudesta) on maraviroki. Ihmisellä tärkein verenkierrossa oleva metaboliitti on N-dealkylaatioissa muodostuva sekundaarinen amiini (noin 22 % radioaktiivisuudesta). Tällä polaaraisella metaboliitilla ei ole merkittävää farmakologista aktiivisuutta. Muut metaboliitit ovat mono-oksidaatiotuotteita ja muodostavat vain vähäisen osan plasman radioaktiivisuudesta.

Eliminaatio

Massa-tasapaino/erittymistutkimuksessa käytettiin maravirokin ¹⁴C-merkittyä 300 mg:n kerta-annosta. Koko radioaktiivisesti merkitystä lääkeaineesta noin 20 % löytyi virtsasta ja 76 % ulosteesta 168 tunnin aikajaksolla. Maraviroki oli pääkomponentti sekä virtsassa (keskimäärin 8 % annoksesta) että ulosteesta (keskimäärin 25 % annoksesta). Loppuosa erittyi metaboliitteina. Laskimoon annossa (30 mg) maravirokin puoliintumisaika oli 13,2 tuntia; 22 % annoksesta erittyi muuttumattomana virtsaan. Laskimoon annossa kokonaispuhdistuma oli 44,0 l/h ja munuaispuhdistuma 10,17 l/h.

Erityisryhmät:

Pediatriset potilaat

Kliinisen A4001031-tutkimuksen annoshakuvaiheessa maravirokin farmakokinetiikkaa arvioitiin intensiivisesti 50:llä aiemmin hoidetulla lapsipotilaalla, joilla oli CCR5-hakuisen HIV-1-viruksen aiheuttama infektio ja joiden ikä oli 2–18 v (paino 10,0–57,6 kg). Annokset annettiin ruoan kanssa farmakokinetiikan intensiivisen arvioinnin päivinä ja optimoitiin, kunnes antovälin pitoisuuskeskiarvo (C_{avg}) oli yli 100 ng/ml; muutoin maraviroki annettiin ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Maravirokin aloitusannos skaalattiin aikuisten annoksista 1,73 m²:n kehon pinta-alan perusteella lasten ja nuorten kehon pinta-alaan (m²) perustuvien luokkien mukaisesti. Annostelussa otettiin myös huomioon, saiko tutkittava optimoidun peruslääkityksen osana voimakasta CYP3A:n estäjää (38/50), voimakasta CYP3A:n induktoria (2/50) tai muita samanaikaisia lääkevalmisteita, jotka eivät olleet voimakkaita CYP3A:n estäjiä eivätkä voimakkaita CYP3A:n induktoreja (10/50). Farmakokinetiikkaa arvioitiin harvakseltaan kaikilla tutkittavilla. Tähän joukkoon kuului myös 47 tutkittavaa, jotka saivat voimakkaita CYP3A:n estäjiä mutta eivät osallistuneet annoshakuvaiheeseen. Voimakkaiden CYP3A:n estäjien ja/tai induktorien vaikutus maravirokin farmakokinetiikan parametreihin oli pediatrisilla potilailla samankaltainen kuin aikuisillakin on todettu.

Kehon pinta-alaan (m²) perustuvat luokat on muokattu painoon (kg) perustuviksi luokiksi, jotta annostelu yksinkertaistuu ja annosteluvirheet vähenevät (ks. kohta 4.2). Painoon (kg) perustuvien annosten käyttö aiemmin hoidetuilla HIV-1-positiivisilla lapsilla ja nuorilla tuottaa samankaltaiset maravirokialtistukset kuin aiemmin hoidetuilla aikuisilla on todettu heidän saatuaan maravirokia suositusannoksina yhdessä muiden lääkitysten kanssa. Maravirokin farmakokinetiikkaa alle 2-vuotiailla lapsipotilailla ei ole vahvistettu (ks. kohta 4.2).

Läkkäät potilaat

Tutkimusvaiheista 1 ja 2a sekä 3 on tehty populaatioanalyysi (16–65 v), eikä iällä ole havaittu vaikutusta (ks. kohta 4.2).

Heikentynyt munuaistoiminta

Tutkimuksessa verrattiin maravirokin 300 mg kerta-annoksen farmakokinetiikkaa terveillä vapaaehtoisilla (n=6) ja potilailla, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaistoiminta ($CL_{cr} < 30$ ml/min, n=6) ja loppuvaiheessa oleva munuaissairaus (ESRD). Maravirokingeometriset AUC_{inf} -keskiarvot (CV %) olivat seuraavat: terveet vapaaehtoiset (normaali munuaistoiminta) 1348,4 ng-h/ml (61 %); potilaat, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaistoiminta 4367,7 ng-h/ml (52 %); ESRD-potilaat (annostelu dialyysin jälkeen) 2677,4 ng-h/ml (40 %); ja ESRD-potilaat (annostelu ennen dialyysiä) 2805,5 ng-h/ml (45 %). C_{max} -arvot (CV %) olivat vastaavasti: 335,6 ng/ml; 801,2 ng/ml (56 %); 576,7 ng/ml (51 %) ja 478,5 ng/ml (38 %). Dialyysillä oli minimaalinen vaikutus ESRD-potilaiden maravirokialtistukseen. Maravirokialtistukset, jotka havaittiin munuaistoiminnaltaan vaikeasti heikentyneillä potilailla ja ESRD-potilailla, olivat vaihtelualueella, joka havaittiin maravirokin 300 mg kerta-annostutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla (normaali munuaistoiminta). Siksi annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on heikentynyt munuaistoiminta ja jotka saavat maravirokia ilman potentia CYP3A4:n estäjää (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5).

Lisäksi tutkimuksessa verrattiin maravirokin farmakokinetiikkaa toistuvassa annostelussa yhdessä sakinaviirin/ritonaviirin (potentti CYP3A4:n estäjä) 1000/100 mg x 2/vrk kanssa 7 päivän ajan terveillä vapaaehtoisilla (n=6) ja potilailla, joilla oli lievästi heikentynyt munuaistoiminta ($CL_{cr} > 50$ ja ≤ 80 ml/min, n=6) tai kohtalaisesti heikentynyt munuaistoiminta ($CL_{cr} \geq 30$ ja ≤ 50 ml/min, n=6). Tutkittavat saivat 150 mg maravirokia erilaisin antovälein (terveet vapaaehtoiset – 12 tunnin välein; potilaat, joilla oli lievästi heikentynyt munuaistoiminta – 24 tunnin välein; potilaat, joilla oli kohtalaisesti heikentynyt munuaistoiminta – 48 tunnin välein). Keskimääräiset 24 tunnin maravirokipitoisuudet (C_{avg}) olivat 445,1 ng/ml (normaali munuaistoiminta), 338,3 ng/ml (lievästi heikentynyt munuaistoiminta) ja 223,7 ng/ml (kohtalaisesti heikentynyt munuaistoiminta). Maravirokin 24–48 tunnin C_{avg} munuaistoiminnaltaan kohtalaisesti heikentyneillä potilailla oli pieni (C_{avg} : 32,8 ng/ml). 24 tuntia pidemmät antovälit potilailla, joilla on heikentynyt munuaistoiminta, voivat siis johtaa liian pieneen maravirokialtistukseen aikavälillä 24–48 tuntia.

Annoksen muuttaminen on välttämätön potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt ja jotka saavat maravirokia yhdessä potenttien CYP3A4:n estäjien kanssa (ks kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5).

Heikentynyt maksan toiminta

Maraviroki metaboloituu ja eliminoituu ensisijaisesti maksassa. Maravirokin 300 mg kerta-annoksen farmakokinetiikkaa terveillä tutkimushenkilöillä (n = 8) on verrattu potilaisiin, joiden maksan toiminta oli heikentynyt lievästi (Child–Pughin luokka A, n = 8) tai keskivaikeasti (Child–Pughin luokka B, n = 8). Verrattuna tutkimushenkilöihin, joiden maksan toiminta oli normaalia, C_{max} - ja AUC_{last} -arvojen geometriset keskiarvot olivat 11 % ja 25 % suurempia niillä tutkimushenkilöillä, joilla maksan toiminta oli heikentynyt lievästi, ja vastaavasti 32 % ja 46 % suurempia niillä tutkimushenkilöillä, joilla maksan toiminta oli heikentynyt keskivaikeasti. Keskivaikeasti heikentyneen maksan toiminnan vaikutukset saattavat olla aliarvioituja, koska saatavilla on vain vähän tietoja potilaista, joiden metaboliakyky on vähentynyt ja munuaispuhdistuma suurentunut. Tuloksia on siis tulkittava varoen. Maravirokin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu tutkimushenkilöillä, joilla maksan toiminta on heikentynyt vaikeasti (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Rotu

Mitään merkityksellisiä eroja valkoihoisten, aasialaisten ja mustaihoisten tutkimushenkilöiden välillä ei ole havaittu. Farmakokinetiikkaa muilla roduilla ei ole arvioitu.

Sukupuoli

Mitään merkityksellisiä eroja farmakokinetiikassa ei ole havaittu.

Farmakogenomiikka

Maravirokin farmakokinetiikka riippuu CYP3A5:n toiminnasta ja ilmentymistasosta, joihin geneettinen vaihtelu voi vaikuttaa. On todettu, että maravirokialtistus on toimivaa CYP3A5-proteiinia omaavilla henkilöillä (CYP3A5*1-alleeli) pienempi kuin henkilöillä, joilla CYP3A5-toimintaa ei ole (esim. CYP3A5*3, CYP3A5*6 ja CYP3A5*7). CYP3A5-alleelitaajuus riippuu etnisestä taustasta: valtaosa valkoihoisista (~ 90 %) on huonoja CYP3A5:n substraattien metaboloijia (ei yhtään toimivaa CYP3A5-alleelikopiota), kun taas noin 40 % afrikkalaisamerikkalaisista ja 70 % Saharan eteläpuolisen Afrikan väestöstä on tehokkaita metaboloijia (kaksi toimivaa CYP3A5-alleelikopiota).

Terveillä henkilöillä tehdyssä vaiheen 1 tutkimuksessa mustaihoisilla tutkittavilla, joiden CYP3A5-genotyyppi johti maravirokin tehokkaaseen metaboliaan (2 CYP3A5*1-alleelia; n = 12), oli 300 mg:n maravirokiannoksia kahdesti vuorokaudessa käytettäessä 37 % ja vastaavasti 26 % pienempi AUC-arvo kuin mustaihoisilla (n = 11) ja valkoihoisilla (n = 12) tutkittavilla, joiden CYP3A5-genotyyppi johti maravirokin huonoon metaboliaan (ei CYP3A5*1-alleelia). Maravirokialtistuksen ero tehokkaiden ja huonojen CYP3A5-metaboloijien välillä pieni, kun maraviroki annettiin yhdessä voimakkaan CYP3A:n estäjän kanssa: tehokkailla CYP3A5-metaboloijilla (n = 12) maravirokin AUC-arvo oli 17 % pienempi kuin huonoilla CYP3A5-metaboloijilla (n = 11), kun maravirokia annettiin 150 mg kerran vuorokaudessa ja samanaikaisesti käytettiin darunaviiria/kobisistaattia (800/150 mg).

Kaikilla vaiheen 1 tutkimuksen tutkittavilla saavutettiin C_{avg} -pitoisuudet, joilla on todettu olevan yhteys lähes maksimaaliseen virologiseen tehoon maravirokin käytön yhteydessä (75 ng/ml) aiemmin hoitamattomilla aikuispotilailla toteutetussa vaiheen 3 tutkimuksessa (MERIT). Vaikka CYP3A5-genotyyppien prevalenssi siis vaihtelee roduittain, CYP3A5-genotyypin vaikutusta maravirokialtistukseen ei pidetä kliinisesti merkittävänä eikä maravirokiannosta tarvitse muuttaa CYP3A5-genotyypin, rodun eikä etnisen taustan perusteella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ensisijaista farmakologista aktiivisuutta (hakuisuus CCR5-reseptoreihin) oli apinalla (100 % reseptoreista miehitettyinä) ja rajoittuneesti hiirellä, rotalla, kaniinilla ja koiralla. Hiirillä ja ihmisillä, joilta CCR5-reseptorit puuttuvat perinnöllisesti, ei ole ilmoitettu mitään merkittäviä haitallisia seurauksia.

In vitro- ja *in vivo*-tutkimukset ovat osoittaneet, että maraviroki saattaa pidentää QTc-aikaa hoitoannoksen ylittävillä annoksilla ilman näyttöä rytmihäiriöstä.

Rotalle tehdyissä toistuvan altistuksen toksisuustutkimuksissa toksisuuden ensisijaiseksi kohde-elimeksi tunnistettiin maksa (transaminaasitasojen nousut, sappitiehyeen hyperplasia ja kuolio).

Maravirokin mahdollista karsinogeenisuutta on arvioitu siirtogeenisillä hiirillä 6 kuukauden tutkimuksessa ja rotilla 24 kuukauden tutkimuksessa. Kun annos oli 300 mg kahdesti vuorokaudessa, minkä tuottama systeeminen altistus hiirille oli 7–39-kertainen (sitoutumattoman lääkeaineen AUC_{0-24 h}-mittaus) verrattuna altistukseen ihmisellä, maravirokin ei ilmoitettu lisäävän kasvainten ilmaantuvuutta tilastollisesti merkitsevästi. Maravirokin anto rotille aiheutti kilpirauhasen adenoomia, joihin liittyi adaptiivisia maksamuutoksia, silloin kun systeeminen altistus oli 21-kertainen verrattuna ihmisellä odotettavissa olevaan altistukseen. Näitä löydöksiä ei pidetä kovinkaan merkityksellisenä ihmisen kannalta. Lisäksi on ilmoitettu (pahanlaatuista) kolangiokarsinoomaa (2/60 uroksella, joiden annos oli 900 mg/kg) ja (hyvänlaatuista) kolangioma (1/60 naaraalla, joiden annos oli 500 mg/kg) rottatutkimuksessa, jossa systeeminen altistus oli vähintään 15-kertainen verrattuna ihmisellä odotettavissa olevaan vapaaseen altistukseen.

Maraviroki ei ollut mutageeninen eikä geenitoksinen *in vitro*- ja *in vivo*-testisarjoissa, joihin kuului mm. käänteismutaatiotesti bakteereilla, kromosomiberraatiotesti ihmisen lymfosyyteillä ja mikrotumatesti hiiren luuytimellä.

Maraviroki ei heikentänyt uros- eikä naarasrottien parittelukykyä tai hedelmällisyyttä. Se ei myöskään vaikuttanut hoidettujen urosrottien siemennesteeseen, kun annos oli enintään 1 000 mg/kg. Altistus tällä annostasolla vastasi 39-kertaisesti verenkierrassa olevan vapaan lääkeaineen arvioitua AUC-arvoa hoitoannostuksella 300 mg kahdesti vuorokaudessa.

Rotan ja kaniinin alkioiden ja sikiöiden kehitystä tutkittiin annoksilla, joiden tuottamat altistukset olivat jopa 39 ja 34 kertaa suurempia kuin verenkierrassa olevan vapaan lääkeaineen arvioitu AUC-arvo hoitoannostuksella 300 mg kahdesti vuorokaudessa. Seitsemällä kaniinisikiöllä todettiin ulkoisia anomalia emotoksisilla annoksilla ja 1 sikiöllä keskiannoksella 75 mg/kg.

Rotille tehdyissä pre- ja postnataalisissa kehitystutkimuksissa käytettiin annoksia, joiden tuottama altistus oli jopa 27 kertaa suurempi kuin verenkierrassa olevan vapaan lääkeaineen arvioitu AUC-arvo hoitoannostuksella 300 mg kahdesti vuorokaudessa. Motorisen aktiivisuuden lievää lisääntymistä huomattiin suurta annosta saaneilla sekä vieroituskäisillä että aikuisikäisillä urosrotilla. Sen sijaan naarailta ei todettu mitään vaikutuksia. Maravirokin anto emolle ei vaikuttanut sen jälkeläisten kehityksen muihin parametreihin, ei myöskään hedelmällisyyteen eikä lisääntymiskykyyn.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Selluloosa, mikrokiteinen
Kalsiumvetyfosfaatti, vedetön
Natriumtärkkelysglykolaatti
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 3350
Talkki
Soijalesitiini
Indigokarmiini (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

CELSENTRI 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

HDPE-tablettipurkki, jossa on polypropeeninen turvasuljin ja alumiinifoliosta/polyeteenistä valmistettu kuumainduktiosinetti. Purkissa on 120 kalvopäällysteistä tablettia.

CELSENTRI 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen

HDPE-tablettipurkki, jossa on polypropeeninen turvasuljin ja alumiinifoliosta/polyeteenistä valmistettu kuumainduktiosinetti. Purkissa on 120 kalvopäällysteistä tablettia.

CELSENTRI 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

HDPE-tablettipurkki, jossa on polypropeeninen turvasuljin ja alumiinifoliosta/polyeteenistä valmistettu kuumainduktiosinetti. Purkissa on 180 kalvopäällysteistä tablettia.

PVC-läpipainopakkaus, jossa on lapsiturvallinen alumiini/polyetyleni tereftalaatti (PET) taustafolio ja joka on pakattu koteloon, jossa on 30, 60, 90 kalvopäällysteistä tablettia, ja kerrannaispakkaus, jossa on 180 kalvopäällysteistä tablettia (2 kpl 90 tabletin pakkauksia).

CELSENTRI 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen

HDPE-tablettipurkki, jossa on polypropeeninen turvasuljin ja alumiinifoliosta/polyeteenistä valmistettu kuumainduktiosinetti. Purkissa on 180 kalvopäällysteistä tablettia.

PVC-läpipainopakkaus, jossa on lapsiturvallinen alumiini/polyetyleni tereftalaatti (PET) taustafolio ja joka on pakattu koteloon, jossa on 30, 60, 90 kalvopäällysteistä tablettia, ja kerrannaispakkaus, jossa on 180 kalvopäällysteistä tablettia (2 kpl 90 tabletin pakkauksia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

CELSENTRI 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
EU/1/07/418/011

CELSENTRI 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen
EU/1/07/418/012

CELSENTRI 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
EU/1/07/418/001 (180 tablettia)
EU/1/07/418/002 (30 tablettia)
EU/1/07/418/003 (60 tablettia)
EU/1/07/418/004 (90 tablettia)
EU/1/07/418/005 (2 x 90 tablettia – kerrannaispakkaus)

CELSENTRI 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
EU/1/07/418/006 (180 tablettia)
EU/1/07/418/007 (30 tablettia)
EU/1/07/418/008 (60 tablettia)

EU/1/07/418/009 (90 tablettia)

EU/1/07/418/010 (2 x 90 tablettia - kerrannaispakkaus)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 18.09.2007

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.07.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoä tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CESENTRI 20 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 20 mg maravirokia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 1 millilitra oraalisuspensiota sisältää 1 mg natriumbetsoaattia (E211).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.

Kirkas, väritön oraaliliuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

CESENTRI on tarkoitettu yhdistelmähoitoon muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa jo aiemmin hoitoa saaneille aikuisille, nuorille ja 2 vuotta täyttäneille, vähintään 10 kg painaville lapsille, joilla on todettu vain CCR5-hakuksen HIV-1:n aiheuttama infektio (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Ennen CESENTRI-lääkkeen määräämistä on varmistettava, että potilaalla on todettavissa vain CCR5-hakuinen HIV-1 (CXCR4-hakuista tai kahtalais-/sekahakuista virusta ei siis todeta). Tämä varmistetaan potilaalta äskettäin otetusta verinäytteestä adekvaatisti validoidulla ja herkällä testimenetelmällä. CESENTRI-lääkkeen kliinisissä tutkimuksissa käytettiin Monogram Trofile -testiä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Viruksen hakuisuustyyppiä ei voida ennustaa luotettavasti potilaan aiemmin saaman hoidon ja aiemmin otetuista näytteistä tehdyn arvioinnin perusteella.

Toistaiseksi saatavilla ei ole tietoa CESENTRI-lääkkeen uudelleenkäytöstä potilailla, joilla on arviointihetkellä todettavissa vain CCR5-hakuinen HIV-1 mutta joilla hoito CESENTRI-valmisteella (tai muilla CCR5-antagonisteilla) on aiemmin epäonnistunut CXCR4-hakuksen tai kahtalais-/sekahakuksen viruksen suhteen. Saatavilla ei ole tietoa toiseen antiretroviraaliseen lääkeaineryhmään kuuluvan lääkevalmisteen vaihtamisesta CESENTRI-lääkkeeseen virologisesti suppressoiduilla potilailla. Muita hoitovaihtoehtoja on harkittava.

Aikuiset

CESENTRIN suositusannos on 150 mg (jos käytössä on voimakas CYP3A:n estäjä; käytössä voi olla myös voimakas CYP3A:n induktori), 300 mg (jos käytössä ei ole voimakasta CYP3A:n estäjää eikä induktoria) tai 600 mg kahdesti vuorokaudessa (jos käytössä on voimakas CYP3A:n induktori mutta ei voimakasta CYP3A:n estäjää) ja riippuu yhteisvaikutuksista samanaikaisesti annettavan antiretroviraalisen hoidon ja muiden lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

2 vuotta täyttäneet, vähintään 10 kg painavat lapset

Suosittelava CELSENTRI-annos perustuu painoon (kg) eikä saa ylittää aikuisten suositusannosta. CELSENTRI-oraaliliuosta (20 mg/ml) on määrättävä, jos lapsi ei pysty nielemään CELSENTRI-tabletteja luotettavasti.

Suosittelava CELSENTRI-annos vaihtelee ja riippuu yhteisvaikutuksista samanaikaisesti käytettävän antiretroviraalisen hoidon ja muiden lääkevalmisteiden kanssa. Vastaava aikuisten annostus, ks. kohta 4.5.

Monilla lääkkeillä on merkittävä vaikutus maravirokialtistukseen lääkeaineinteraktioiden vuoksi. Ennen CELSENTRI-annoksen määrittämistä painon perusteella on tutustuttava kohdassa 4.5 olevaan taulukkoon 2 ja määritettävä sen perusteella huolellisesti vastaava aikuisten annos. Tämän jälkeen vastaava lasten annos etsitään alla olevasta taulukosta 1. Jos annoksesta on edelleen epävarmuutta, kysytään neuvoa apteekkihenkilökunnalta.

Taulukko 1 Suositusannostus 2 vuotta täyttäneille, vähintään 10 kg painaville lapsille

Aikuisten annostus*	Samanaikaiset lääkitykset	Lasten CELSENTRI-annos painon mukaan			
		10 – alle 20 kg	20 – alle 30 kg	30 – alle 40 kg	vähintään 40 kg
150 mg x 2/vrk	CELSENTRI yhdessä voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa (käytössä voi olla myös CYP3A:n induktori)	50 mg x 2/vrk	75 mg x 2/vrk	100 mg x 2/vrk	150 mg x 2/vrk
300 mg x 2/vrk	CELSENTRI tilanteessa, jossa potilas ei käytä voimakasta CYP3A:n estäjää eikä voimakasta CYP3A:n induktoria	Näiden annosten tueksi ei ole tietoa		300 mg x 2/vrk	300 mg x 2/vrk
600 mg x 2/vrk	CELSENTRI yhdessä CYP3A:n induktorien kanssa (ilman samanaikaista voimakkaan CYP3A:n estäjän käyttöä)	Näiden annosten tueksi ei ole tietoa. CELSENTRI-valmistetta ei suositella lapsille, jotka käyttävät samanaikaisesti yhteisvaikutuksia aiheuttavia lääkevalmisteita, jotka edellyttäisivät aikuisilla annosta 600 mg x 2/vrk.			

* Lääkeaineinteraktioiden perusteella (ks. kohta 4.5)

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Kokemukset maravirokin käytöstä yli 65-vuotiaille potilaille ovat vähäisiä (ks. kohta 5.2), ja siksi varovaisuutta on noudatettava CELSENTRI-lääkkeen käytössä iäkkäille potilaille.

Heikentynyt munuaistoiminta

Aikuispotilaille, joiden kreatiiniinipuhdistuma on < 80 ml/min ja jotka saavat voimakkaita CYP3A4:n estäjiä, maravirokin annosväliä on muutettava 150 mg:aan kerran vuorokaudessa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Esimerkkejä lääkeaineista/lääkehoidoista, jotka ovat tällaisia voimakkaita CYP3A4:n estäjiä:

- ritonaviirilla tehostetut proteaasinestäjät (paitsi tipranaviiri/ritonaviiri)
- kobisistaatti
- itrakonatsoli, vorikonatsoli, klaritromysiini ja telitromysiini
- telapreviiri ja bosepreviiri.

Varovaisuutta on noudatettava CELSENTRI-lääkkeen käytössä aikuispotilaille, jonka munuaistoiminta on vaikeasti heikentynyt (CL_{cr} < 30 ml/min) ja joka saa voimakkaita CYP3A4:n estäjiä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Saatavilla olevan tiedon perusteella ei voida antaa spesifistä annossuositusta pediatriisille potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta. CELSENTRI-valmisteen käytössä on siis noudatettava varovaisuutta tässä potilasryhmässä.

Heikentynyt maksan toiminta

Saatavilla olevat tiedot aikuispotilaista, joiden maksan toiminta on heikentynyt, ovat vähäisiä, eikä saatavilla olevan tiedon perusteella voida antaa spesifistä annossuositusta pediatriisille potilaille. Siksi varovaisuutta on noudatettava CELSENTRI-lääkkeen käytössä potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriiset potilaat (alle 2-vuotiaat tai alle 10 kg painavat lapset)

CELSENTRI-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaiden tai alle 10 kg painavien lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.2). Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

CELSENTRI-lääkkeen voi ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Antiretroviruslääkityksen aikaansaaman tehokkaan virussuppression on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti residuaalista tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varotoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Maksasairaudet

Maravirokin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu erikseen potilailla, joilla on perussairautena jokin merkittävä maksasairaus.

Maravirokin käytön yhteydessä on raportoitu maksatoksisuutta ja maksan vajaatoimintaa, johon on liittynyt allergisia piirteitä. Lisäksi maravirokilla hoidetuilla jo aiemmin hoitoa saaneilla HIV-potilailla todettiin maksahaittojen lisääntymistä; 3. ja 4. asteen (ACTG-kriteerit) poikkeamien kokonaismäärä maksan toimintakokeiden tuloksissa ei kuitenkaan lisääntynyt (ks. kohta 4.8). Raportoidut maksan ja

sapen häiriöt aiemmin hoitamattomilla potilailla olivat melko harvinaisia ja ne jakautuivat tasaisesti eri hoitoryhmien välillä (ks. kohta 4.8). Maksan toiminnan poikkeamat voivat lisääntyä antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aikana, jos potilaalla on entuudestaan jokin maksan toimintahäiriö, mukaan lukien krooninen aktiivinen maksatulehdus. Tällaista potilasta on seurattava tavanomaisen käytännön mukaan.

Maravirokihoidon lopettamista on harkittava vakavasti, jos potilaalla ilmenee akuutin maksatulehduksen merkkejä tai oireita, erityisesti jos hänellä epäillään lääkeyliherkkyyttä tai jos maksan transaminaasiarvot ovat koholla ja niihin liittyy ihottumaa tai mahdollisen yliherkkyyden aiheuttamia muita systeemisiä oireita (esim. kutiseva ihottuma, eosinofilia tai koholla oleva IgE).

Tiedot samanaikaista hepatiitti B ja/tai C -infektiota sairastavista potilaista ovat vähäisiä (ks. kohta 5.1). Tällaisten potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta. Jos potilas saa samanaikaista viruslääkitystä hepatiitti B:n ja/tai C:n vuoksi, ks. tällaisten lääkevalmisteiden tuotetiedot.

Kokemukset potilaista, joilla maksan toiminta on heikentynyt, ovat vähäisiä. Siksi varovaisuutta on noudatettava maravirokin käytössä tällaisille potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Vaikeat iho- ja yliherkkyydsreaktiot

Yliherkkyydsreaktioita, mukaan lukien vaikeita ja mahdollisesti henkeä uhkaavia tapahtumia, on raportoitu maravirokia saavilla potilailla. Useimmissa tapauksissa kyseiset potilaat saivat samanaikaisesti muita lääkevalmisteita, joilla on yhteys tällaisiin reaktioihin. Reaktioita olivat mm. ihottuma, kuume ja joskus elimen toimintahäiriö ja maksan toimintahäiriö. Keskeytä maravirokin ja muiden epäiltyjen lääkkeiden käyttö välittömästi, jos vaikean ihoreaktion tai yliherkkyydsreaktion oireita tai löydöksiä kehittyy. Kliinistä statusta ja asiaankuuluvia veren kemian arvoja on seurattava ja aloitettava asianmukainen oireenmukainen hoito.

Sydän- ja verisuoniturvallisuus

Tiedot maravirokin käytöstä potilaille, joilla on vaikea sydän- ja verisuonitauti, ovat vähäisiä. Siksi tällaisten potilaiden maravirokihoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta. Keskeisissä tutkimuksissa, jotka tehtiin hoitoa jo saaneille potilaille, sepelvaltimotautitapahtumat olivat yleisempiä maravirokilla hoidetuilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla (11 tapausta 609 potilasvuotta kohti vs 0 tapausta 111 potilasvuotta kohti seuranta-aikana). Aiemmin hoitamattomilla potilailla näitä tapahtumia esiintyi yhtä vähäisessä määrin sekä maravirokia että vertailuvalmistetta (efavirentsi) saaneilla.

Posturaalinen hypotensio

Kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettiin suositeltua suurempia maravirokiannoksia, oireista posturaalista hypotensiota ilmeni useammin kuin lumelääkettä saaneilla. Varovaisuutta on noudatettava maravirokin annossa potilaille, joilla on samanaikaisesti käytössä verenpainetta tunnetusti alentavia lääkkeitä. Maravirokin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta myös vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla sekä potilailla, joilla on posturaalisen hypotension riskitekijöitä tai anamneesissa posturaalinen hypotensio. Potilailla, joilla on kardiovaskulaarisia liittännäissairauksia, voi olla suurentunut riski saada posturaalisen hypotension aiheuttamia kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia.

Heikentynyt munuaistoiminta

Posturaalisen hypotension riski voi olla suurentunut potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta ja joita hoidetaan voimakkailla CYP3A:n estäjillä tai tehostetuilla proteaasinestäjillä sekä maravirokilla. Tämä riski johtuu mahdollisesta maravirokin maksimipitoisuuden suurenemisesta, kun näille potilaille annetaan maravirokia samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A:n estäjien tai tehostettujen proteaasinestäjien kanssa.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

HIV-potilailla, joilla on vaikea immuunikato antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloittamishetkellä, voi ilmetä oireettomien tai residuaalisten opportunististen taudinaiheuttajien aiheuttama tulehdusreaktio, joka johtaa vakaviin kliinisiin tiloihin tai oireiden pahenemiseen. Tällaisia reaktioita on tyypillisesti havaittu antiretroviraalisen yhdistelmähoidon parin ensimmäisen viikon tai kuukauden kuluessa. Esimerkkejä ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistyneet ja/tai pesäkkeiset mykobakteeri-infektiot ja *Pneumocystis jirovecii* (aiemmin *Pneumocystis carinii*)-keuhkokuume. Mahdolliset tulehdusoireet on arvioitava ja aloitettava tarvittaessa hoito. Immuunireaktivaation yhteydessä on raportoitu myös autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia). Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen.

Tropismi

Maravirokia saa käyttää ainoastaan silloin, kun potilaalla on todettavissa adekvaatisti validoidulla ja herkällä testimenetelmällä vain CCR5-hakuinen HIV-1 (CXCR4-hakuista tai kahtalais-/sekahakuista virusta ei siis todeta) (ks. kohdat 4.1, 4.2 ja 5.1). Maravirokin kliinisissä tutkimuksissa käytettiin Monogram Trofile -testiä. Viruksen hakuisuustyyppiä ei voida luotettavasti ennustaa potilaan aiemmin saaman hoidon ja aiemmin otetuista näytteistä tehdyn arvioinnin perusteella.

Viruksen hakuisuustyyppi HIV-1-potilailla muuttuu ajan myötä. Siksi hoito on aloitettava pian hakuisuustyyppin testauksen jälkeen.

Virusvähemmistöön kuuluvan, aiemmin havaitsemattoman CXCR4-hakuisen viruksen taustaresistenssi muille antiretroviraalisille lääkeaineryhmille on osoitettu samantyyppiseksi kuin CCR5-hakuisella viruksella.

Maravirokin käyttöä ei suositella aiemmin hoitamattomille potilaille perustuen kliinisen tutkimuksen tuloksiin tässä potilasryhmässä (ks. kohta 5.1).

Annoksen muuttaminen

Lääkärin on varmistettava, että maravirokiannosta muutetaan asianmukaisesti, kun maravirokia annetaan yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n estäjien ja/tai induktoreiden kanssa, koska tällainen yhdistelmäkäyttö voi vaikuttaa maravirokin pitoisuuksiin ja hoitovaikutuksiin (ks. kohdat 4.2 ja 4.5). Ks. myös yhdistelmähoidossa käytettävien muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot.

Osteonekroosi

Vaikka osteonekroosin etiologian arvellaan olevan monitekijäinen (mm. kortikosteroidien käyttö, alkoholin käyttö, vaikea immunosuppressio, suuri painoindeksi), osteonekroosia on ilmoitettu erityisesti potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio ja/tai joiden altistus antiretroviraaliselle yhdistelmähoidolle on kestänyt pitkään. Potilasta on kehoitettava hakeutumaan lääkäriin, jos hänellä ilmenee nivelsärkyä ja -kipua, niveljäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Mahdollinen vaikutus immunitettiin

CCR5-antagonistit saattavat heikentää immuunivastetta tietyille infektioille. Tämä on otettava huomioon infektioiden kuten aktiivisen tuberkuloosin ja invasiivisten sieni-infektioiden hoidossa. AIDS-diagnoosiin johtavien infektioiden ilmaantuvuus oli keskeisten tutkimusten maraviroki- ja lumelääkeryhmissä samaa luokkaa.

Apuaineet

CESENTRI sisältää 1 mg natriumbetsoaattia (E211) per millilitra.

CELSENTRI sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per millilitra eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Maraviroki metaboloituu sytokromi P450 CYP3A4:n ja CYP3A5:n kautta. Maravirokin samanaikainen anto CYP3A4-toimintaa indusoivien lääkevalmisteiden kanssa voi pienentää maravirokin pitoisuuksia ja vähentää sen hoitovaikutuksia. Maravirokin samanaikainen anto CYP3A4-toimintaa estävien lääkevalmisteiden kanssa voi suurentaa plasman maravirokipitoisuuksia. Maravirokiannoksen muuttamista suositellaan, kun maraviroki annetaan yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n estäjien ja/tai induktoreiden kanssa. Jäljempänä on lisätietoa samanaikaisesti annettavista lääkevalmisteista (ks. taulukko 2).

Maraviroki on P-glykoproteiinin ja OATP1B1-kuljettajaproteiinin substraatti, mutta näiden kuljettajaproteiinien vaikutusta maravirokialtistukseen ei tunneta.

In vitro- ja kliinisten tutkimustulosten perusteella maravirokin vaikutus samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan on vähäinen. *In vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, ettei maraviroki estä kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina OATP1B1- eikä MRP2-toimintaa eikä yhtäkään tärkeimmistä P450-entsyymeistä (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4). Maraviroki ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi midatsolaamin eikä ehkäisytableteissa käytettävien etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin farmakokinetiikkaan tai virtsan 6 β -hydroksikortisoli/kortisoli-suhteeseen. Tämä viittaa siihen, että maraviroki ei estä eikä indusoi CYP3A4:ää *in vivo*. Jos maravirokialtistus on suuri, CYP2D6:n mahdollista estoa ei voida poissulkea.

Noin 23 % maravirokin kokonaispuhdistumasta tapahtuu munuaisteitse, kun maraviroki annetaan ilman CYP3A4:n estäjiä. *In vitro* -tutkimuksissa on todettu, että maraviroki ei kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina estä mitään munuaisissa tapahtuvan takaisinoton tärkeimmistä kuljettajaproteiineista (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 ja OCTN2). Myöskään maravirokin ja tenofoviirin (munuaisten kautta tapahtuvan eliminaation substraatti) ja sulfametoksatsoli/trimetopriimi -yhdistelmävalmisteen (jonka sisältämä trimetopriimi on munuaisten kationikuljetuksen estäjä) samanaikaisella annolla ei kuitenkaan todettu vaikutusta maravirokin farmakokinetiikkaan. Myöskään maravirokin ja lamivudiinin/tsidovudiinin samanaikaisessa annossa maravirokin ei osoitettu vaikuttavan lamivudiinin (ensisijaisesti munuaisteitse puhdistuva) eikä tsidovudiinin (muu kuin P450-metabolia ja munuaispuhdistuma) farmakokinetiikkaan. Maraviroki estää P-glykoproteiinia *in vitro* (IC₅₀ on 183 μ M). Maraviroki ei kuitenkaan vaikuta merkittävästi digoksiinin farmakokinetiikkaan *in vivo*. Ei voida poissulkea mahdollisuutta, että maraviroki voi lisätä altistusta dabigatranieteksilaatille, joka on P-glykoproteiinin substraatti.

Taulukko 2: Yhteisvaikutukset ja aikuisten^a annossuositukset muiden lääkeaineiden kanssa

Lääkeaineet lääkeaineryhmittäin (tutkimuksessa käytetty CELSENTRI-annos)	Vaikutukset vaikuttavien aineiden pitoisuuksiin Geometrisen keskiarvon muutos, jos ei toisin ilmoitettu	Samanaikaista antoa koskevat suositukset aikuisilla
INFEKTIOLÄÄKKEET		
Antiretroviraaliset lääkkeet		
Farmakokinetiikan tehostajat		
Kobisistaatti	Yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Kobisistaatti on voimakas CYP3A4:n estäjä.	CELSENTRI-annos on pienennettävä tasolle 150 mg x 2/vrk yhteiskäytössä kobisistaattia sisältävän lääkehoidon kanssa.
Nukleosidi/nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI)		

Lamivudiini 150 mg x 2/vrk (maraviroki 300 mg x 2/vrk)	Lamivudiini AUC ₁₂ : ↔ 1,13 Lamivudiini C _{max} : ↔ 1,16 Maravirokipitoisuuksia ei ole mitattu, odotettavasti ei vaikutusta.	Ei merkittävää yhteisvaikutusta todettavissa/odotettavissa. CELSENTRI 300 mg x 2/vrk -annostuksen ja NRTI-lääkkeet voi antaa samanaikaisesti annosta muuttamatta.
Tenofoviiri 300 mg x 1 (maraviroki 300 mg x 2/vrk)	Maraviroki AUC ₁₂ : ↔ 1,03 Maraviroki C _{max} : ↔ 1,03 Tenofoviiripitoisuuksia ei ole mitattu, odotettavasti ei vaikutusta.	
Tsidovudiini 300 mg x 2/vrk (maraviroki 300 mg x 2/vrk)	Tsidovudiini AUC ₁₂ : ↔ 0,98 Tsidovudiini C _{max} : ↔ 0,92 Maravirokipitoisuuksia ei ole mitattu, odotettavasti ei vaikutusta.	
Integraasineistäjät		
Elvitegraviiri/ritonaviiri 150/100 mg x 1 (maraviroki 150 mg x 2/vrk)	Maraviroki AUC ₁₂ : ↑ 2,86 (2,33–3,51) Maraviroki C _{max} : ↑ 2,15 (1,71–2,69) Maraviroki C ₁₂ : ↑ 4,23 (3,47–5,16) Elvitegraviiri AUC ₂₄ : ↔ 1,07 (0,96–1,18) Elvitegraviiri C _{max} : ↔ 1,01 (0,89–1,15) Elvitegraviiri C ₂₄ : ↔ 1,09 (0,95–1,26)	Elvitegraviiri yksittäisenä aineena on tarkoitettu käytettäväksi vain yhdistettynä tiettyihin ritonaviirilla tehostettuihin proteaasineistäjiin. Elvitegraviirin itsensä ei odoteta vaikuttavan maraviroki-altistukseen kliinisesti merkittävästi. Havaittua vaikutusta pidetään ritonaviirin aiheuttamana. CELSENTRI-annosta tulee siis muuttaa kyseisen proteaasineistäjä/ritonaviiri-yhdistelmän samanaikaisesta käytöstä annettujen suositusten mukaisesti (ks. ”Proteaasineistäjät”).
Raltegraviiri 400 mg x 2/vrk (maraviroki 300 mg x 2/vrk)	Maraviroki AUC ₁₂ : ↓ 0,86 Maraviroki C _{max} : ↓ 0,79 Raltegraviiri AUC ₁₂ : ↓ 0,63 Raltegraviiri C _{max} : ↓ 0,67 Raltegraviiri C ₁₂ : ↓ 0,72	Ei kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta todettavissa. CELSENTRI 300 mg x 2/vrk -annostuksen ja raltegraviirin voi antaa samanaikaisesti annosta muuttamatta.
Ei-nukleosidirakenteiset käänneiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI)		
Efavirensi 600 mg x 1 (maraviroki 100 mg x 2/vrk)	Maraviroki AUC ₁₂ : ↓ 0,55 Maraviroki C _{max} : ↓ 0,49 Efavirensipitoisuuksia ei ole mitattu, odotettavasti ei vaikutusta.	CELSENTRI-annos on suurennettava tasolle 600 mg x 2/vrk yhteisannossa efavirensin kanssa, jos potilas ei saa voimakasta CYP3A4:n estäjää. Yhteiskäyttö efavirensin + proteaasineistäjän kanssa, ks. erilliset suositukset jäljempänä.
Etraviriini 200 mg x 2/vrk (maraviroki 300 mg x 2/vrk)	Maraviroki AUC ₁₂ : ↓ 0,47 Maraviroki C _{max} : ↓ 0,40	Etraviriini on hyväksytty käytettäväksi vain yhdistelmänä tehostetun proteaasineistäjän

	Etraviriini AUC ₁₂ : ↔ 1,06 Etraviriini C _{max} : ↔ 1,05 Etraviriini C ₁₂ : ↔ 1,08	kanssa. Yhteiskäyttö etraviriinin + proteaasinestäjän kanssa, ks. jäljempänä.
Nevirapiini 200 mg x 2/vrk (maraviroki 300 mg kerta-annoksena)	Maraviroki AUC ₁₂ : ↔ verrattuna historiallisiin verrokkietoihin Maraviroki C _{max} : ↑ verrattuna historiallisiin verrokkietoihin Nevirapiinipitoisuuksia ei ole mitattu, odotettavasti ei vaikutusta.	Vertailu historiallisiin tietoihin altistuksesta verrokeilla viittaa siihen, että CELSENTRI 300 mg x 2/vrk -annostuksen ja nevirapiinin voi antaa samanaikaisesti annosta muuttamatta-
Proteaasinestäjät		
Atatsanaviiri 400 mg x 1 (maraviroki 300 mg x 2/vrk)	Maraviroki AUC ₁₂ ↑ 3,57 Maraviroki C _{max} : ↑ 2,09 Atatsanaviiripitoisuuksia ei ole mitattu, odotettavasti ei vaikutusta.	CELSSENTRI-annos on pienennettävä tasolle 150 mg x 2/vrk yhteisannossa proteaasinestäjän kanssa; paitsi yhdistelmähoidossa tipranaviirin/ritonaviirin kanssa, jolloin CELSENTRI-annoksen tulee olla 300 mg x 2/vrk.
Atatsanaviiri/ritonaviiri 300 mg/100 mg x 1 (maraviroki 300 mg x 2/vrk)	Maraviroki AUC ₁₂ ↑ 4,88 Maraviroki C _{max} : ↑ 2,67 Atatsanaviiri-/ritonaviiripitoisuuksia ei ole mitattu, odotettavasti ei vaikutusta.	
Lopinaviiri/ritonaviiri 400 mg/100 mg x 2/vrk (maraviroki 300 mg x 2/vrk)	Maraviroki AUC ₁₂ ↑ 3,95 Maraviroki C _{max} : ↑ 1,97 Lopinaviiri-/ritonaviiripitoisuuksia ei ole mitattu, odotettavasti ei vaikutusta.	
Sakinaviiri/ritonaviiri 1 000 mg/100 mg x 2/vrk (maraviroki 100 mg x 2/vrk)	Maraviroki AUC ₁₂ ↑ 9,77 Maraviroki C _{max} : ↑ 4,78 Sakinaviiri-/ritonaviiripitoisuuksia ei ole mitattu, odotettavasti ei vaikutusta.	
Darunaviiri/ritonaviiri 600 mg/100 mg x 2/vrk (maraviroki 150 mg x 2/vrk)	Maraviroki AUC ₁₂ ↑ 4,05 Maraviroki C _{max} : ↑ 2,29 Darunaviiri-/ritonaviiripitoisuudet vastasivat historiallisia tietoja.	
Nelfinaviiri	Saatavilla olevat tiedot yhteisannosta nelfinaviirin kanssa ovat vähäisiä. Nelfinaviiri on voimakas CYP3A4:n estäjä ja odotettavasti suurentaisi maravirokipitoisuuksia.	

Indinaviiri	Saatavilla olevat tiedot yhteisannosta indinaviirin kanssa ovat vähäisiä. Indinaviiri on potentti CYP3A4:n estäjä. Vaiheen 3 populaatiofarmakokinetiikan analyysi viittaa siihen, että maravirokiannoksen pienentäminen yhteisannossa indinaviirin kanssa tuottaa asianmukaisen maravirokialtistuksen.	
Tipranaviiri/ritonaviiri 500 mg/200 mg x 2/vrk (maraviroki 150 mg x 2/vrk)	Maraviroki AUC ₁₂ ↔ 1,02 Maraviroki C _{max} : ↔ 0,86 Tipranaviiri- /ritonaviiripitoisuudet vastasivat historiallisia tietoja.	
Fosamprenaviiri/ritonaviiri 700 mg/100 mg x 2/vrk (maraviroki 300 mg x 2/vrk)	Maraviroki AUC ₁₂ : ↑ 2,49 Maraviroki C _{max} : ↑ 1,52 Maraviroki C ₁₂ : ↑ 4,74 Amprenaviiri AUC ₁₂ : ↓ 0,65 Amprenaviiri C _{max} : ↓ 0,66 Amprenaviiri C ₁₂ : ↓ 0,64 Ritonaviiri AUC ₁₂ : ↓ 0,66 Ritonaviiri C _{max} : ↓ 0,61 Ritonaviiri C ₁₂ : ↔ 0,86	Samanaikaista käyttöä ei suositella. Amprenaviirin C _{min} :ssa havaitut merkittävät pienenemiset voivat johtaa hoidon virologiseen epäonnistumiseen potilailla.
NNRTI + HIV-proteasaasin estäjä		
Efavirensi 600 mg x 1 + lopinaviiri/ritonaviiri 400 mg/100 mg x 2/vrk (maraviroki 300 mg x 2/vrk)	Maraviroki AUC ₁₂ : ↑ 2,53 Maraviroki C _{max} : ↑ 1,25 Efavirensi-, lopinaviiri- /ritonaviiri-pitoisuuksia ei ole mitattu, odotettavasti ei vaikutusta.	CELSENTRI-annos on pienennettävä tasolle 150 mg x 2/vrk yhteisannossa efavirensin ja proteasaasinestäjän kanssa (ellei kyseessä ole tipranaviiri/ritonaviiri, jolloin annoksen on oltava 600 mg x 2/vrk).
Efavirensi 600 mg x 1 + sakinaviiri/ritonaviiri 1 000 mg/100 mg x 2/vrk (maraviroki 100 mg x 2/vrk)	Maraviroki AUC ₁₂ : ↑ 5,00 Maraviroki C _{max} : ↑ 2,26 Efavirensi-, sakinaviiri-/ritonaviiripitoisuuksia ei ole mitattu, odotettavasti ei vaikutusta.	CELSENTRIN ja fosamprenaviirin/ritonaviirin samanaikaista käyttöä ei suositella.
Efavirensi ja atatsanaviiri/ritonaviiri tai darunaviiri/ritonaviiri	Ei ole tutkittu. Kun otetaan huomioon, millaisen esto-vaikutuksen atatsanaviiri/ritonaviiri tai darunaviiri/ritonaviiri tuottavat tilanteessa, jossa efavirensia ei käytetä, altistus odotettavasti suurenee.	
Etraviriini ja darunaviiri/ritonaviiri (maraviroki 150 mg x 2/vrk)	Maraviroki AUC ₁₂ : ↑ 3,10 Maraviroki C _{max} : ↑ 1,77 Etraviriini AUC ₁₂ : ↔ 1,00 Etraviriini C _{max} : ↔ 1,08 Etraviriini C ₁₂ : ↓ 0,81	CELSENTRI-annos on pienennettävä tasolle 150 mg x 2/vrk yhteisannossa etraviriinin ja proteasaasinestäjän kanssa.

	<p>Darunaviiri AUC₁₂: ↓ 0,86 Darunaviiri C_{max}: ↔ 0,96 Darunaviiri C₁₂: ↓ 0,77</p> <p>Ritonaviiri AUC₁₂: ↔ 0,93 Ritonaviiri C_{max}: ↔ 1,02 Ritonaviiri C₁₂: ↓ 0,74</p>	<p>CESENTRIN ja fosamprenaviirin/ritonaviirin samanaikaista käyttöä ei suositella.</p>
<p>Etraviriini ja lopinaviiri/ritonaviiri, sakinaviiri/ritonaviiri tai atatsanaviiri/ritonaviiri</p>	<p>Ei ole tutkittu. Kun otetaan huomioon, millaisen estovaikutuksen lopinaviiri/ritonaviiri, sakinaviiri/ritonaviiri tai atatsanaviiri/ritonaviiri tuottavat tilanteessa, jossa etraviriinia ei käytetä, altistus odotettavasti suurenee.</p>	
<p>ANTIBIOOTIT</p>		
<p>Sulfametoksatsoli/trimetopriimi 800 mg/160 mg x 2/vrk (maraviroki 300 mg x 2/vrk)</p>	<p>Maraviroki AUC₁₂: ↔ 1,11 Maraviroki C_{max}: ↔ 1,19 Sulfametoksatsoli/trimetopriimipitoisuuksia ei ole mitattu, odotettavasti ei vaikutusta.</p>	<p>CESENTRI 300 mg x 2/vrk -annostuksen ja sulfametoksatsoli/trimetopriimin voi antaa samanaikaisesti annosta muuttamatta</p>
<p>Rifampisiini 600 mg x 1 (maraviroki 100 mg x 2/vrk)</p>	<p>Maraviroki AUC: ↓ 0,37 Maraviroki C_{max}: ↓ 0,34 Rifampisiinipitoisuuksia ei ole mitattu, odotettavasti ei vaikutusta.</p>	<p>CESENTRI-annos on suurennettava tasolle 600 mg x 2/vrk yhteisannossa rifampisiinin kanssa, jos potilas ei saa voimakasta CYP3A4:n estäjää. Tätä annosmuutosta ei ole tutkittu HIV-potilailta. Katso myös kohta 4.4.</p>
<p>Rifampisiini + efavirensi</p>	<p>Yhdistelmähoitoa kahden induktorin kanssa ei ole tutkittu. Riskinä saattavat olla suboptimaaliset lääkepitoisuudet, mihin liittyy riski virologisen vasteen menettämisestä ja resistenssin kehittämisestä.</p>	<p>CESENTRIN ja rifampisiinin + efavirensin samanaikaista käyttöä ei suositella.</p>
<p>Rifabutiini + proteaasimestäjä</p>	<p>Ei ole tutkittu. Rifabutiinia pidetään heikompana induktorina kuin rifampisiinia. Kun rifabutiini yhdistetään proteaasimestäjiin, jotka ovat voimakkaita CYP3A4:n estäjiä, maravirokiin kohdistuu odotettavasti nettoestovaikutus.</p>	<p>CESENTRI-annos on pienennettävä tasolle 150 mg x 2/vrk yhteisannossa rifabutiinin ja proteaasimestäjän kanssa (ellei kyseessä ole tipranaviiri/ritonaviiri, jolloin annoksen on oltava 300 mg x 2/vrk). Ks. myös kohta 4.4.</p> <p>CESENTRIN ja fosamprenaviirin/ritonaviirin samanaikaista käyttöä ei suositella.</p>
<p>Klaritromysiini, telitromysiini</p>	<p>Ei ole tutkittu, mutta molemmat ovat voimakkaita CYP3A4:n estäjiä, jotka odotettavasti</p>	<p>CESENTRI-annos on pienennettävä tasolle 150 mg x 2/vrk yhteisannossa</p>

	suurentaisivat maravirokipitoisuuksia.	klaritromysiinin ja telitromysiinin kanssa.
<i>EPILEPSIALÄÄKKEET</i>		
Karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini	Ei tutkimuksia; kyseiset lääkkeet ovat kuitenkin voimakkaita CYP3A4:n induktoreja, joten ne odotettavasti pienentävät maravirokipitoisuuksia.	CESENTRI-annos on suurennettava tasolle 600 mg x 2/vrk, jos samanaikaisesti annetaan karbamatsepiinia, fenobarbitaalia tai fenytoiinia eikä potilas käytä voimakasta CYP3A4:n estäjää.
<i>SIENILÄÄKKEET</i>		
Ketokonatsoli 400 mg x 1 (maraviroki 100 mg x 2/vrk)	Maraviroki AUC _{tau} : ↑ 5,00 Maraviroki C _{max} : ↑ 3,38 Ketokonatsolipitoisuuksia ei ole mitattu, odotettavasti ei vaikutusta.	CESENTRI-annos on pienennettävä tasolle 150 mg x 2/vrk yhteisannossa ketokonatsolin kanssa.
Itrakonatsoli	Ei ole tutkittu. Itrakonatsoli on voimakas CYP3A4:n estäjä, joka odotettavasti suurentaisi maravirokialtistusta.	CESENTRI-annos on pienennettävä tasolle 150 mg x 2/vrk yhteisannossa itrakonatsolin kanssa.
Flukonatsoli	Flukonatsolia pidetään kohtalaisena CYP3A4:n estäjänä. Populaatiofarmakokinetiikan tutkimukset viittaavat siihen, ettei maravirokiannosta tarvitse muuttaa.	Varovaisuutta on noudatettava annettaessa CESENTRIÄ 300 mg x 2/vrk yhdessä flukonatsolin kanssa.
<i>VIRUSLÄÄKKEET</i>		
<i>Hepatiitti B:n hoitoon tarkoitetut lääkkeet</i>		
Pegyyloitu interferoni	Pegyyloitua interferonia ei ole tutkittu, ei yhteisvaikutusta odotettavasti.	CESENTRI 300 mg x 2/vrk -annostuksen ja pegyyloidun interferonin voi antaa samanaikaisesti annosta muuttamatta.
<i>Hepatiitti C:n hoitoon tarkoitetut lääkkeet</i>		
Ribaviriini	Ribaviriinia ei ole tutkittu, ei yhteisvaikutusta odotettavasti.	CESENTRI 300 mg x 2/vrk -annostuksen ja ribaviriinin voi antaa samanaikaisesti annosta muuttamatta.
<i>LÄÄKKEIDEN VÄÄRINKÄYTTÖ</i>		
Metadoni	Ei ole tutkittu, odotettavasti ei yhteisvaikutusta.	CESENTRI 300 mg x 2/vrk -annostuksen ja metadonin voi antaa samanaikaisesti annosta muuttamatta.
Buprenorfiini	Ei ole tutkittu, odotettavasti ei yhteisvaikutusta.	CESENTRI 300 mg x 2/vrk -annostuksen ja buprenorfiinin voi antaa samanaikaisesti annosta muuttamatta.
<i>LIPIDIPITOISUUKSIA PIENENTÄVÄT LÄÄKKEET</i>		
Statiinit	Ei ole tutkittu, odotettavasti ei yhteisvaikutusta.	CESENTRI 300 mg x 2/vrk -annostuksen ja statiinit voi antaa samanaikaisesti annosta muuttamatta.
<i>RYTMIHÄIRIÖLÄÄKKEET</i>		

Digoksiini 0,25 mg kerta-annos (maraviroki 300 mg x 2/vrk)	Digoksiini AUC _t : ↔ 1,00 Digoksiini C _{max} : ↔ 1,04 Maravirokipitoisuuksia ei mitattu, odotettavasti ei yhteisvaikutusta.	CESENTRI 300 mg x 2/vrk -annostuksen ja digoksiinin voi antaa samanaikaisesti annosta muuttamatta. Maravirokin vaikutusta digoksiiniin annoksella 600 mg x 2/vrk ei ole tutkittu.
EHKÄISYTABLETIT		
Etinyyliestradioli 30 mikrog x 1 (maraviroki 100 mg x 2/vrk)	Etinyyliestradioli AUC: ↔ 1,00 Etinyyliestradioli C _{max} : ↔ 0,99 Maravirokipitoisuuksia ei ole mitattu, odotettavasti ei yhteisvaikutusta.	CESENTRI 300 mg x 2/vrk -annostuksen ja etinyyliestradiolin voi antaa samanaikaisesti annosta muuttamatta.
Levonorgestreeli 150 mikrog x 1 (maraviroki 100 mg x 2/vrk)	Levonorgestreeli AUC ₁₂ : ↔ 0,98 Levonorgestreeli C _{max} : ↔ 1,01 Maravirokipitoisuuksia ei ole mitattu, odotettavasti ei yhteisvaikutusta.	CESENTRI 300 mg x 2/vrk -annostuksen ja levonorgestreelin voi antaa samanaikaisesti annosta muuttamatta.
RAUHOITTAVAT LÄÄKKEET		
Bentsodiatsepiinit		
Midatsolaami 7,5 mg kerta-annoksena (maraviroki 300 mg x 2/vrk)	Midatsolaami AUC: ↔ 1,18 Midatsolaami C _{max} : ↔ 1,21 Maravirokipitoisuuksia ei ole mitattu, odotettavasti ei yhteisvaikutusta.	CESENTRI 300 mg x 2/vrk -annostuksen ja midatsolaamin voi antaa samanaikaisesti annosta muuttamatta.
KASVIROHDOSVALMISTEET		
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)	Maravirokin ja mäkikuisman samanaikainen anto pienentää odotettavasti maravirokipitoisuuksia huomattavasti, jolloin lääkepitoisuudet saattavat pienentyä suboptimaalisiksi, mikä voi johtaa virologisen vasteen menettämiseen ja mahdollisen resistenssin kehittymiseen maravirokille.	Maravirokin ja mäkikuisman tai mäkikuismaa sisältävien tuotteiden samanaikaista käyttöä ei suositella.

* Maravirokin annosteluosuutukset lapsille tilanteessa, jossa samanaikaisesti käytetään antiretroviruslääkitystä ja muita lääkevalmisteita, ks. taulukko 1.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja maravirokin käytöstä raskaana oleville naisille. Maravirokin vaikutusta ihmisen raskauteen ei tunneta. Eläintutkimuksissa osoitettiin lisääntymistoksisuutta, kun altistukset olivat suuria. Tutkituilla eläinlajeilla ensisijainen farmakologinen aktiivisuus (hakuisuus CCR5-reseptoreihin) oli vähäistä (ks. kohta 5.3). Maravirokia tulee käyttää raskausaikana vain, jos odotettavissa oleva hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisesti koituvan riskin.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö maraviroki ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet maravirokin erittyvän runsaina määrinä maitoon. Ensisijainen farmakologinen aktiivisuus (hakuisuus CCR5-reseptoreihin) oli tutkituilla lajeilla vähäistä (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Suositellaan, että HIV-infektoituneet äidit eivät missään olosuhteissa imetä lapsiaan HIV:n tarttumisen välttämiseksi.

Hedelmällisyys

Maravirokin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Rotilla maravirokilla ei ollut haitallisia vaikutuksia urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Maravirokilla saattaa olla vähäistä vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaille on kerrottava, että maravirokihoidon aikana on ilmoitettu heitehuimausta. Potilaan kliininen tila ja maravirokin haittavaikutusprofiili on otettava huomioon potilaan ajokykyyn, pyöräilykykyyn ja koneiden käyttökykyyn arvioinnissa.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuudesta

Aikuiset

Hoitoon liittyneiden haittavaikutusten arviointi perustuu yhdistettyihin tietoihin kahdesta 2b/3 vaiheen tutkimuksesta jo hoitoa saaneilla aikuispotilailla (MOTIVATE 1 ja MOTIVATE 2) ja yhdestä tutkimuksesta aiemmin hoitamattomilla aikuispotilailla (MERIT), joilla oli CCR5-hakuinen HIV-1 (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset 2b/3 vaiheen tutkimuksissa olivat pahoinvointi, ripuli, väsymys ja päänsärky. Nämä haittavaikutukset olivat yleisiä ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyysluokkien määritelmät ovat: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$ - $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1\ 000$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Seuraavassa lueteltuja haittavaikutuksia ja laboratorioarvojen poikkeamia ei ole vakioitu altistuksen suhteen.

Taulukko 3: Kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeen todetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Yleisyys
Infektiot	Pneumonia, ruokatorven kandidiaasi	melko harvinainen
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Sappiteiden syöpä, diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma, Hodgkinin tauti, luometastaasit, maksametastaasit, vatsakalvon metastaasit, nenänielusyöpä, ruokatorven karsinooma	harvinainen
Veri ja imukudos	Anemia	yleinen
	Pansytopenia, granulositytopenia	harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahaluttomuus	yleinen
Psyykkiset häiriöt	Depressio, unettomuus	yleinen
Hermosto	Kouristuskohtaukset ja kouristuskohtauksia aiheuttavat häiriöt	melko harvinainen
Sydän	Angina pectoris	harvinainen
Verisuonisto	Posturaalinen hypotensio (ks. kohta 4.4)	melko harvinainen

Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu, ilmavaivat, pahoinvointi	yleinen
Maksa ja sappi*	ALAT-pitoisuus suurentunut, ASAT-pitoisuus suurentunut	yleinen
	Hyperbilirubinemia, suurentunut gammaglutamyyli transferaasipitoisuus	melko harvinainen
	Toksinen hepatiitti, maksan vajaatoiminta, maksakirroosi, suurentunut alkalisen fosfataasin pitoisuus veressä	harvinainen
	Maksan vajaatoiminta, johon liittyy allergisia piirteitä	hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudus	Ihottuma	yleinen
	Stevens–Johnsonin oireyhtymä / Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	harvinainen / tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	Myosiitti, veren suurentunut kreatiiniinikinaasipitoisuus	melko harvinainen
	Lihasadrofia	harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	Munuaisien vajaatoiminta, proteinuria	melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus	yleinen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Viivästyneitä yliherkkyyksireaktioita, jotka ilmenevät tyypillisesti 2–6 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta ja joihin kuuluu ihottumaa, kuumetta, eosinofiliaa ja maksareaktioita, on ilmoitettu (ks. myös kohta 4.4). Iho- ja maksareaktiot voivat esiintyä yksittäisinä tapahtumina tai yhdessä.

HIV-potilailla, joilla on vaikea immuunikato antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloittamishetkellä, voi ilmetä oireettomien tai residuaalisten opportunisti-infektioiden aiheuttama inflammatorinen reaktio. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluva ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroosia on ilmoitettu erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnustettuja riskitekijöitä, pitkälle edennyt HIV-infektio tai jotka ovat saaneet antiretroviraalista yhdistelmähoitoa pitkään. Osteonekroosin esiintymistiheyttä ei tiedetä (ks. kohta 4.4).

Posturaalisen hypotension aiheuttamia pyörtymistapauksia (syncope) on raportoitu.

Laboratoriotulosten poikkeamat

Taulukossa 4 on lueteltu laboratorioarvojen enimmäismuutoksiin (lähtöarvoista riippumatta) perustuvat 3. ja 4. asteen (ACTG-kriteerit) poikkeamat, joiden ilmaantuvuus oli $\geq 1\%$.

Taulukko 4: Laboratorioarvojen enimmäismuutoksiin (lähtöarvoista riippumatta) perustuvat 3. ja 4. asteen poikkeamat (ACTG-kriteerit), joiden ilmaantuvuus oli $\geq 1\%$ MOTIVATE 1- ja MOTIVATE 2 -tutkimuksissa (yhdistetty analyysi, enintään 48 vk)

Laborioperametri	Raja-arvo	Maraviroki300 mg x 2/vrk + optimoitu peruslääkitys n = 421* (%)	Lume- + optimoitu peruslääkitys n = 207* (%)
Maksa ja sappi			

Aspartaattiaminotransferaasi	> 5,0 x ULN	4,8	2,9
Alaniiniaminotransferaasi	> 5,0 x ULN	2,6	3,4
Kokonaisbilirubiini	> 5,0 x ULN	5,5	5,3
Ruoansulatuselimistö			
Amylaasi	> 2,0 x ULN	5,7	5,8
Lipaasi	> 2,0 x ULN	4,9	6,3
Veri ja imukudos			
Absoluuttinen neutrofiilimäärä	< 750/mm ³	4,3	1,9

ULN: normaaliarvojen yläraja

* Prosentuaaliset osuudet perustuvat kokonaispotilasmäärään, jolla kyseinen laboratorioparametri arvioitiin.

MOTIVATE-tutkimuksia jatkettiin 96 viikon jälkeen enintään 5 vuoden pituisella havainnointivaiheella, jotta voitiin arvioida maravirokin pitkäaikaista turvallisuutta. Pitkäaikais-turvallisuuteen/valittuihin päätetapahtumiin sisältyi kuolema, AIDS-diagnosiin johtavat tapahtumat, maksan vajaatoiminta, sydäninfarkti/sydämen iskemia, maligniteetit, rabdomyolyysi ja muut vakavat infektiotapahtumat maravirokihoidon aikana. Näiden valittujen päätetapahtumien ilmaantuvuus maravirokia käyttävillä potilailla tässä havainnointivaiheessa vastasi tutkimusten aiemmissä aikapisteissä havaittua ilmaantuvuutta.

Aiemmin hoitamattomilla potilailla 3. ja 4. asteen laboratorioarvojen poikkeamien (ACTG-kriteerit) ilmaantuvuus oli samaa luokkaa maraviroki- ja efavirensiryhmissä.

Pediatriset potilaat

Valmisteen haittavaikutusprofiili pediatrisilla potilailla perustuu 48 viikon turvallisuustietoihin tutkimuksessa A4001031, jossa 103 HIV-1-positiivista, aiemmin hoidettua 2 – < 18 vuoden ikäistä potilasta sai maravirokia kahdesti vuorokaudessa yhdessä optimoidun peruslääkityksen kanssa. Pediatrisilla potilailla todettu turvallisuusprofiili vastasi yleisesti ottaen aikuisten kliinisissä tutkimuksissa todettua turvallisuusprofiilia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Kliinisissä tutkimuksissa suurin annettu annos oli 1 200 mg. Annosta rajoittanut haittavaikutus oli ortostaattinen hypotensio.

QT-ajan pidentymistä ilmeni koirilla, joilla plasman maravirokipitoisuus oli 6-kertainen, ja apinoilla, joilla plasman maravirokipitoisuus oli 12-kertainen verrattuna ihmisellä odotettavissa olevaan altistukseen suositellulla enimmäisannostuksella 300 mg x 2/vrk. Kliinisesti merkittävää QT-ajan pidentymistä ei kuitenkaan ilmennyt verrattuna lumehoidon ja optimoidun peruslääkityksen yhdistelmään vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin maravirokin suositusannosta, eikä erillisessä farmakokinetiikan tutkimuksessa, jossa arvioitiin maravirokin mahdollisesti QT-aikaa pidentävää vaikutusta.

Hoito

Maravirokin yliannostukseen ei ole olemassa spesifistä vastalääkettä. Yliannostusta tulee hoitaa yleisillä elintoimintoja tukevilla toimenpiteillä, joihin kuuluvat potilaan pitäminen selinmakuulla ja peruselintoimintojen, verenpaineen ja EKG:n huolellinen arviointi.

Imeytymätön aktiivinen maraviroki eliminoidaan tarvittaessa oksennuttamalla tai mahahuuhtelulla. Imeytymättömän vaikuttavan lääkeaineen poistamisessa voidaan käyttää apuna myös aktiivihiihtä. Koska maraviroki sitoutuu proteiineihin kohtalaisesti, dialyysistä voi olla hyötyä maravirokin poistamisessa elimistöstä. Jatkohoidossa tulee noudattaa kansallisen myrkytystietokeskuksen suosituksia, mikäli niitä on saatavilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, muut viruslääkkeet, ATC-koodi: J05AX09

Vaikutusmekanismi

Maraviroki kuuluu CCR5-antagonistien lääkeaineryhmään. Maraviroki sitoutuu selektiivisesti ihmisen CCR5-kemokiinireseptoriin estäen CCR5-hakuisen HIV-1-viruksen pääsyn solun sisään.

Antiviraalinen aktiivisuus *in vitro*

Maravirokilla ei ole antiviraalista aktiivisuutta *in vitro* sellaisia viruksia vastaan, jotka pystyvät käyttämään CXCR4:ää soluunpääsyn apureseptorina (kahtalaishakuiset tai CXCR4-hakuiset virukset, joista käytetään jäljempänä yhteisnimitystä ”CXCR4:ää käyttävä” virus). Seerumin vakioitu EC₉₀-arvo oli 43:ssa kliinisessä HIV-1-primaari-isolaatissa 0,57 (0,06–10,7) ng/ml, eikä testattujen eri alatyypin välillä ollut merkittäviä muutoksia. Maravirokin antiviraalista aktiivisuutta HIV-2:ta vastaan ei ole arvioitu. Yksityiskohtaiset tiedot löytyvät CELSENTRI-valmisteen EPAR-yhteenvedon farmakologisesta osuudesta. EPAR-yhteenvedo on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) verkkosivuilta.

Kun maravirokia yhdistettiin muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa soluviljelmässä, maravirokilla ei ollut antagonistista vaikutusta erilaisten nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien (NRTI), ei-nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien (NNRTI), proteaasimestäjien eikä HIV-fuusionestäjä enfuvirtidin suhteen.

Virologinen resistenssi

Virologinen resistenssi maravirokille voi kehittyä kahdella tavalla: esiin tulee elimistössä jo entuudestaan ollut virus, joka voi käyttää CXCR4:ää soluun tunkeutumisen apureseptorina (CXCR4:ää käyttävä virus), tai resistenssi kehittyy virukseen, joka käyttää yhä ainoastaan lääkkeeseen sitoutunutta CCR5:tä (CCR5-hakuinen virus).

In vitro

HIV-1-muunnokset, joiden herkkyys maravirokille oli vähentynyt, valikoitiin *in vitro* kahden CCR5-hakuisen viruksen toistuvan siirrostuksen jälkeen (0 laboratorioskantaa, 2 kliinistä isolaattia). Maravirokille vastustuskykyiset virukset pysyivät CCR5-hakuisina, eikä yksikään CCR5-hakuinen virus muuttanut CXCR4:ää käyttäväksi virukseksi.

Fenotyyppinen resistenssi

Maravirokille vastustuskykyisten virusten fenotyyppisessä määrittämisessä pitoisuus-vastekuvaajissa ei saavutettu 100 %:n estoa testeissä, joissa käytettiin maravirokin sarjalaimennoksia (MPI-arvo [maximal percentage inhibition, maksimaalinen estoprosentti] < 100 %). Perinteinen IC₅₀/IC₉₀-

kerrannaisuusmuutos ei ollut hyödyllinen fenotyypin resistenssin mittaamisessa, koska IC₅₀/IC₉₀-arvot pysyivät toisinaan muuttumattomina, vaikka herkkyys heikkeni merkittävästi.

Genotyypinen resistenssi

Mutaatioiden todettiin kertyvän vaipan gp120-glykoproteiiniin (virusproteiini, joka sitoutuu CCR5:n apureseptoriin). Näiden mutaatioiden sijainti vaihteli eri isolaateissa. Siksi näiden mutaatioiden merkitystä muiden virusten maravirokiherkkyydelle ei tiedetä.

Ristiresistenssi in vitro

Kliiniset HIV-1-isolaatit, jotka olivat vastustuskykyisiä NRTI- ja NNRTI-lääkkeille, proteaasineestäjille ja enfuvirtidille, olivat soluviljelmissä kaikki maravirokille herkkiä. *In vitro* -olosuhteissa ilmaantuneet maravirokille vastustuskykyiset virukset pysyivät herkinä fuusionestäjä enfuvirtidille ja proteaasineestäjä sakinaviirille.

In vivo

Jo hoitoa saaneet aikuispotilaat

Avaintutkimuksissa (MOTIVATE 1 ja MOTIVATE 2) viruksen hakuisuus muuttui seulonnan ja lähtötilanteen välillä (4–6 viikon ajanjakso) CCR5-hakuisesta CXCR4-hakuiseksi tai kahtalais-/sekahakuiseksi 7,6 %:lla potilaista.

Hoidon epäonnistuminen potilailla, joilla oli CXCR4:ää käyttävä virus

Niistä potilaista, joilla hoito epäonnistui, todettiin hoidon epäonnistumisen toteamishetkellä CXCR4:ää käyttävä virus noin 60 %:lla maravirokia saaneista ja 6 %:lla lumehoitoa ja optimoitua peruslääkitystä saaneista tutkimushenkilöistä. Hoidon aikana todetun CXCR4:ää käyttävän viruksen todennäköistä alkuperää selvitettiin yksityiskohtaisella kloonianalyysillä, jossa käytetyt virukset saatiin koko potilasjoukkoa edustaneesta 20 tutkimushenkilön otoksesta (16 tutkimushenkilöltä maravirokirymistä ja 4 tutkimushenkilöltä lume- + peruslääkitystä saaneesta ryhmästä), jonka potilailla todettiin CXCR4:ää käyttävä virus hoidon epäonnistumishetkellä. Tämä analyysi osoitti, että CXCR4:ää käyttävä virus oli peräisin näiden tutkimushenkilöiden elimistössä jo entuudestaan olleesta CXCR4:ää käyttävästä viruksesta, jota ennen hoidon aloittamista tehty testi ei ollut havainnut; syynä ei siis ollut lähtötilanteessa todetun CCR5-hakuisen viruksen mutaatio. Viruksen hakuisuustutkimuksessa, joka tehtiin maravirokihoidon epäonnistuttua CXCR4:ää käyttävän viruksen vuoksi potilailla, joilla oli lähtötilanteessa CCR5-virus, viruspopulaation osoitettiin muuntuvan takaisin CCR5-hakuiseksi 33:lla potilaalla 36:sta yli 35 päivää kestäneen seurannan aikana.

Kun hoito epäonnistuu CXCR4:ää käyttävän viruksen vuoksi, resistenssi muille antiretroviraalisille lääkkeille näyttäisi olevan saatavilla olevien tietojen perusteella samankaltainen kuin resistenssi CCR5-hakuiselle viruspopulaatiolle lähtötilanteessa. Siksi hoito-ohjelmaa valittaessa on oletettava, että aiemmin toteamatta jääneeseen CXCR4:ää käyttävään viruspopulaatioon (eli virusvähemmistöön) kuuluvat virukset ovat resistenssiltään samanlaisia kuin CCR5-hakuinen viruspopulaatio.

Hoidon epäonnistuminen potilailla, joilla oli CCR5-hakuinen virus

Fenotyypinen resistenssi

Niistä potilaista, joilla oli CCR5-hakuinen virus maravirokihoidon epäonnistumisen toteamishetkellä, 22 potilaalla 58:sta oli virus, jonka herkkyys maravirokille oli heikentynyt. Lopuilla 36 potilaalla ei saatu näyttöä herkkydeltään heikentyneestä viruksesta eksploratiivisissa virologisissa analyyseissa, jotka tehtiin koko potilasjoukkoa edustaneesta ryhmästä. Viimeksi mainitulla ryhmällä oli merkkiaineita, jotka korreloivat huonoon hoitomyöntyvyyteen (lääkepitoisuus pieni ja vaihteleva ja residuaalinen herkkyys optimoidulle peruslääkitykselle usein laskennallisesti suuri). Jos hoito epäonnistuu vain CCR5-hakuista virusta kantavilla potilailla, maravirokin voidaan yhä katsoa olevan

tehokas, jos MPI-arvo on ≥ 95 % (PhenoSense Entry -määritys). Residuaalista aktiivisuutta *in vivo* ei ole määritetty viruksille, joiden MPI-arvot ovat < 95 %.

Genotyypinen resistenssi

Suhteellisen pienellä potilasjoukolla maravirokia sisältävä hoito on epäonnistunut ja on esiintynyt fenotyypistä resistenssiä (eli virus on kyennyt hyödyntämään lääkkeeseen sitoutunutta CCR5-reseptoria MPI-arvon ollessa < 95 %). Toistaiseksi ei ole tunnistettu yhtäkään tyyppimutaatiota (signature mutation). Toistaiseksi tunnistetut gp120-aminohapposubstituutiot ovat konteksti-riippuvaisia ja niiden vaikutus maravirokiherkkyyteen on arvaamaton.

Jo hoitoa saaneet pediatriset potilaat

48 viikon analyysissä (N = 103) ei-CCR5-hakuista virusta todettiin 5:llä 23 potilaasta (22 %) hoidon virologisen epäonnistumisen yhteydessä. Lisäksi yhdellä tutkittavalla oli CCR5-hakuinen virus, jonka herkkyys maravirokille oli alentunut hoidon virologisen epäonnistumisen yhteydessä; hoidon päättyessä tätä ei kuitenkaan enää todettu. Tutkittavilla, joiden hoito epäonnistui virologisesti, vaikutti olevan yleisesti huono hoitomyöntyvyys sekä maravirokihoidon että hoito-ohjelman muiden anti-retroviruslääkkeiden suhteen. Tässä aiemmin hoidettujen lapsipotilaiden populaatioissa todetut maravirokiresistenssin mekanismit vastasivat yleisesti ottaen aikuispopulaatioissa todettuja mekanismeja.

Kliiniset tutkimustulokset

Tutkimukset hoitoa jo saaneilla aikuispotilailla, joilla oli CCR5-hakuinen virus

Maravirokin kliinistä tehoa (yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa) plasman HIV-RNA-tasojen ja CD4+-solumäärien suhteen on tutkittu kahdessa keskeisessä satunnaistetussa ja kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (MOTIVATE 1 ja MOTIVATE 2, n = 1 076), joihin osallistuneilla potilailla oli Monogram Trofile -testillä todettu CCR5-hakuinen HIV-1.

Potilaat, jotka täyttivät näiden tutkimusten sisäänottokriteerit, olivat altistuneet jo aiemmin vähintään 3:een eri antiretroviraaliseen lääkeaineryhmään kuuluville valmisteille [≥ 1 NRTI, ≥ 1 NNRTI, ≥ 2 proteaasimestäjä ja/tai enfuvirtidi] tai heillä oli todettu resistenssi vähintään yhdelle lääkeaineelle kussakin näistä lääkeaineryhmistä. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:2:1 saamaan joko maravirokia 300 mg (annosekvivalenssi) kerran tai kahdesti vuorokaudessa tai lumelääkettä yhdessä 3–6 antiretroviraalisesta lääkevalmisteesta (pois lukien pieniannoksinen ritonaviiri) koostuvan optimoidun peruslääkityksen kanssa. Optimoitu peruslääkitys valittiin tutkimushenkilön aiemman hoidon ja lähtötilanteessa tehdyn genotyypisen ja fenotyypisen resistenssimäärityksen perusteella.

Taulukko 5: Tutkimuspotilaiden demografiset tiedot ja lähtöarvot (yhdistetyt tutkimukset MOTIVATE 1 ja MOTIVATE 2)

Demografiset tiedot ja lähtöarvot	Maraviroki 300 mg x 2/vrk + optimoitu peruslääkitys N = 426	Lume + optimoitu peruslääkitys N = 209
Ikä (v) (vaihteluväli, vuosia)	46,3 21–73	45,7 29–72
Miessukupuoli	89,7 %	88,5 %
Rotu (valkoihoinen/mustaihoinen/muu)	85,2 % / 12 % / 2,8 %	85,2 % / 12,4 % / 2,4 %
Keskimääräinen HIV-1 RNA (log ₁₀ kopiota/ml) lähtötilanteessa	4,85	4,86

Mediaani CD4+-solumäärä (solua/mm ³) lähtötilanteessa (vaihteluväli, solua/mm ³)	166,8 (2,0–820,0)	171,3 (1,0–675,0)
Viruskuorma seulonnassa \geq 100 000 kopiota/ml	179 (42,0 %)	84 (40,2 %)
CD4+-solumäärä lähtötilanteessa \leq 200 solua/mm ³	250 (58,7 %)	118 (56,5 %)
Potilaat (%), joiden GSS (Genotypic Sensitivity Score) -pistemäärä ¹ oli:		
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 %)

¹ Perustuu GeneSeq-resistenssitestiin.

Keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa oli mukana vain rajoitettu määrä muita etnisiä taustoja edustavia kuin valkoihoisia potilaita, ja siksi saatavilla olevat tiedot näistä potilasjoukoista ovat hyvin vähäisiä.

Lähtötilanteeseen verrattuna CD4+-solumäärä kasvoi keskimäärin enemmän (+56 solua/mm³) potilailla, joilla yhdistelmähoito maravirokilla (300 mg x 2/vrk) ja optimoidulla peruslääkityksellä epäonnistui viruksen hakuistyyppin muututtua kahtalais-/sekahakuiseksi tai CXCR4:ää käyttäväksi, kuin potilailla, joilla lumevalmisteen ja optimoidun peruslääkityksen yhdistelmä epäonnistui viruksen hakuistyyppistä riippumatta (+13,8 solua/mm³).

Taulukko 6: Tehotulokset viikolla 48 (yhdistetyt tutkimukset MOTIVATE 1- ja MOTIVATE 2)

Lopputulokset	Maraviroki 300 mg x 2/vrk + optimoitu peruslääkitys N = 426	Lume- + optimoitu perus- lääkitys N = 209	Ero ¹ (luottamus- väli ²)
HIV-1-RNA (log kopiota/ml), keskimuutos lähtötilanteesta	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327; -0,783)
Potilaat (%), joilla HIV-1- RNA < 400 kopiota/ml	56,1 %	22,5 %	Vetosuhde 4,76 (3,24; 7,00)
Potilaat (%), joilla HIV-1- RNA < 50 kopiota/ml	45,5 %	16,7 %	Vetosuhde 4,49 (2,96; 6,83)
CD4+-solumäärä, keskimuutos lähtötilanteesta (solua/mikrol)	122,78	59,17	63,13 (44,28; 81,99) ²

¹ p-arvot < 0,0001

² Kaikissa tehon päätapahtumissa luottamusväli oli 95 %, lukuun ottamatta HIV-1-RNA:n muutosta lähtötilanteesta, jossa luottamusväli oli 97,5 %

MOTIVATE-tutkimusten retrospektiivisessä analyysissä, jossa käytettiin herkempää analyysimenetelmää (Trofile ES) tropismin seulomiseen, potilailla, joilla oli lähtötilanteessa havaittu vain CCR5-hakuista virusta, hoitovasteen (< 50 kopiota/ml viikolla 48) saavutti 48,2 % maravirokihoitoa ja optimoitua peruslääkitystä saaneista (n=328) ja 16,3 % lumevalmistetta ja optimoitua peruslääkitystä saaneista (n=178).

Kaikissa analysoiduissa alaryhmissä maraviroki 300 mg x 2/vrk + optimoitu peruslääkitys oli parempi kuin lume + optimoitu peruslääkitys (ks. taulukko 7). Hoidon lopputulos oli huonompi potilailla, joiden CD4-solumäärä oli lähtötilanteessa hyvin pieni (< 50 solua/mikrol). Tällä alaryhmällä todettiin paljon huonon ennusteen merkkejä, eli laaja resistenssi ja suuri viruskuorma lähtötilanteessa. Maravirokilla osoitettiin kuitenkin merkittävä hoitoetu verrattuna lumeen ja optimoidun peruslääkityksen yhdistelmään (ks. taulukko 7).

Taulukko 7: Niiden potilaiden osuudet alaryhmittäin, joilla saavutettiin < 50 kopiota/ml viikolla 48 (yhdistetyt tulokset MOTIVATE 1- ja MOTIVATE 2 -tutkimuksista)

Alaryhmät	HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	
	Maraviroki 300 mg x 2/vrk + optimoitu peruslääkitys N = 426	Lume + optimoitu peruslääkitys N = 209
HIV-1 RNA seulonta (kopiota/ml): < 100 000 ≥ 100 000	58,4 % 34,7 %	26,0 % 9,5 %
CD4+ (solua/mikrol) lähtötilanteessa:		
< 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 %
Aktiivisia antiretroviraalisia lääkkeitä optimoidussa peruslääkityksessä: ¹		
0	32,7 %	2,0 %
1	44,5 %	7,4 %
2	58,2 %	31,7 %
≥ 3	62 %	38,6 %

¹GSS-pistemäärän perusteella.

Tutkimukset hoitoa jo saaneilla aikuispotilailla, joilla muu kuin CCR5-hakuinen virus

Eksploraatiiviseen A4001029-tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli kahtalais-/sekahakuinen tai CXCR4-hakuinen HIV-1. Tutkimusasetelma oli samankaltainen kuin MOTIVATE 1- ja MOTIVATE 2 -tutkimuksissa. Näillä henkilöillä maravirokin käyttöön ei liittynyt HIV-1-RNA:n merkittävä vähenemistä verrattuna lumehoitoon, eikä haitallista vaikutusta CD4+-solumäärään todettu.

Tutkimukset aiemmin hoitamattomilla aikuispotilailla, joilla oli CCR5-hakuinen virus

Satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa (MERIT) verrattiin maravirokia efavirensiin yhdessä tsidovudiinin/lamivudiinin kanssa (n=721, 1:1). 48 viikon hoidon jälkeen maraviroki ei osoittautunut vähintään samanveroiseksi kuin efavirensi HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml -päätetapahtuman suhteen (vastaavasti 65,3 vs. 69,3 %, luottamusvälin alaraja - 11,9 %). Maravirokilla hoidetuista potilaista suurempi osa keskeytti hoidon tehon puuttumisen takia (43 vs. 15). Potilailla, joilla hoito oli tehoton, NRTI-resistenssin (lähinnä lamivudiiniresistenssin) kehittyminen oli maravirokiryhässä yleisempää. Maravirokia saaneet potilaat keskeyttivät hoidon muita harvemmin haittavaikutusten takia (15 vs. 49).

Tutkimukset samanaikaista hepatiitti B- ja/tai C -virusinfektiota sairastavilla aikuispotilailla

Muihin antiretroviraalilääkkeisiin yhdistetyn maravirokin maksaturvallisuutta CCR5-hakuista HIV-1-infektiota ja samanaikaista hepatiitti C- ja/tai B-infektiota sairastavilla potilailla, joiden HIV RNA <50 kopiota/ml, arvioitiin kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa. 70 tutkittavaa (Child-Pugh luokka A, n=64; Child-Pugh luokka B, n=6) satunnaistettiin maraviroki-ryhmään ja 67 tutkittavaa (Child-Pugh luokka A, n=59; Child-Pugh luokka B, n=8) satunnaistettiin lumeryhmään.

Primäärimuuttuja arvioi luokkien 3 ja 4 ALAT-poikkeavuuksien (>5-kertainen normaalin ylärajasta, jos lähtötilanteen ALAT ≤ normaalin yläraja; tai > 3,5-kertainen lähtötasosta, jos lähtötason ALAT > normaalin yläraja) esiintyvyyttä 48 viikon aikana. Yksi tutkittava saavuuti primäärimuuttujan molemmissa haaroissa viikkoon 48 mennessä (lumeryhmässä viikolla 8 ja maraviroki-ryhmässä viikolla 36).

Tutkimukset aiemmin hoidetuilla lapsipotilailla, joiden virus oli CCR5-hakuinen

Tutkimus A4001031 on avoin monikeskustutkimus, johon osallistuneilla pediatriisilla potilailla (iältään 2 – alle 18-vuotiailla) oli erityisen tarkalla Trofile-testillä todettu CCR5-hakuisen HIV-1-viruksen aiheuttama infektiio. Tutkittavien HIV-1-RNA-arvojen oli oltava seulontavaiheessa yli 1 000 kopiota/ml.

Kaikki tutkittavat (n = 103) saivat maravirokia kahdesti vuorokaudessa sekä optimoitua peruslääkitystä. Maravirokin annostelu perustui kehon pinta-alaan, ja annoksia muutettiin sen mukaan, saiko henkilö myös voimakkaita CYP3A:n estäjiä ja/tai induktoreja.

Pediatriisilla potilailla, joille tehtiin onnistuneesti tropismitestit, todettiin kahtalais-sekahakuista / CXCR4-hakuista virusta noin 40 %:ssa seulontanäytteistä (8/27, 30 % 2–6-vuotiaiden näytteistä; 31/81, 38 % 6–12-vuotiaiden näytteistä; 41/90, 46 % 12–18-vuotiaiden näytteistä). Tämä korostaa, että tropismin testaus on tärkeää myös lapsipotilailla.

Tutkittavista 52 % oli tyttöjä ja 69 % mustia, ja ikäkeskiarvo oli 10 v (vaihteluväli 2–17 v). Lähtötilanteessa plasman HIV-1-RNA-tason keskiarvo oli 4,3 log₁₀ kopiota/ml (vaihteluväli 2,4–6,2 log₁₀ kopiota/ml), CD4+-solumäärän keskiarvo 551 solua/mm³ (vaihteluväli 1–1 654 solua/mm³) ja CD4+-solujen prosenttiosuuden keskiarvo 21 % (vaihteluväli 0–42 %).

Kun tietojen puuttuminen, hoidon vaihtaminen ja hoidon lopetus katsottiin analyysissä hoidon epäonnistumisiksi, plasman HIV-1-RNA-arvo oli 48 viikon kohdalla alle 48 kopiota/ml 48 %:lla maravirokin ja optimoidun peruslääkityksen yhdistelmää saaneista tutkittavista ja alle 400 kopiota/ml 65 %:lla tätä yhdistelmää saaneista tutkittavista. CD4+-solumäärän keskiarvo (%) suureni 247 solua/mm³ (5 %) lähtötilanteesta viikolle 48.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Maravirokin imeytyminen on vaihtelevaa monine huippuineen. Maravirokin huippupitoisuus (mediaani) plasmassa saavutetaan 2 tunnissa (vaihteluväli 0,5–4 h) annettaessa terveille vapaaehtoisille suun kautta 300 mg kerta-annos kaupan olevia tabletteja. Suun kautta otettavan maravirokin farmakokinetiikka ei ole annosvälillä suhteessa annokseen. 100 mg annoksen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 23 %, ja 300 mg:n annoksella se on odotettavasti 33 %. Maraviroki on ulosvirtauskuljettaja P-glykoproteiinin substraatti.

Kun terveille aikuisille vapaaehtoisille annettiin 300 mg:n tabletti runsasrasvaisen aamiaisen yhteydessä, maravirokin C_{max}- ja AUC-arvot pienenevät 33 %, ja 75 mg:n oraaliliuosannoksen ottaminen yhdessä runsasrasvaisen aamiaisen kanssa pienensi maravirokin AUC-arvoa 73 %. Tablettitutkimuksissa todettiin, että suurempia annoksia käytettäessä ruoan vaikutus pieneni.

Aikuisten tutkimuksissa (lääkemuotona tabletit) ja lasten tutkimuksessa (lääkemuotona sekä tabletit että oraaliliuos) ei ollut ruokarajoituksia. Tulokset eivät viitanneet siihen, että lääkkeen ottaminen ruoan kanssa tai tyhjään mahaan olisi aiheuttanut mitään oleellisia teho- tai turvallisuusongelmia. Aikuiset, nuoret ja 2 vuotta täyttäneet, vähintään 10 kg painavat lapset voivat siis ottaa suositusannoksina käytettävät maravirokitabletit ja maravirokioraaliliuos joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Maraviroki sitoutuu (noin 76-prosenttisesti) ihmisen plasman proteiineihin. Sillä on kohtalainen affiniteetti albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin. Maravirokin jakautumistilavuus on noin 194 litraa.

Biotransformaatio

Tutkimukset ihmisellä ja *in vitro* -tutkimukset ihmisen maksan mikrosomeilla ja ilmennetyillä entsyymeillä ovat osoittaneet, että maraviroki metaboloituu pääasiassa sytokromi P450 -välitteisesti metaboliiteiksi, jotka ovat olennaisesti osin inaktiivisia HIV-1:n suhteen. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että CYP3A4 on tärkein maravirokin metaboliasta vastaava entsyymi. *In vitro* -tutkimukset osoittavat myös, että polymorfiset entsyymit CYP2C9, CYP2D6 ja CYP2C19 eivät osallistu merkittävästi maravirokin metaboliaan.

Suun kautta otetun 300 mg kerta-annoksen jälkeen pääkomponentti verenkierrassa (noin 42 % radioaktiivisuudesta) on maraviroki. Ihmisellä tärkein verenkierrassa oleva metaboliitti on N-dealkylaatioissa muodostuva sekundaarinen amiini (noin 22 % radioaktiivisuudesta). Tällä polaaraisella metaboliitilla ei ole merkittävää farmakologista aktiivisuutta. Muut metaboliitit ovat mono-oksidaatiotuotteita ja muodostavat vain vähäisen osan plasman radioaktiivisuudesta.

Eliminaatio

Massatasapaino/erittymistutkimuksessa käytettiin ¹⁴C-merkittyä 300 mg:n maravirokikerta-annosta. Koko radioaktiivisesta merkkiaineesta noin 20 % erittyi virtsaan ja 76 % ulosteeseen 168 tunnin aikana. Maraviroki oli pääkomponentti sekä virtsassa (keskimäärin 8 % annoksesta) että ulosteessa (keskimäärin 25 % annoksesta). Loppuosaa erittyi metaboliitteina. Laskimoon annossa (30 mg) maravirokin puoliintumisaika oli 13,2 tuntia; 22 % annoksesta erittyi muuttumattomana virtsaan. Laskimoon annossa kokonaispuhdistuma oli 44,0 l/h ja munuaispuhdistuma 10,17 l/h.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Kliinisen A4001031-tutkimuksen annoshakuvaiheessa maravirokin farmakokinetiikkaa arvioitiin intensiivisesti 50:llä aiemmin hoidetulla lapsipotilaalla, joilla oli CCR5-hakuisen HIV-1-viruksen aiheuttama infektio ja joiden ikä oli 2–18 v (paino 10,0–57,6 kg). Annokset annettiin ruoan kanssa farmakokinetiikan intensiivisen arvioinnin päivinä ja optimoitiin, kunnes antovälin pitoisuuskeskiarvo (C_{avg}) oli yli 100 ng/ml; muutoin maraviroki annettiin ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Maravirokin aloitusannos skaalattiin aikuisten annoksista 1,73 m²:n kehon pinta-alan perusteella lasten ja nuorten kehon pinta-alaan (m²) perustuvien luokkien mukaisesti. Annostelussa otettiin myös huomioon, saiko tutkittava optimoidun peruslääkityksen osana voimakasta CYP3A:n estäjää (38/50), voimakasta CYP3A:n induktoria (2/50) tai muita samanaikaisia lääkevalmisteita, jotka eivät olleet voimakkaita CYP3A:n estäjiä eivätkä voimakkaita CYP3A:n induktoreja (10/50). Farmakokinetiikkaa arvioitiin harvakseltaan kaikilla tutkittavilla. Tähän joukkoon kuului myös 47 tutkittavaa, jotka saivat voimakkaita CYP3A:n estäjiä mutta eivät osallistuneet annoshakuvaiheeseen. Voimakkaiden CYP3A:n estäjien ja/tai induktorien vaikutus maravirokin farmakokinetiikan parametreihin oli pediatrisilla potilailla samankaltainen kuin aikuisillakin on todettu.

Kehon pinta-alaan (m²) perustuvat luokat on muokattu painoon (kg) perustuviksi luokiksi, jotta annostelu yksinkertaistuu ja annosteluvirheet vähenevät (ks. kohta 4.2). Painoon (kg) perustuvien annosten käyttö aiemmin hoidetuilla HIV-1-positiivisilla pediatrisilla potilailla tuottaa samankaltaiset maravirokialtistukset kuin aiemmin hoidetuilla aikuisilla on todettu heidän saatuaan maravirokia suositusannoksina yhdessä muiden lääkitysten kanssa. Maravirokin farmakokinetiikkaa alle 2-vuotiailla lapsipotilailla ei ole vahvistettu (ks. kohta 4.2).

Läkkäät potilaat

Vaiheen 1/2a ja 3 tutkimuksista on tehty populaatioanalyysi (16–65 v), eikä iällä ole havaittu vaikutusta (ks. kohta 4.2).

Heikentynyt munuaistoiminta

Tutkimuksessa verrattiin maravirokin 300 mg kerta-annoksen farmakokinetiikkaa terveillä vapaaehtoisilla (n=6) ja potilailla, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaistoiminta ($CL_{cr} < 30$ ml/min, n=6) ja loppuvaiheessa oleva munuaissairaus (ESRD). Maravirokin geometriset AUC_{inf} -keskiarvot (CV %) olivat seuraavat: terveet vapaaehtoiset (normaali munuaistoiminta) 1348,4 ng-h/ml (61 %); potilaat, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaistoiminta 4367,7 ng-h/ml (52 %); ESRD-potilaat (annostelu dialyysin jälkeen) 2677,4 ng-h/ml (40 %); ja ESRD-potilaat (annostelu ennen dialyysiä) 2805,5 ng-h/ml (45 %). C_{max} -arvot (CV %) olivat vastaavasti 335,6 ng/ml (87 %) terveillä, munuaistoiminnaltaan normaaleilla vapaaehtoisilla; 801,2 ng/ml (56 %) vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla; 576,7 ng/ml (51 %) ESRD-potilailla, joille lääke annettiin dialyysin jälkeen; ja 478,5 ng/ml (38 %) ESRD-potilailla, joille lääke annettiin ennen dialyysiä. Dialyysillä oli minimaalinen vaikutus ESRD-potilaiden maravirokialtistukseen. Maravirokialtistukset, jotka havaittiin munuaistoiminnaltaan vaikeasti heikentyneillä potilailla ja ESRD-potilailla, olivat maravirokin 300 mg kerta-annostutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla (normaali munuaistoiminta) todetulla alueella. Siksi annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on heikentynyt munuaistoiminta ja jotka saavat maravirokia ilman voimakasta CYP3A4:n estäjää (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5).

Lisäksi tutkimuksessa verrattiin maravirokin farmakokinetiikkaa toistuvassa annostelussa yhdessä sakinaviirin/ritonaviirin (voimakas CYP3A4:n estäjä; 1000/100 mg x 2/vrk) kanssa 7 päivän ajan terveillä vapaaehtoisilla (n = 6) ja potilailla, joilla oli lievästi heikentynyt munuaistoiminta ($CL_{cr} > 50$ ja ≤ 80 ml/min, n = 6) tai kohtalaisesti heikentynyt munuaistoiminta ($CL_{cr} \geq 30$ ja ≤ 50 ml/min, n = 6). Tutkittavat saivat 150 mg maravirokia erilaisin antovälein (terveet vapaaehtoiset – 12 tunnin välein; potilaat, joilla oli lievästi heikentynyt munuaistoiminta – 24 tunnin välein; potilaat, joilla oli kohtalaisesti heikentynyt munuaistoiminta – 48 tunnin välein). Keskimääräiset 24 tunnin maravirokipitoisuudet (C_{avg}) olivat 445,1 ng/ml (normaali munuaistoiminta), 338,3 ng/ml (lievästi heikentynyt munuaistoiminta) ja 223,7 ng/ml (kohtalaisesti heikentynyt munuaistoiminta). Maravirokin 24–48 tunnin C_{avg} munuaistoiminnaltaan kohtalaisesti heikentyneillä potilailla oli pieni (C_{avg} : 32,8 ng/ml). 24 tuntia pidemmät antovälit potilailla, joilla on heikentynyt munuaistoiminta, voivat siis johtaa liian pieneen maravirokialtistukseen aikavälillä 24–48 tuntia.

Annoksen muuttaminen on tarpeellista potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt ja jotka saavat maravirokia yhdessä voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5).

Heikentynyt maksan toiminta

Maraviroki metaboloituu ja eliminoituu ensisijaisesti maksassa. Maravirokin 300 mg kerta-annoksen farmakokinetiikkaa terveillä tutkimushenkilöillä (n = 8) on verrattu potilaisiin, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A, n = 8) tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B, n = 8). Verrattuna tutkimushenkilöihin, joiden maksan toiminta oli normaalia, C_{max} - ja AUC_{last} -arvojen geometriset keskiarvot olivat 11 % ja 25 % suurempia lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja 32 % ja 46 % suurempia keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla. Maksan keskivaikean vajaatoiminnan vaikutukset saattavat olla aliarvioituja, koska saatavilla on vain vähän tietoja potilaista, joiden metaboliakyky on vähentynyt, ja koska munuaispuhdistuma suurentuu tässä potilasryhmässä. Tuloksia on siis tulkittava varoen. Maravirokin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu tutkimushenkilöillä, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Rotu

Mitään merkityksellisiä eroja valkoihoisten, aasialaisten ja mustaihoisten tutkimushenkilöiden välillä ei ole havaittu. Farmakokinetiikkaa muilla roduilla ei ole arvioitu.

Sukupuoli

Mitään merkityksellisiä eroja farmakokinetiikassa ei ole havaittu.

Farmakogenomiikka

Maravirokin farmakokinetiikka riippuu CYP3A5:n toiminnasta ja ilmentymistasosta, joihin geneettinen vaihtelu voi vaikuttaa. On todettu, että maravirokialtistus on toimivaa CYP3A5-proteiinia omaavilla henkilöillä (CYP3A5*1-alleeli) pienempi kuin henkilöillä, joilla CYP3A5-toimintaa ei ole (esim. CYP3A5*3, CYP3A5*6 ja CYP3A5*7). CYP3A5-alleelitaajuus riippuu etnisestä taustasta: valtaosa valkoihoisista (~ 90 %) on huonoja CYP3A5:n substraattien metaboloijia (ei yhtään toimivaa CYP3A5-alleelikopiota), kun taas noin 40 % afrikkalaisamerikkalaisista ja 70 % Saharan eteläpuolisen Afrikan väestöstä on tehokkaita metaboloijia (kaksi toimivaa CYP3A5-alleelikopiota).

Terveillä henkilöillä tehdyssä vaiheen 1 tutkimuksessa mustaihoisilla tutkittavilla, joiden CYP3A5-genotyyppi johti maravirokin tehokkaaseen metaboliaan (2 CYP3A5*1-alleelia; n = 12), oli 300 mg:n maravirokiannoksia kahdesti vuorokaudessa käytettäessä 37 % ja vastaavasti 26 % pienempi AUC-arvo kuin mustaihoisilla (n = 11) ja valkoihoisilla (n = 12) tutkittavilla, joiden CYP3A5-genotyyppi johti maravirokin huonoon metaboliaan (ei CYP3A5*1-alleelia). Maravirokialtistuksen ero tehokkaiden ja huonojen CYP3A5-metaboloijien välillä pieni, kun maraviroki annettiin yhdessä voimakkaan CYP3A:n estäjän kanssa: tehokkailla CYP3A5-metaboloijilla (n = 12) maravirokin AUC-arvo oli 17 % pienempi kuin huonoilla CYP3A5-metaboloijilla (n = 11), kun maravirokia annettiin 150 mg kerran vuorokaudessa ja samanaikaisesti käytettiin darunaviiria/kobisistaattia (800/150 mg).

Kaikilla vaiheen 1 tutkimuksen tutkittavilla saavutettiin C_{avg} -pitoisuudet, joilla on todettu olevan yhteys lähes maksimaaliseen virologiseen tehoon maravirokin käytön yhteydessä (75 ng/ml) aiemmin hoitamattomilla aikuispotilailla toteutetussa vaiheen 3 tutkimuksessa (MERIT). Vaikka CYP3A5-genotyyppien prevalenssi siis vaihtelee roduittain, CYP3A5-genotyypin vaikutusta maravirokialtistukseen ei pidetä kliinisesti merkittävänä eikä maravirokiannosta tarvitse muuttaa CYP3A5-genotyypin, rodun eikä etnisen taustan perusteella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ensisijaista farmakologista aktiivisuutta (hakuisuus CCR5-reseptoreihin) todettiin apinalla (100 % reseptoreista miehittyinä) ja rajoittuneesti hiirellä, rotalla, kaniinilla ja koiralla. Hiirillä ja ihmisillä, joilta CCR5-reseptorit puuttuvat geenidelektion vuoksi, ei ole ilmoitettu mitään merkittäviä haitallisia seurauksia.

In vitro- ja *in vivo* -tutkimukset ovat osoittaneet, että maraviroki saattaa pidentää QTc-aikaa hoitoannoksen ylittävillä annoksilla ilman näyttöä rytmihäiriöstä.

Rotalle tehdyissä toistuvan altistuksen toksisuustutkimuksissa toksisuuden ensisijaiseksi kohde-elimeksi tunnistettiin maksa (transaminaasitasojen nousut, sappitiehyeen hyperplasia ja kuolio).

Maravirokin mahdollista karsinogeenisuutta on arvioitu siirtogeenisillä hiirillä 6 kk tutkimuksessa ja rotilla 24 kk tutkimuksessa. Kun annos oli 300 mg x 2/vrk, minkä tuottama systeeminen altistus hiirille oli 7–39-kertainen (sitoutumattoman lääkeaineen AUC_{0-24h}) verrattuna altistukseen ihmisellä, maravirokin ei ilmoitettu lisäävän kasvainten ilmaantuvuutta tilastollisesti merkitsevästi. Maravirokin anto rotille aiheutti kilpirauhasen adenoomia ja adaptiivisia maksamuutoksia, kun systeeminen altistus oli 21-kertainen verrattuna ihmisellä odotettavissa olevaan altistukseen. Näitä löydöksiä ei pidetä kovinkaan merkityksellisenä ihmisen kannalta. Lisäksi on ilmoitettu kolangiokarsinoomaa (2:lla 60 uroksesta, joiden annos oli 900 mg/kg) ja kolangiomaa (1:llä 60 naaraasta, joiden annos oli 500 mg/kg) rottatutkimuksessa, jossa systeeminen altistus oli vähintään 15-kertainen verrattuna ihmisellä odotettavissa olevaan vapaaseen altistukseen.

Maraviroki ei ollut mutageeninen eikä geenitoksinen *in vitro*- ja *in vivo* -testisarjoissa, joihin kuului mm. käänteismutaatiotesti bakteereilla, kromosomiaberraatiotesti ihmisen lymfosyyteillä ja mikrotumatesti hiiren luuytimellä.

Maraviroki ei heikentänyt uros- eikä naarasrottien parittelukykyä eikä hedelmällisyyttä. Se ei myöskään vaikuttanut hoidettujen urosrottien siittiöihin, kun annos oli enintään 1 000 mg/kg. Altistus tällä annostasolla vastasi 39-kertaisesti vapaan lääkeaineen arvioitua kliinistä AUC-arvoa annostuksella 300 mg x 2/vrk.

Rotan ja kaniinin alkioiden ja sikiöiden kehitystä tutkittiin annoksilla, joiden tuottamat altistukset olivat jopa 39- ja 34-kertaisia verrattuna vapaan lääkeaineen arvioituun kliiniseen AUC-arvoon annostuksella 300 mg x 2/vrk. Seitsemällä kaniinisikiöllä todettiin ulkoisia anomalia emolle toksisilla annoksilla ja 1 sikiöllä keskiannoksella 75 mg/kg.

Rotille tehdyissä pre- ja postnataalisissa kehitystutkimuksissa käytettiin annoksia, joiden tuottama altistus oli jopa 27-kertainen verrattuna vapaan lääkeaineen arvioituun kliiniseen AUC-arvoon annostuksella 300 mg x 2/vrk. Motorisen aktiivisuuden lievää lisääntymistä huomattiin suurta annosta saaneilla urosrotilla sekä vieroitusiässä että aikuisena. Sen sijaan naarailla ei todettu mitään vaikutuksia. Maravirokin anto emolle ei vaikuttanut jälkeläisten kehityksen muihin parametreihin, ei myöskään hedelmällisyyteen eikä lisääntymiskykyyn.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sitruunahappo (vedetön)
Natriumsitraattidihydraatti
Sukraloosi
Natriumbentsoaatti (E211)
Mansikka-aromi
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

Avattu pakkaus: 60 vrk

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Hävitä 60 päivän kuluttua avaamisesta. Kotelossa olevaan tilaan kirjoitetaan päivämäärä, jolloin oraaliannos tulee hävittää. Päivämäärä kirjoitetaan heti kun pullo on avattu ensimmäistä käyttökertaa varten.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-pullo, jossa turvasuljin ja 230 ml maravirokiliuosta (20 mg/ml). Pakkauksessa on myös termoplastisesta elastomeerista valmistettu pullon suulle painettava adapteri ja 10 ml:n oraaliannostelija, jossa on polypropeeninen runko (ja millilitramerkinnät) ja polyeteenimäntä.

Oraaliannostelija on tarkoitettu määrätyn oraaliannoksen tarkkaan mittaamiseen.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/07/418/013

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 18.09.2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.07.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Tabletit

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Saksa

Oraaliliuos

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B 1930 Zaventem
Belgia

Lääkevalmisteiden painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT JA RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Purkin kotelo – 25 mg kalvopäällysteinen maravirokitabletti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CESENTRI 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen maraviroki

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg maravirokia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää soijalesitiiniä: ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

120 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {KK-VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/418/011

13. ERÄNUMERO

Erä {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

celsentri 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Purkin etiketti – 25 mg kalvopäällysteinen tabletti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CESENTRI 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen maraviroki

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg maravirokia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää soijalesitiiniä: ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

120 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {KK-VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/418/011

13. ERÄNUMERO

Erä {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Purkin kotelo – 75 mg kalvopäällysteinen maravirokitabletti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CESENTRI 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen maraviroki

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg maravirokia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää soijalesitiiniä: ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

120 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim. {KK-VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/418/012

13. ERÄNUMERO

Erä {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

celsentri 75 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Purkin etiketti – 75 mg kalvopäällysteinen tabletti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CESENTRI 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen maraviroki

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg maravirokia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää soijalesitiiniä: ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

120 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim. {KK-VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/418/012

13. ERÄNUMERO

Erä {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Purkin kotelo – 150 mg kalvopäällysteinen maravirokitabletti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CESENTRI 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
maraviroki

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg maravirokia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää soijalesitiiniä: ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

180 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {KK-VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/418/001

13. ERÄNUMERO

Erä {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

celsentri 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Tablettipurkin etiketti – 150 mg kalvopäällysteinen maravirokitabletti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CESENTRI 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen maraviroki

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg maravirokia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää soijalesitiiniä: ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

180 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/418/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

celsentri 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Purkin kotelo – 300 mg kalvopäällysteinen maravirokitabletti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CESENTRI 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen maraviroki

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg maravirokia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää soijalesitiiniä: ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

180 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {KK-VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/418/006

13. ERÄNUMERO

Erä {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

celsentri 300 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Tablettipurkin etiketti – 300 mg kalvopäällysteinen maravirokitabletti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CESENTRI 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen maraviroki

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg maravirokia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää soijalesitiiniä: ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

180 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/418/006

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

celsentri 300 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo läpipainopakkaukselle, joka sisältää kalvopäällysteisiä 150 mg maravirokitabletteja

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CESENTRI 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
maraviroki

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg maravirokia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää soijalesitiiniä: ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

celsentri 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo läpipainopakkaukselle, joka sisältää kalvopäällysteisiä 300 mg maraviroki-tabletteja

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CESENTRI 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
maraviroki

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg maravirokia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää soijalesitiiniä: ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijkstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

celsentri 300 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Suojuksen päällysmarkinnat kerrannaispakkauksessa, joka sisältää 180 (2 pakkausta, joissa on 90) kalvopäällysteistä tablettia ja jonka ympärillä on läpinäkyvä folio - myös blue box – 150 mg kalvopäällysteinen tabletti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CESENTRI 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
maraviroki

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg maravirokia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää soijalesitiiniä: ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kerrannaispakkaus, 180 (2 x 90 tablettia) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/418/005

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

celsentri 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnusteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Suojuksen päällysmarkinnat kerrannaispakkauksessa, joka sisältää 180 (2 pakkausta, joissa on 90) kalvopäällysteistä tablettia ja jonka ympärillä on läpinäkyvä folio - myös blue box – 300 mg kalvopäällysteinen tabletti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CESENTRI 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
maraviroki

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg maravirokia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää soijalesitiiniä: ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kerrannaispakkaus, 180 (2 x 90 tablettia) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/418/010

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

celsentri 300 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

KERRANNAISPAKKAUKSEN KOTELOSSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

2 x läpipainopakkauksen kartonki – 150 mg kalvopäällysteiset maravirokitabletit – ei blue box -tekstejä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CESENTRI 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen maraviroki

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg maravirokia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää soijalesitiiniä: ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

90 kalvopäällysteistä tablettia. Osa kerrannaispakkausta, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/418/005

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

celsentri 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

KERRANNAISPAKKAUKSEN KOTELOSSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

2 x läpipainopakkauksen kartonki – 300 mg kalvopäällysteiset maravirokitabletit – ei blue box -tekstejä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CESENTRI 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen maraviroki

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg maravirokia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää soijalesitiiniä: ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

90 kalvopäällysteistä tablettia. Osa kerrannaispakkausta, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/418/010

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

celsentri 300 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Läpipainolevy, joka sisältää 10 x 150 mg kalvopäällysteistä maravirokitablettia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CESENTRI 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
maraviroki

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

ViiV Healthcare (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Läpipainolevy, joka sisältää 10 x 300 mg kalvopäällysteistä maravirokitablettia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CESENTRI 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
maraviroki

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

ViiV Healthcare (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Pullon kotelo – 20 mg/ml maravirokioraaliliuos

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CESENTRI 20 mg/ml oraaliliuos
maraviroki

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 20 mg maravirokia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumbetsoattia (E211): katso lisätiedot pakkauselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Pullon sisältö:
230 ml oraaliliuosta
Pakkauksessa on oraaliannostelija ja sovitin pulloa varten.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkauseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Hävitettävä 60 päivän kuluttua avaamisesta.
Hävitettävä viimeistään:

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/418/013

13. ERÄNUMERO

Erä {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

celsentri 20 mg/ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Pullon etiketti – 20 mg/ml maravirokioraaliliuos

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CESENTRI 20 mg/ml oraaliliuos
maraviroki

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 20 mg/ml maravirokia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumbetsoattia (E211): katso lisätiedot pakkauselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Pullon sisältö:
230 ml oraaliliuosta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkauseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim. {KK-VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Hävitettävä 60 päivän kuluttua avaamisesta.
Hävitettävä viimeistään:

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/418/013

13. ERÄNUMERO

Erä {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

CESENTRI 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
CESENTRI 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
CESENTRI 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
CESENTRI 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
maraviroki

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samankaltaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä CESENTRI on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat CESENTRIÄ
3. Miten CESENTRIÄ otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. CESENTRIN säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä CESENTRI on ja mihin sitä käytetään

CESENTRI sisältää maraviroki-nimistä lääkettä. Maraviroki kuuluu *CCR5-antagonistien* lääkeryhmään. CESENTRI vaikuttaa salpaamalla CCR5-reseptoria, jota HIV käyttää päästäkseen verisolujen sisään infektoimaan niitä.

CESENTRIÄ käytetään tyypin 1 ihmisen immuunikatoviruksen (HIV-1) hoitoon aikuisilla, nuorilla ja 2 vuotta täyttäneillä, vähintään 10 kg painavilla lapsilla.

CESENTRI otetaan yhdessä muiden HIV-lääkkeiden kanssa. Näitä lääkkeitä kutsutaan *HIV-lääkkeiksi* tai *antiretroviruslääkkeiksi*.

Osana yhdistelmähoitoa CESENTRI vähentää HI-viruksen määrää elimistössä ja pitää sen alhaisella tasolla. Tämä auttaa elimistöäsi nostamaan veressäsi olevien CD4-solujen määrä. CD4-solut ovat tiettytyyppisiä veren valkosoluja, joilla on tärkeä tehtävä elimistön taistelussa infektioita vastaan.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat CESENTRIÄ

Älä ota CESENTRIÄ

- jos olet (tai lapsesi on, jos kyse on lapsesi hoidosta) **allerginen** maravirokille, maapähkinälle, soijalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (*lueteltu kohdassa 6*).
- ➔ **Tarkista asia lääkäriltä**, jos arvelet tämän koskevan sinua tai lastasi.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat tai annat CESENTRIÄ.

Lääkäri ottaa sinulta verinäytteitä tarkistaakseen, että CESENTRI on sinulle sopiva hoito (tai sopiva hoito lapsellesi, jos kyse on lapsesi hoidosta).

Joillekuille CELSENTRI-hoitoa saaneille on kehittynyt vakavia allergisia reaktioita tai ihoreaktioita (ks. myös ”Vakavat haittavaikutukset” kohdassa 4).

Varmista ennen tämän lääkkeen ottamista, että lääkäri tietää, jos sinulla (tai lapsellasi) on tai on aiemmin ollut jokin seuraavista:

- **maksavaivoja**, mukaan lukien krooninen **hepatiitti B** tai C. Vain pieni joukko maksavaivoja sairastavia on käyttänyt CELSENTRI-lääkettä. Maksasi toimintaa on ehkä seurattava tarkoin. (Ks. myös ”Maksavaivat” kohdassa 4.)
 - **matala verenpaine**, mm. huimausta nopeasti seisomaan tai istumaan noustessa, tai jos käytät verenpainelääkkeitä. Oire johtuu verenpaineen nopeasta laskusta. Jos sitä esiintyy, mene makuulle, kunnes voitisi (tai lapsesi vointi) kohenee. Kun nouset pystyyn, nouse mahdollisimman hitaasti.
 - **tuberkuloosi** tai vakava **sieni-infektio**. CELSENTRI saattaa suurentaa infektioiden kehittymisriskiä.
 - **munuaisvaivoja**. Tämä on **erityisesti tärkeää** silloin jos käytät myös tiettyjä muita lääkkeitä (ks. ”Muut lääkevalmisteet ja CELSENTRI” myöhemmin kohdassa 2).
 - **sydän- tai verisuonivaivoja**. Vain pieni joukko henkilöitä, joilla on tämänkaltaisia vakavia vaivoja, on käyttänyt CELSENTRI-lääkettä.
- ➔ **Keskustele lääkärin kanssa** ennen hoidon aloittamista, jos epäilet, että jokin näistä koskee sinua (tai lastasi).

Tarkkailtavat seikat

Joillekin HIV-lääkkeiden käyttäjille kehittyy muita sairauksia, jotka voivat olla vakavia. Niitä ovat esimerkiksi:

- infektioiden ja tulehdusten oireet
- nivelkipu, niveljäykkyys ja luusto-ongelmat.

Sinun pitää tietää, mitä merkkejä ja oireita on syytä tarkkailla CELSENTRI-hoidon aikana.

- ➔ **Lue kappaleen ”Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoitojen haittavaikutukset” tiedot tämän selosteen kohdasta 4.**

Suojele muita ihmisiä

HIV-infektio tarttuu seksuaalisessa kontaktissa HI-virusta kantavan henkilön kanssa tai HIV-tartunnan saaneen henkilön verestä (esimerkiksi jos käytetään samaa injektioneulaa). Voit (tai lapsesi voi) edelleen tartuttaa HIV:n muihin, vaikka käytät tätä lääkettä. Tehokas hoito kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä.

- ➔ Keskustele lääkärin kanssa siitä, miten vältät infektion tartuttamisen muihin.

Iäkkäät

CELSENTRIÄ on käytetty vain pienelle joukolle 65-vuotiaita tai sitä vanhempia henkilöitä. Jos kuulut tähän ikäryhmään, keskustele lääkärin kanssa CELSENTRIN sopivuudesta sinulle.

Lapset

CELSENTRIN käyttöä alle 2-vuotiailla tai alle 10 kg painavilla lapsilla ei ole tutkittu. Siksi CELSENTRIN käyttöä alle 2-vuotiaille tai alle 10 kg painaville lapsille ei suositella.

Muut lääkevalmisteet ja CELSENTRI

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat (tai lapsesi ottaa) tai olet askettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos aloitat (tai lapsesi aloittaa) jonkin uuden lääkkeen käytön CELSENTRI-hoidon aikana.

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät lääkkeet estävät todennäköisesti CELSENTRI-hoitoa tehoamasta kunnolla. **Niitä ei saa ottaa CELSENTRI-hoidon aikana.**

Jotkut lääkkeet voivat samaan aikaan CELSENTRIN kanssa otettuina vaikuttaa CELSENTRIN pitoisuuksiin elimistössä. Näihin kuuluvat:

- muut **HIV-** tai **hepatiitti C** -infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. atatsanaviiri, kobisistaatti, darunaviiri, efavirensi, etraviriini, fosamprenaviiri, indinaviiri, lopinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, bosepreviiri, telapreviiri)
- **antibiootit** (klaritromysiini, telitromysiini, rifampisiini, rifabutiini)
- **sienilääkkeet** (ketokonatsoli, itrakonatsoli, flukonatsoli)
- **epilepsialääkkeet** (karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali).
- ➔ **Kerro lääkärille**, jos käytät (tai lapsesi käyttää) jotakin näistä lääkkeistä. Tieto auttaa lääkärää määräämään sopivan CELSENTRI-annoksen.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana, tulet raskaaksi tai jos suunnittelet lapsen hankkimista:

- ➔ **Keskustele lääkärin kanssa** CELSENTRIN käyttöön liittyvistä riskeistä ja hyödyistä.

HIV-positiiviset naiset eivät saa imettää, koska HIV saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä. Ei tiedetä voivatko CELSENTRIN sisältämät aineet erittyä myös rintamaitoon. Jos imetat tai suunnittelet imettäväsi:

- ➔ **Keskustele välittömästi lääkärin kanssa.**

Ajaminen ja koneiden käyttö

CELSENTRI voi aiheuttaa heitehuimausta.

- ➔ **Älä aja autoa, pyöräile äläkä käytä työvälineitä tai koneita**, ellet ole varma, että sinulle ei käy näin.

CELSENTRI sisältää soijalesitiiniä ja natriumia.

Jos olet allerginen maapähkinälle tai soijalle, älä käytä tätä lääkevalmistetta.

CELSENTRI sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten CELSENTRIÄ otetaan

Ota tai anna tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Jos et pysty (tai lapsesi ei pysty) nielemään tabletteja, lääkäri kertoo, onko parempi käyttää CELSENTRI-oraaliliuosta.

Annostus

Aikuiset

Suosittelun CELSENTRI-annos on 150 mg, 300 mg tai 600 mg kahdesti vuorokaudessa sen mukaan, mitä muita lääkkeitä käytät samanaikaisesti. Ota aina lääkärin sinulle suosittelema annos.

Munuaispotilaat

Jos sinulla on munuaisvaivoja, lääkäri saattaa muuttaa lääkeannostasi.

- ➔ **Keskustele lääkärin kanssa**, jos asia koskee sinua.

Nuoret ja 2 vuotta täyttäneet, vähintään 10 kg painavat lapset

Lääkäri päättää oikean CELSENTRI-annoksen painon ja muiden samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden perusteella.

Voit ottaa CELSETRIN joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Ota CELSETRIN-tabletti aina suun kautta.

CELSETRIN otetaan yhdessä muiden HIV-lääkkeiden kanssa. Katso muiden käyttämiesi HIV-lääkkeiden käyttöohjeet niiden omista pakkausselosteista.

Jos otat tai annat enemmän CELSETRINÄ kuin sinun pitäisi

Jos otat tai annat vahingossa liikaa CELSETRINÄ:

➔ **Ota heti yhteys lääkäriisi tai lähimpään sairaalaan.**

Jos unohtat ottaa tai antaa CELSETRINÄ

Jos unohtat CELSETRIN-annoksen (tai lapsesi CELSETRIN-annos jää väliin), ota tai anna unohtamasi annos mahdollisimman pian ja sitten seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Jos on jo melkein seuraavan annoksen aika, älä ota/anna unohtamaasi annosta. Odota ja toteuta seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Älä ota tai anna kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat tai lapsesi lopettaa CELSETRIN ottamisen

Jatka CELSETRIN käyttöä, kunnes lääkäri kehottaa sinua lopettamaan sen.

Lääkkeen ottaminen oikeaan aikaan joka päivä on tärkeää, koska se varmistaa, että HIV-infektio ei lisääntynyt elimistössäsi. Siksi on tärkeää, että CELSETRINÄ otetaan edellä annettujen ohjeiden mukaisesti, kunnes lääkäri kehottaa sinua (tai lastasi) lopettamaan hoidon.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Kerro lääkärille, jos havaitset terveydentilassasi tai lapsesi terveydentilassa jotakin poikkeavaa.

Vakavat haittavaikutukset — hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon

Vakavat allergiset reaktiot tai ihoreaktiot

Joillekin CELSETRIN-hoitoa käyttäneille on kehittynyt vaikeita ja henkeä uhkaavia ihoreaktioita ja allergisia reaktioita. Ne ovat harvinaisia ja niitä voi esiintyä enintään 1:llä CELSETRIN-hoidon käyttäjällä 1 000:sta.

Jos sinulle kehittyy jokin seuraavista oireista CELSETRIN-hoidon aikana:

- kasvojen, huulten tai kielen turvotus
- hengitysvaikeudet
- laaja-alainen ihottuma
- kuume
- ihon rakkalamuodostus tai kesiminen etenkin suun, nenän, silmien ja sukupuolielinten ympäristössä.

➔ **Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla ilmenee näitä oireita. Lopeta CELSETRIN käyttö.**

Maksaongelmat

Nämä ovat harvinaisia, ja niitä voi esiintyä enintään yhdellä tuhannesta CELSETRINä saaneesta potilaasta. Oireita ovat:

- ruokahaluttomuus
- pahoinvointi/oksentelu
- ihon tai silmänvalkuaisten kellertäminen

- ihottuma tai kutina
- voimakas väsymys
- vatsakivut tai vatsan arkuus
- tumma virtsa
- uneliaisuus ja sekavuus
- kuume
- ➔ **Ota heti yhteys lääkäriin, jos saat näitä oireita. Lopeta CELSETRIN käyttö.**

Muut haittavaikutukset

Yleiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **1–10 henkilöllä 100:sta:**

- ripuli, pahoinvointi, mahakipu, ilmavaivat
- ruokahaluttomuus
- päänsärky, unettomuus, masennus
- ihottuma (ks. myös ”*Vakavat allergiset reaktiot tai ihoreaktiot*” edellä kohdassa 4)
- voimattomuus tai jaksamattomuus, anemia (näkyä verikokeissa)
- maksaentsyymien määrän lisääntyminen (näkyä verikokeissa), joka voi olla merkki maksavaivoista (ks. myös ”*Maksaongelmat*” edellä kohdassa 4).

Melko harvinaiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **enintään 1 henkilöllä 100:sta:**

- keuhkokuume
- ruokatorven sieni-infektio
- kouristukset (*kouristuskohtaukset*)
- huimaus, pyörtyys tai pyörtymisen tunne seisomaan nousun yhteydessä
- munuaisten vajaatoiminta, valkuaisaineen erittyminen virtsaan
- CK-arvon suureneminen (näkyä verikokeissa), joka on lihastulehduksen tai -vaurion merkki.

Harvinaiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **enintään 1 henkilöllä 1 000:sta:**

- rintakipu (joka aiheutuu verenvirtauksen vähenemisestä sydämeen)
- lihasten koon pieneneminen
- eräät syövätkuten ruokatorven ja sappiteiden syöpä
- verisoluarvojen pieneneminen (näkyä verikokeissa).

Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoitojen haittavaikutukset

HIV-lääkkeiden yhdistelmähoitoa käyttävillä voi esiintyä muita haittavaikutuksia.

Infektioiden ja tulehdusten oireet

Pitkälle edennyttä HIV-infektiota (AIDS) sairastavien immuunijärjestelmä on heikko, ja heillä esiintyy muita todennäköisemmin vakavia infektioita (*opportunisti-infektioita*). Kun hoito aloitetaan, immuunijärjestelmä vahvistuu ja elimistö alkaa torjua infektioita.

Infektioiden ja tulehdusten oireita voi kehittyä. Ne johtuvat joko

- vanhojen, piilevien infektioiden oireiden pahenemisesta, kun elimistö torjuu niitä; tai
- immuunijärjestelmän hyökkäämisestä elimistön terveitä kudoksia vastaan (*autoimmuunisairaudet*).

Autoimmuunisairauksien oireet voivat kehittyä useiden kuukausien kuluttua HIV-lääkityksen aloittamisesta. Oireita voivat olla mm.

- lihasheikkous
- heikkous, joka alkaa käsistä ja jalkateristä ja nousee vartaloa kohti
- sydämentykytys tai vapina

- yliaktiivisuus (liiallinen levottomuus ja liikehtiminen).

Jos sinulla on mitä tahansa infektion oireita tai huomaat jonkin edellä mainituista oireista:

➔ **Kerro asiasta heti lääkärille.** Älä ota muita lääkkeitä infektion hoitoon, ellet ole kysynyt neuvoa lääkäriltä.

Nivelkipu, niveljäykkyys ja luusto-ongelmat

Joillekin HIV-yhdistelmähoitoa saaville henkilöille kehittyy *osteonekroosiksi* kutsuttu tila. Tällöin osa luukudoksesta kuolee, koska luuston verenkierto on heikentynyt.

Tämän tilan yleisyyttä ei tiedetä. Voit olla alttiimpi saamaan tämän tilan, jos:

- olet saanut yhdistelmähoitoa pitkään
- saat myös kortikosteroideiksi kutsuttuja lääkkeitä tulehdusten hoitoon
- käytät alkoholia
- sinulla on hyvin heikko puolustusjärjestelmä
- olet ylipainoinen.

Seurattavia oireita ovat:

- nivelten jäykkyys
- **säryt ja kivut** (erityisesti lonkan, polvien tai hartioiden)
- liikkumisen vaikeus.

Jos huomaat jonkin näistä oireista:

➔ **Kerro asiasta heti lääkärille.**

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. CELSETRIN säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä CELSETRIÄ pakkauksessa, läpipainoliuskassa tai tablettipurkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää. Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä CELSETRI sisältää

- Vaikuttava aine on maraviroki. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää joko 25 mg, 75 mg, 150 mg tai 300 mg maravirokia.
- Muut aineet ovat:
Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, vedetön kalsiumvetyfosfaatti, natriumtärkkelysglykolaatti, magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste: polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi (E171), makrogoli 3350, talkki, soijalesitiini, indigokarmiini (E132).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Kalvopäällysteiset CELSENTRI-tabletit ovat sinisiä ja niissä on merkintä ”MVC 25”, ”MVC 75”, ”MVC 150” tai ”MVC 300”.

CELSENTRI 25 mg ja 75 mg kalvopäällysteiset tabletit toimitetaan purkissa, jossa on 120 tablettia. CELSENTRI 150 mg ja 300 mg kalvopäällysteiset tabletit toimitetaan purkissa, jossa on 180 tablettia, tai läpipainoliuskissa, joissa on 30, 60, 90 kalvopäällysteistä tablettia ja kerrannaispakkausissa, joissa on 180 (2 x 90) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Betriebstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Saksa.

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Κύπρος

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

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

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
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.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

Sverige

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

United Kingdom

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

CELSENTRI 20 mg/ml oraaliliuos maraviroki

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä CELSENTRI on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat CELSENTRIÄ
3. Miten CELSENTRI-lääkettä otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. CELSENTRIN säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä CELSENTRI on ja mihin sitä käytetään

CELSENTRI sisältää maraviroki-nimistä lääkettä. Maraviroki kuuluu CCR5-antagonistien lääkeryhmään. CELSENTRI vaikuttaa salpaamalla CCR5-reseptoria, jota HIV käyttää päästäkseen verisolujen sisään infektoimaan niitä.

CELSENTRIÄ käytetään tyypin 1 ihmisen immuunikatoviruksen (HIV-1) hoitoon aikuisilla, nuorilla ja 2 vuotta täyttäneillä, vähintään 10 kg painavilla lapsilla.

CELSENTRI otetaan yhdessä muiden HIV-infektion hoitoon käytettävien lääkkeiden kanssa. Näitä lääkkeitä kutsutaan *HIV-lääkkeiksi* tai *antiretroviruslääkkeiksi*.

Osana yhdistelmähoitoa CELSENTRI vähentää HI-viruksen määrää elimistössä ja pitää sen alhaisella tasolla. Tämä auttaa elimistöä suurentamaan veressäsi olevien CD4-solujen määrää. CD4-solut ovat tiettytyyppisiä veren valkosoluja, joilla on tärkeä tehtävä elimistön taistelussa infektioita vastaan.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat CELSENTRIÄ

Älä ota CELSENTRIÄ

- jos olet (tai lapsesi on, jos kyse on lapsesi hoidosta) **allerginen** maravirokille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (*lueteltu kohdassa 6*).

➔ **Tarkista asia lääkäriltä**, jos arvelet tämän koskevan sinua tai lastasi.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat tai annat CELSENTRIÄ.

Lääkäri ottaa verinäytteitä tarkistaakseen, sopiiko CELSENTRI sinulle (tai lapsellesi, jos kyse on lapsesi hoidosta).

Joillekuille CELSENTRI-hoitoa saaneille on kehittynyt vakavia allergisia reaktioita tai ihoreaktioita (*ks. myös ”Vakavat haittavaikutukset” kohdassa 4*).

Varmista ennen tämän lääkkeen ottamista, että lääkäri tietää, jos sinulla (tai lapsellasi) on tai on aiemmin ollut jokin seuraavista:

- **maksavaivoja**, mukaan lukien krooninen **hepatiitti B** tai C. Vain pieni joukko maksavaivoja sairastavia on käyttänyt CELSENTRIÄ. Maksan toiminnan tarkka seuranta voi olla tarpeen. (Ks. myös ”Maksavaivat” kohdassa 4.)
 - **matala verenpaine**, mm. huimausta noustessasi nopeasti seisomaan tai istumaan, tai jos käytät verenpainelääkkeitä. Oire johtuu verenpaineen nopeasta laskusta. Jos sitä esiintyy, mene makuulle, kunnes voitisi (tai lapsesi vointi) kohenee. Kun nouset pystyyn, nouse mahdollisimman hitaasti.
 - **tuberkuloosi** tai vakava **sieni-infektio**. CELSENTRI saattaa suurentaa infektioiden kehittymisriskiä.
 - **munuaisvaivoja**. Tämä on erityisen tärkeää, jos käytät myös tiettyjä muita lääkkeitä (ks. ”Muut lääkevalmisteet ja CELSENTRI” myöhemmin kohdassa 2).
 - **sydän- tai verisuonivaivoja**. Vain pieni joukko henkilöitä, joilla on tämänkaltaisia vakavia vaivoja, on käyttänyt CELSENTRIÄ.
- ➔ **Keskustele lääkärin kanssa** ennen hoidon aloittamista, jos epäilet, että jokin näistä koskee sinua (tai lastasi).

Tarkkailtavat seikat

Joillekin HI-lääkkeiden käyttäjille kehittyy muita sairauksia, jotka voivat olla vakavia. Niitä ovat esimerkiksi:

- infektioiden ja tulehdusten oireet
- nivelkipu, niveljäykkyys ja luusto-ongelmat

Sinun pitää tietää, mitä tärkeitä merkkejä ja oireita on syytä tarkkailla CELSENTRI-hoidon aikana.

- ➔ **Lue kappaleen ”Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoitojen haittavaikutukset” tiedot tämän selosteen kohdasta 4.**

Suojele muita ihmisiä

HIV-infektio tarttuu seksuaalisessa kontaktissa HIV-tartunnan saaneen henkilön kanssa tai HIV-tartunnan saaneen henkilön verestä (esim. jos käytetään samaa injektioneulaa). Voit (tai lapsesi voi) edelleen tartuttaa HIV:n muihin, vaikka käytät tätä lääkettä. Tehokas hoito kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä.

- ➔ Keskustele lääkärin kanssa siitä, miten vältät infektion tartuttamisen muihin.

Iäkkäät

CELSENTRI-lääkettä on käyttänyt vain pieni joukko 65-vuotiaita tai sitä vanhempia henkilöitä. Jos kuulut tähän ikäryhmään, keskustele lääkärin kanssa CELSENTRI-hoidon sopivuudesta sinulle.

Lapset

CELSENTRI-lääkkeen käyttöä alle 2-vuotiailla tai alle 10 kg painavilla lapsilla ei ole tutkittu. Siksi CELSENTRI-lääkkeen käyttöä alle 2-vuotiaille tai alle 10 kg painaville lapsille ei suositella.

Muut lääkevalmisteet ja CELSENTRI

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat (tai lapsesi ottaa) tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos aloitat (tai lapsesi aloittaa) jonkin uuden lääkkeen käytön CELSENTRI-hoidon aikana.

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät lääkkeet estävät todennäköisesti CELSENTRI-hoitoa tehoamasta kunnolla. Niitä ei saa ottaa CELSENTRI-hoidon aikana.

Jotkut lääkkeet voivat samaan aikaan CELSENTRI-lääkkeen kanssa otettuina vaikuttaa CELSENTRI-lääkkeen pitoisuuksiin elimistössä. Näihin kuuluvat:

- muut **HIV-** tai **hepatiitti C** -infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. atatsanaviiri, kobisistaatti, darunaviiri, efavirensi, etraviriini, fosamprenaviiri, indinaviiri, lopinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, bosepreviiri, telapreviiri)
- **antibiootit** (klaritromysiini, telitromysiini, rifampisiini, rifabutiini)
- **sienilääkkeet** (ketokonatsoli, itrakonatsoli, flukonatsoli)
- **epilepsialääkkeet** (karbamatsopiini, fenytoiini, fenobarbitaali).
- ➔ **Kerro lääkärille**, jos käytät (tai lapsesi käyttää) jotakin näistä lääkkeistä. Tieto auttaa lääkärää määräämään sopivan CELSENTRI-annoksen.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana, tulet raskaaksi tai jos suunnittelet lapsen hankkimista:

- ➔ **Keskustele lääkärin kanssa** CELSENTRIN käyttöön liittyvistä riskeistä ja hyödyistä.

HIV-positiiviset naiset eivät saa imettää, koska HIV saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä. Ei tiedetä, voivatko CELSENTRIN sisältämät aineet erittyä myös rintamaitoon. Jos imetat tai suunnittelet imettäväsi:

- ➔ **Keskustele välittömästi lääkärin kanssa.**

Ajaminen ja koneiden käyttö

CELSENTRI voi aiheuttaa heitehuimausta.

- ➔ **Älä aja autoa, pyöräile äläkä käytä työvälineitä tai koneita**, ellet ole varma, että sinulle ei käy näin.

CELSENTRI sisältää natriumbentsoaattia ja natriumia

CELSENTRI sisältää 1 mg natriumbentsoaattia (E211) per millilitra.

CELSENTRI sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per millilitra eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten CELSENTRIÄ otetaan

Ota tai anna tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Jos et pysty (tai lapsesi ei pysty) nielemään tabletteja, lääkäri kertoo, onko parempi käyttää CELSENTRI-oraaliliuosta.

Annostus

Aikuiset

Suosittelut CELSENTRI-annos on **150 mg (7,5 ml), 300 mg (15 ml) tai 600 mg (30 ml) kahdesti vuorokaudessa** sen mukaan, mitä muita lääkkeitä käytät samanaikaisesti. Ota aina lääkärin sinulle määräämä annos.

Munuaispotilaat

Jos sinulla on munuaisvaivoja, lääkäri saattaa muuttaa lääkeannostasi.

- ➔ **Keskustele lääkärin kanssa**, jos asia koskee sinua.

Nuoret ja 2 vuotta täyttäneet, vähintään 10 kg painavat lapset

Lääkäri päättää oikean CELSENTRI-annoksen painon ja muiden samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden perusteella.

Lääkeannoksen mittaaminen ja ottaminen (tai antaminen), ks. kaavio ja ohjeet tämän kohdan lopussa.

Voit ottaa CELSENTRIN joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Ota CELSENTRI aina suun kautta.

CESENTRI otetaan yhdessä muiden HIV-lääkkeiden kanssa. Katso näiden lääkkeiden käyttöohjeet niiden omista pakkausselosteista.

Jos otat tai annat enemmän CESENTRIÄ kuin sinun pitäisi

Jos otat tai annat vahingossa liikaa CESENTRIÄ:

➔ **Ota heti yhteys lääkäriisi tai lähimpään sairaalaan.**

Jos unohtat ottaa tai antaa CESENTRIÄ

Jos CESENTRI-annos (tai lapsesi CESENTRI-annos) unohtuu, ota tai anna unohtamasi annos mahdollisimman pian ja sitten seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Jos on jo melkein seuraavan annoksen aika, älä ota/anna unohtamaasi annosta. Odota ja toteuta seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Älä ota tai anna kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

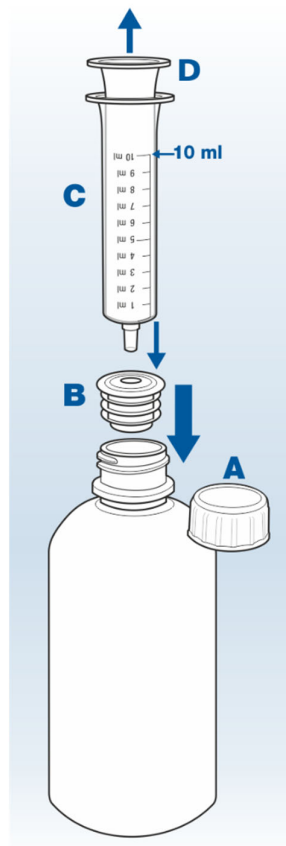
Jos lopetat tai lapsesi lopettaa CESENTRIN ottamisen

Jatka CESENTRIN käyttöä, kunnes lääkäri kehottaa sinua lopettamaan sen.

Lääkkeen ottaminen oikeaan aikaan joka päivä on tärkeää, koska se varmistaa, että HIV-infektio ei lisäänty elimistössäsi. Siksi on tärkeää, että CESENTRIÄ otetaan edellä annettujen ohjeiden mukaisesti, kunnes lääkäri kehottaa sinua (tai lastasi) lopettamaan hoidon.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Annoksen mittaaminen ja lääkkeen ottaminen



Käytä pakkauksen mukana tulevaa oraaliannostelijaa, jotta pystyt mittaamaan annoksen oikein.

1. **Poista pullon korkki (A).** Pane se talteen.

2. Pitele pulloa tukevasti. **Paina muovinen sovitin (B) pullon kaulaosaan** kokonaan pullon sisään.
3. **Vie annostelija (C)** tukevasti sovittimeen.
4. Käännä pullo ylösalaisin.
5. **Vedä annostelijan mäntää (D) ulos**, kunnes annostelijassa on ensimmäinen osa koko annoksesta.
6. Käännä pullo oikein päin. **Irrota annostelija** sovittimesta.
7. **Vie annostelija suuhusi (tai lapsen suuhun)** ja suuntaa annostelijan kärki posken sisäpintaa kohti. **Paina mäntä hitaasti pohjaan** – varaa aikaa lääkkeen nielemiseen. **Älä** paina liian kovaa ja ruiskauta lääkettä nielun takaosaan, sillä se voi mennä väärään kurkkuun.
8. **Toista vaiheita 3–7** samaan tapaan, kunnes koko annos on otettu. Jos annos on esimerkiksi 15 ml, tarvitset puolentoista annostelijan verran lääkettä.
9. **Poista annostelija ja pese se** huolellisesti puhtaalla vedellä, kun olet lopettanut sen käytön. Anna sen kuivua täysin ennen seuraavaa käyttökertaa.
10. **Sulje pullo tiiviisti** korkilla ja jätä sovitin paikoilleen.

Hävitä kaikki käyttämättä jäänyt oraaliliuos, kun pullon ensimmäisestä avaamiskerrasta on kulunut 60 päivää.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Kerro lääkärille, jos havaitset terveydentilassasi tai lapsesi terveydentilassa jotakin poikkeavaa.

Vakavat haittavaikutukset — hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon

Vakavat allergiset reaktiot tai ihoreaktiot

Joillekin CELSENTRI-hoitoa käyttäneille on kehittynyt vaikeita ja henkeä uhkaavia ihoreaktioita ja allergisia reaktioita. Ne ovat harvinaisia ja niitä voi esiintyä enintään 1:llä CELSENTRI-hoidon käyttäjällä 1 000:sta.

Jos sinulle kehittyy jokin seuraavista oireista CELSENTRI-hoidon aikana:

- kasvojen, huulten tai kielen turvotus
- hengitysvaikeudet
- laaja-alainen ihottuma
- kuume
- ihon rakkalamuodostus tai kesiminen etenkin suun, nenän, silmien ja sukupuolielinten ympäristössä.

➔ **Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon**, jos sinulla ilmenee näitä oireita. **Lopeta CELSENTRIN käyttö.**

Maksaongelmat

Nämä ovat harvinaisia, ja niitä voi esiintyä enintään 1:llä CELSENTRI-lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta.

Oireita ovat:

- ruokahaluttomuus
- pahoinvointi tai oksentelu
- ihon tai silmänvalkuaisten kellertäminen
- ihottuma tai kutina
- voimakas väsymys
- vatsakivut tai vatsan arkuus
- tumma virtsa
- uneliaisuus ja sekavuus
- kuume

➔ **Ota heti yhteys lääkäriin**, jos saat näitä oireita. **Lopeta CELSENTRIN käyttö.**

Muut haittavaikutukset

Yleiset häirtavaikutukset

Näitä voi esiintyä **1–10 henkilöllä 100:sta:**

- ripuli, pahoinvointi, mahakipu, ilmavaivat
- ruokahaluttomuus
- päänsärky, unettomuus, masennus
- ihottuma (ks. myös ”*Vakavat allergiset reaktiot tai ihoreaktiot*” edellä kohdassa 4)
- voimattomuus tai jaksamattomuus, anemia (näkyvät verikokeissa)
- maksaentsyymiarvojen nousu (näkyvät verikokeissa), joka voi olla merkki maksavaivoista (ks. myös ”*Maksaongelmat*” edellä kohdassa 4).

Melko harvinaiset häirtavaikutukset

Näitä voi esiintyä **enintään 1 henkilöllä 100:sta:**

- keuhkokuume
- ruokatorven sieni-infektio
- kouristukset (*kouristuskohtaukset*)
- huimaus, pyörtytys tai pyörtymisen tunne seisomaan nousun yhteydessä
- munuaisten vajaatoiminta, valkuaisaineen erittyminen virtsaan
- CK-arvon suureneminen (näkyvät verikokeissa), joka on lihastulehduksen tai -vaurion merkki.

Harvinaiset häirtavaikutukset

Näitä voi esiintyä **enintään 1 henkilöllä 1 000:sta:**

- rintakipu (joka aiheutuu sydämen verenkierron vähenemisestä)
- lihasten koon pieneneminen
- eräät syövät kuten ruokatorven ja sappiteiden syöpä
- verisoluarvojen pieneneminen (näkyvät verikokeissa).

Muut mahdolliset HIV-yhdistelmähoitojen häirtavaikutukset

HIV-lääkkeiden yhdistelmähoitoa käyttävillä voi esiintyä muita häirtavaikutuksia.

Infektioiden ja tulehdusten oireet

Pitkälle edennyt HIV-infektiota (AIDS) sairastavien immuunijärjestelmä on heikko, ja heillä esiintyy muita todennäköisemmin vakavia infektioita (*opportunisti-infektioita*). Kun hoito aloitetaan, immuunijärjestelmä vahvistuu ja elimistö alkaa torjua infektioita.

Infektioiden ja tulehdusten oireita voi kehittyä. Ne johtuvat joko

- vanhojen, piilevien infektioiden oireiden pahenemisesta, kun elimistö torjuu niitä; tai
- immuunijärjestelmän hyökkäämisestä elimistön terveitä kudoksia vastaan (*autoimmuunisairaudet*).

Autoimmuunisairauksien oireet voivat kehittyä useiden kuukausien kuluttua HIV-lääkityksen aloittamisesta. Oireita voivat olla mm.

- lihasheikkous
- heikkous, joka alkaa käsistä ja jalkateristä ja nousee vartaloa kohti
- sydämentykytys tai vapina
- yliaktiivisuus (liiallinen levottomuus ja liikehtiminen).

Jos sinulla on mitä tahansa infektion oireita tai huomaat jonkin edellä mainituista oireista:

➔ **Kerro asiasta heti lääkäriille.** Älä ota muita lääkkeitä infektion hoitoon, ellet ole kysynyt neuvoa lääkäritä.

Nivelkipu, niveljäykkyys ja luusto-ongelmat

Joillekin HIV-yhdistelmähoitoa saaville henkilöille kehittyy *osteonekroosiksi* kutsuttu tila. Tällöin osa luukudoksesta kuolee, koska luuston verenkierto on heikentynyt.

Tämän tilan yleisyyttä ei tiedetä. Voit olla alttiimpi saaman tämän tilan, jos:

- olet saanut yhdistelmähoitoa pitkään

- saat myös tulehdusta hillitseviä kortikosteroidilääkkeitä
- käytät alkoholia
- sinulla on hyvin heikko puolustusjärjestelmä
- olet ylipainoinen.

Seurattavia oireita ovat:

- nivelten jäykkyys
- säryt ja kivut (erityisesti lonkassa, polvissa tai hartioissa)
- liikkumisen vaikeus.

Jos huomaat jonkin näistä oireista:

➔ Kerro asiasta heti lääkärille.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. CELSENTRI-lääkkeen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä CELSENTRI-lääkettä pullossa ja kotelon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Hävitä 60 päivän kuluttua avaamisesta. Kirjoita kotelossa olevaan tilaan päivämäärä, jolloin oraaliliuos tulee hävittää. Kirjoita päivämäärä heti kun pullo on avattu ensimmäistä käyttökertaa varten.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä CELSENTRI sisältää

- Vaikuttava aine on maraviroki. Yhdessä millilitrassa oraaliliuosta on 20 mg maravirokia.
- Muut aineet ovat sitruunahappo (vedetön), natriumsitraattidihydraatti, sukraloosi, natriumbentsoaatti (E211), mansikka-aromi (501440T), puhdistettu vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

CELSENTRI-oraaliliuos on pakattu koteloon, jossa olevassa HDPE-pullossa on lapsiturvallinen korkki. Liuos on väritöntä ja maustettu mansikka-aromilla. Pullossa on 230 ml maravirokiliuosta (20 mg/ml). Pakkauksessa on oraaliannostelija ja sovitinosa, joka kiinnitetään pulloon ennen lääkkeen käyttöä.

Myyntiluvan haltija

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

Alankomaat

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

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

Κύπρος

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

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

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
recepcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.