I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

CELSENTRI 25 mg filmtabletta
CELSENTRI 75 mg filmtabletta
CELSENTRI 150 mg filmtabletta
CELSENTRI 300 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

CELSENTRI 25 mg filmtabletta

25 mg maravirok filmtablettánként.
Ismert hatású segédanyag: 0,14 mg szójalecitint tartalmaz 25 mg-os filmtablettánként.

CELSENTRI 75 mg filmtabletta

75 mg maravirok filmtablettánként.
Ismert hatású segédanyag: 0,42 mg szójalecitint tartalmaz 75 mg-os filmtablettánként.

CELSENTRI 150 mg filmtabletta

150 mg maravirok filmtablettánként.
Ismert hatású segédanyag: 0,84 mg szójalecitint tartalmaz 150 mg-os filmtablettánként.

CELSENTRI 300 mg filmtabletta

300 mg maravirok filmtablettánként.
Ismert hatású segédanyag: 1,68 mg szójalecitint tartalmaz 300 mg-os filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

CELSENTRI 25 mg filmtabletta

Kék színű, bikonvex, ovális filmtabletta, megközelítőleg 4,6 mm × 8,0 mm méretű, és „MVC 25” mélynyomású jelöléssel ellátva.

CELSENTRI 75 mg filmtabletta

Kék színű, bikonvex, ovális filmtabletta, megközelítőleg 6,74 mm × 12,2 mm méretű, és „MVC 75” mélynyomású jelöléssel ellátva.

CELSENTRI 150 mg filmtabletta

Kék színű, bikonvex, ovális filmtabletta, megközelítőleg 8,56 mm × 15,5 mm méretű, és „MVC 150” mélynyomású jelöléssel ellátva.

CELSENTRI 300 mg filmtabletta

Kék színű, bikonvex, ovális filmtabletta, megközelítőleg 10,5 mm × 19,0 mm méretű, és „MVC 300” mélynyomású jelöléssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A CELSENTRI, más antiretrovirális gyógyszerekkel kombinálva, olyan, előzőleg már kezelt felnőttek, serdülők és 2 éves vagy annál idősebb, és legalább 10 kg testtömegű gyermekek kezelésére javallott, akiknek a fertőzését kimutathatóan csak a CCR5-tropikus HIV-1 vírus okozza (lásd 4.2 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát HIV-fertőzés kezelésében jártas orvosnak kell elkezdeni.

Adagolás
A CELSENTRI alkalmazásának elkezdése előtt frissen vett vérmintából, megfelelően validált és érzékeny módszerrel kell bizonyítani, hogy csak CCR5-tropikus HIV-1 jelenléte mutatható ki (pl. CXCR4- vagy kettős/kevert tropikus vírus nem mutatható ki). A CELSENTRI klinikai vizsgálataiban a Monogram Trofile assay-t használták (lásd 4.4 és 5.1 pont). A vírus tropizmusát a kezelés történetéből és régen vett mintákból nem lehet biztonságosan előre jelezni.

Jelenleg nincs adat a CELSENTRI ismételt alkalmazására olyan betegeknél, akiknél jelenleg kizárólag CCR5-tropikus HIV-1 fertőzés mutatható ki, de korábban CELSENTRI (vagy egyéb CCR5-antagonista) kezelésben részesültek CXCR4 vagy kettős/kevert tropikus vírusfertőzés miatt. Nincs adat virológiailag szupresszált betegeknél más antiretrovirális osztályba tartozó gyógyszerről CELSENTRI alkalmazására történő áttérés esetén. Alternatív kezelési lehetőséget kell fontolóra venni.

Felnőttek
A CELSENTRI ajánlott adagja naponta kétszer 150 mg (potens CYP3A-gátlóval, potens CYP3A-induktorral vagy anélkül), 300 mg (potens CYP3A-gátlók vagy induktorok nélkül) vagy 600 mg (potens CYP3A-induktorral, potens CYP3A-gátló nélkül), az együttesen alkalmazott antiretrovirális-kezelés és egyéb gyógyszerekkel történő kölcsönhatástól függően (lásd 4.5 pont).

2 éves vagy annál idősebb, és legalább 10 kg testtömegű gyermekek és serdülők
A CELSENTRI ajánlott adagját a testtömeg (kg) alapján kell meghatározni, és nem haladhatja meg a felnőtteknek ajánlott adagot. Ha a gyermek nem tudja biztonságosan lenyelni a CELSENTRI tablettát, belsőleges oldatot (20 mg/ml) kell rendelni (lásd a CELSENTRI belsőleges oldat alkalmazási előírását).

A CELSENTRI ajánlott adagja függ az egyidejűleg alkalmazott antiretrovirális-kezelés és egyéb gyógyszerekkel történő kölcsönhatástól. A megfelelő felnőtt dózist lásd a 4.5 pontban.

A gyógyszerkölcsönhatások miatt sok gyógyszer jelentősen hat a maravirok expozíciójára. A CELSENTRI testtömegen alapuló adagjának meghatározása előtt kérjük, olvassa el a 4.5 pontban a 2. táblázatot, hogy gondosan meghatározhassa a megfelelő felnőtt adagot. A gyermekek számára megfelelő adag ezután az alább található 1. táblázat alapján állapítható meg. Ha ezután is kétség merülne fel, gyógyszerészhez kell fordulni tanácsért.

1. táblázat Ajánlott adagolási séma 2 éves vagy annál idősebb, és legalább 10 kg testtömegű gyermekek esetében

<table>
<tr><th rowspan="2">Felnőtt adag*</th><th rowspan="2">Egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek</th><th colspan="4">A CELSENTRI testtömegen alapuló adagja gyermekeknél</th></tr>
<tr><th>10-től kevesebb mint 20 kg-ig</th><th>20-tól kevesebb mint 30 kg-ig</th><th>30-tól kevesebb mint 40 kg-ig</th><th>Legalább 40 kg</th></tr>
<tr><td>150 mg naponta kétszer</td><td>CELSENTRI, potens CYP3A-gátló hatású gyógyszerekkel (CYP3A-induktorokkal vagy anélkül)</td><td>50 mg naponta kétszer</td><td>75 mg naponta kétszer</td><td>100 mg naponta kétszer</td><td>150 mg naponta kétszer</td></tr>
<tr><td>300 mg naponta kétszer</td><td>CELSENTRI, potens CYP3A-gátló vagy -indukáló hatással nem rendelkező gyógyszerekkel</td><td colspan="2">Az ezeket a dózisokat alátámasztó adatok hiányoznak</td><td>300 mg naponta kétszer</td><td>300 mg naponta kétszer</td></tr>
<tr><td>600 mg naponta kétszer</td><td>CELSENTRI, CYP3A-indukáló hatású gyógyszerekkel (potens CYP3A-gátlók nélkül)</td><td colspan="4">Az ezeket a dózisokat alátámasztó adatok hiányoznak, ezért a CELSENTRI alkalmazása nem javasolt olyan gyermekeknél, akiknél az egyidejűleg alkalmazott kölcsönhatásba lépő gyógyszerek alapján a felnőtt adag naponta kétszer 600 mg lenne.</td></tr>
</table>

* Gyógyszerkölcsönhatások alapján (lásd 4.5 pont)

Különleges betegcsoportok

Idősek
65 évesnél idősebb betegek esetében korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre (lásd 5.2 pont), ezért ennél a populációnál a CELSENTRI-t óvatosan kell alkalmazni.

Vesekárosodás
Azoknál a felnőtt betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance érték kisebb, mint 80 ml/perc, és potens CYP3A4-gátló gyógyszert is kapnak, a maravirok adagolási gyakoriságát naponta egyszeri 150 mg-ra kell módosítani (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Példák a potens CYP3A4-gátló gyógyszerekre/kezelési rendekre:

- ritonavirral támogatott proteáz inhibitorok (kivéve a tipranavir/ritonavir),
- kobicisztát,
- itrakonazol, vorikonazol, klaritromicin és telitromicin.
- telaprevir és boceprevir.

A CELSENTRI-t óvatosan kell alkalmazni olyan, súlyos vesekárosodásban szenvedő (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) felnőtt betegeknél, akik potens CYP3A4-gátlót kapnak (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A vesekárosodásban szenvedő gyermekek esetében nem állnak rendelkezésre adatok a specifikus dózisajánláshoz. A CELSENTRI-t ezért óvatosan kell alkalmazni ennél a populációnál.

Májkárosodás
Májkárosodásban szenvedő felnőtt betegek esetében korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, és gyermekek esetében nem állnak rendelkezésre adatok specifikus dózisajánláshoz. A CELSENTRI-t ezért óvatosan kell alkalmazni májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek (2 évesnél fiatalabbak vagy 10 kg-nál kisebb testtömegűek)
A CELSENTRI biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb vagy 10 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek esetében nem igazolták (lásd 5.2 pont). Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazás.
A CELSENTRI bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy földimogyoróval, szójával, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános információk

Miközben az antriretrovirális kezeléssel biztosított hatásos vírus-szuppresszió bizonyítottan jelentősen csökkenti a szexuális úton történő vírusátvitelt, a vírus átadásának kockázata így sem zárható ki. Az átvitel megelőzésére óvintézkedéseket kell tenni a nemzeti irányelvekkel összhangban.

Májbetegség

A maravirok-kezelés biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták specifikusan olyan betegekben, akik jelentős májkárosodásban szenvedtek.

Hepatotoxicitás és allergiás tünetekkel járó májelégtelenség eseteket jelentettek a maravirok-kezeléssel összefüggésben. Továbbá, a maravirok-kezelés mellett a korábban már kezelt, HIV fertőzött egyéneknél a hepatikus mellékhatások megnövekedését figyelték meg, bár összességében nem volt növekedés az ACTG 3/4 fokozatú májfunkciós teszt kóros eltéréseiben (lásd 4.8 pont). A korábban kezelésben nem részesült betegeknél jelentett hepatobiliaris rendellenességek nem gyakoriak, és azok egyenletesen oszlanak meg a két kezelt csoport között (lásd 4.8 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél már a kezelést megelőzően valamilyen májműködési zavar állt fenn, beleértve a krónikus aktív hepatitist, a kombinált antiretrovirális terápia során az abnormális májfunkciós eredmények gyakorisága nőhet. Az ilyen betegeket a standard gyakorlat szerint kell ellenőrizni.

A maravirok abbahagyását komolyan fontolóra kell venni az akut hepatitis jeleit vagy tüneteit mutató betegeknél, különösen akkor, ha a gyógyszerrel összefüggő túlérzékenység gyanítható vagy a máj transzaminázok emelkedése figyelhető meg kiütéssel egyidejűleg vagy a hiperszenzitivitás egyéb szisztémás tünetei (pl. bőrkiütés, eosinophilia vagy emelkedett IgE-szint) jelentkeznek.

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre egyidejű hepatitis B és/vagy C vírusfertőzésben szenvedő betegekre vonatkozóan (lásd 5.1 pont). Óvatosság ajánlott ezen betegek kezelése során. Amennyiben hepatitis B és/vagy C vírusfertőzés miatt egyidejű antivirális terápiára van szükség, kérjük, olvassa el a megfelelő gyógyszerek alkalmazási előírását.

Mivel csökkent májfunkciójú betegek esetében kevés tapasztalat áll rendelkezésre, a maravirokot ebben a betegpopulációban óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Súlyos bőr- és túlérzékenységi reakciók

Túlérzékenységi reakciókat, köztük súlyos és potenciálisan életveszélyes eseményeket jelentettek maravirokot szedő betegeknél, a legtöbbször olyan esetekben, amikor a beteg egyidejűleg más, ilyen reakciókkal összefüggésbe hozott gyógyszert is alkalmazott. E reakciók közé tartozott a bőrkiütés, a

láz, néha szervműködési zavarok és májelégtelenség. Azonnal abba kell hagyni a maravirok és más, a reakciókkal gyaníthatóan összefüggésbe hozható gyógyszer alkalmazását, ha súlyos bőr-, illetve túlérzékenységi reakciók jelei vagy tünetei alakulnak ki. A klinikai státuszt és a releváns vérkémiai paramétereket ellenőrizni kell, valamint megfelelő tüneti kezelést kell kezdeni.

Cardiovascularis biztonságossági adatok

Korlátozottan állnak rendelkezésre súlyos szívbetegségben szenvedő betegeknél, így a maravirokkal történő kezelés különleges óvatosságot igényel ezeknél a betegeknél. A korábban már kezelésben részesült betegekkel végzett pivótális vizsgálatokban a koszorúér-betegség gyakoribb volt a maravirokkal, mint a placebóval kezelt betegeknél (a követés 609 betegéve alatt 11, illetve 111 betegéve alatt 0). A korábban kezelésben még nem részesült betegeknél ezek az események hasonlóan alacsony arányban fordultak elő a maravirok és a kontroll (efivarenz) esetén.

Posturalis hypotensio

Amikor egészséges önkénteseken végzett vizsgálatok során a maravirokot az ajánlott dózisoknál nagyobb adagban alkalmazták, tünetekkel járó posturalis hypotensio eseteket gyakrabban figyeltek meg, mint a placebóval történő kezeléskor. Óvatosság szükséges a maraviroknak olyan betegeknél történő alkalmazása során, akiket egyidejűleg a vérnyomást ismerten csökkentő gyógyszerekkel kezelnek. A maravirokot súlyos veseelégtelenségben szenvedő vagy orthostatikus hypotonia kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél, vagy a kórtörténetben szereplő orthostatikus hypotonia esetén egyaránt óvatosan kell alkalmazni. A szív- és érrendszeri társbetegségekben szenvedő betegek ki lehetnek téve az orthostatikus hypotonia által kiváltott szív- és érrendszeri mellékhatások fokozott kockázatának.

Vesekárosodás

A posturalis hypotensio kockázata fokozott lehet azoknál a súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, akiket erős CYP3A-gátlókkal vagy hatásfokozóval együtt adott („boosted”) proteázgátlókkal (PI-k) és maravirokkal kezelnek. Ezt a kockázatot ezeknél a betegeknél a maravirok és az erős CYP3A-gátlókkal vagy hatásfokozóval együtt adott („boosted”) PI-k egyidejű alkalmazásakor a maravirok maximum koncentrációjának a potenciális emelkedése okozza.

Immunrekonstitúció szindróma

Azokban a HIV fertőzött betegekben, akiknél a kombinált antiretrovirális terápia (CART) bevezetésének idején súlyos immunhiányos állapot áll fenn, gyulladásos reakció jelentkezhet normálisan tüneteket nem okozó, vagy reziduális opportunista kórokozókkal szemben is, ami súlyos klinikai állapotot hozhat létre, vagy súlyosbíthatja az alapbetegség tüneteit. Tipikus esetben a CART elkezdését követő első néhány hét, vagy hónap során figyeltek meg ilyen reakciókat. A releváns példák közé tartoznak a cytomegalovirus retinitis, generalizált és/vagy gócos mycobacterialis fertőzések, és a *Pneumocystis jiroveci* (régebben mint *Pneumocystis carinii* ismert) által okozott pneumónia. A gyulladásos tüneteket meg kell vizsgálni, és amennyiben szükséges kezelni kell azokat. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak.

Tropizmus

A maravirok csak akkor alkalmazható, ha előtte megfelelően validált és érzékeny módszerrel (lásd 4.1, 4.2 és 5.1 pont) bizonyítottan csak CCR5-tropikus HIV-1 jelenléte mutatható ki (pl. CXCR4 vagy kettős/kevert tropikus vírus nem mutatható ki). A maravirok klinikai vizsgálataiban a Monogram Trofile vizsgálatot használták. A vírus tropizmusát a kezelés történetéből és régen vett mintákból nem lehet biztonságosan előre jelezni.

Az idő múlásával változások jelennek meg a vírus tropizmusában HIV-1 fertőzött betegeknél. Ezért a kezelést a tropizmus-teszt után rövidesen el kell kezdeni.

A kisebb víruspopulációhoz tartozó, korábban nem kimutatható CXCR4-tropikus vírus rezisztenciája az antiretrovirális készítmények egyéb osztályaira hasonlónak mutatkozott a CCR5-tropikus vírus esetén találtakhoz.

Egy, az ennél a populációnál végzett klinikai vizsgálat eredményei alapján a maravirokot nem ajánlott kezelésben még nem részesült betegeknél alkalmazni (lásd 5.1 pont).

A dózis beállítása

A kezelőorvosnak meg kell bizonyosodnia arról, hogy a maravirok dózisát megfelelően állította be, amikor a maravirokot potens CYP3A4-gátlókkal és/vagy indukátorokkal együtt alkalmazzák, mert a kombináció a maravirok koncentrációját és terápiás hatásait befolyásolhatja (lásd 4.2 és 4.5 pont). Kérjük, hogy a kombinációban használt egyéb antiretrovirális gyógyszerek alkalmazási előírásait ugyancsak vegye figyelembe.

Osteonecrosis

Bár az etiológája multifaktoriális (ideértve a kortikoszteroidok alkalmazását, alkoholfogyasztást, súlyos immunszupressziót, magas testtömeg indexet), osteonecrosis eseteit jelentették előrehaladott HIV fertőzésben szenvedő és/vagy hosszútávú kombinált antiretroviális terápiában (CART) részesülő betegeknél. Tájékoztatni kell a betegeket, hogy keressék fel orvosukat, ha ízületi fájdalmat, ízületi merevséget vagy mozgásbeli nehézséget éreznek.

Potenciális hatás az immunválaszra

A CCR5-antagonisták potenciálisan befolyásolhatják az immunválaszt bizonyos fertőzésekre. Ezt figyelembe kell venni aktív tuberculosis és invazív gombafertőzések kezelése esetén. Pivotális vizsgálatokban az AIDS-betegséggel kapcsolatban megjelenő fertőzések előfordulása hasonló volt a CELSENTRI- és a placebo-karban.

Segédanyagok

A CELSENTRI szójalecitint tartalmaz.
Ha a beteg túlérzékeny földimogyoróra vagy szójára, akkor a CELSENTRI nem alkalmazható.

A CELSENTRI kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A maravirok a citokróm P450 CYP3A4 és CYP3A5 enzimek egyik szubsztrátja. A maravirok-kezelés egyidejű alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyek a CYP3A4 enzimet indukálják, csökkenheti a maravirok koncentrációját és így terápiás hatásait is. A maravirok-kezelés egyidejű alkalmazása a CYP3A4 enzim gátlóival növelhetik a maravirok plazma koncentrációját. A maravirok-kezelés dózisának beállítása javasolt, ha azt potens CYP3A4 enzim gátlókkal és/vagy induktorokkal egyidejűleg alkalmazzák. A maravirok-kezelés más gyógyszerekkel történő együttes alkalmazás további részletei alább találhatók (lásd 2. táblázat).

A maravirok a P-glikoprotein és az OATP1B1 transzporterek szubsztrátja, de ezeknek a transzportereknek a maravirok expozíciójára gyakorolt hatása nem ismert.

Az *in vitro* és a klinikai adatok alapján kicsi annak a valószínűsége, hogy a maravirok az egyidejűleg adott gyógyszerek farmakokinetikáját befolyásolja. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy klinikailag

releváns koncentrációkban a maravirok nem gátolja az OATP1B1-et, MRP2-t vagy a jelentősebb P450 enzimeket (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 és CYP3A4). A maravirok nem fejtett ki klinikailag lényeges hatást a midazolám, illetve az orális fogamzásgátló etinilösztradiol és levonorgesztrel farmakokinetikájára, vagy a vizelet 6β-hidroxikortizol/kortizol arányra, ami arra utal, hogy ez a kezelés se nem indukálta, se nem gátolta a CYP3A4 enzim működését *in vivo*. Nagyobb maravirok expozíció esetén a CYP2D6-gátlás lehetősége nem zárható ki.

A maravirok teljes clearance-nek körülbelül 23%-áért a vese-clearance felelős, ha a maravirokot CYP3A4-gátlók nélkül adják. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy klinikailag releváns koncentrációkban a maravirok nem gátolja a főbb renalis uptake transzportereket (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 és OCTN2). Ezenkívül, a maravirok és a vesén keresztül kiürülő tenofovir, valamint a vese kation-transzportját gátló trimetoprimot tartalmazó kotrimoxazol nem befolyásolta a maravirok farmakokinetikáját. Ezen túlmenően, a maravirok és a lamivudin/zidovudin egyidejű alkalmazása során a maravirok nem befolyásolta a főként a vesén át kiválasztódó lamivudin és a nem P450 enzimrendszeren keresztül metabolizálódó, szintén vesén keresztül kiválasztódó zidovudin farmakokinetikáját. A maravirok *in vitro* gátolja a P-glikoproteint (183 μM IC_{50} érték mellett). Ugyanakkor, a maravirok nem befolyásolja számottevően a digoxin *in vivo* farmakokinetikáját. Nem zárható ki, hogy a maravirok megnövelheti a dabigatrán etexilát expozícióját (mely a P-glikoprotein szubsztrátja).

2. táblázat: Interakciók és felnőtt[a] dózisajánlások más gyógyszerekkel történő alkalmazáskor

Gyógyszerek terápiás területek szerint (CELSENTRI vizsgált dózisa)	**A hatóanyagszintekre kifejtett hatások A változás mértani átlaga, ha másképpen nincs jelezve**	**A felnőttekre vonatkozó ajánlások egyidejű alkalmazás esetére**
FERTŐZÉS ELLENES SZEREK		
Antiretrovirális szerek		
Farmakokinetikai hatásfokozók		
Kobicisztát	A gyógyszerkölcsönhatást nem vizsgálták. A kobicisztát potens CYP3A-gátló.	A CELSENTRI dózisát napi kétszeri 150 mg-ra kell csökkenteni, kobicisztát tartalmú kezelési sémával történő együttes alkalmazás esetén.
Nukleozid/nukleotid reverz transzkriptázgátlók (NRTI-k)		
Lamivudin 150 mg napi 2x (maravirok 300 mg napi 2x)	Lamivudin AUC_{12}: ↔ 1,13 Lamivudin C_{max}: ↔ 1,16 Maravirok koncentrációt nem mértek, hatás nem várható.	Szignifikáns interakciót nem észleltek/ nem várható. A naponta kétszer adott 300 mg CELSENTRI és az NRTI-k dózismódosítás nélkül együtt alkalmazhatók.
Tenofovir 300 mg napi 1x (maravirok 300 mg napi 2x)	Maravirok AUC_{12}: ↔ 1,03 Maravirok C_{max}: ↔ 1,03 Tenofovir koncentrációt nem mértek, hatás nem várható.	
Zidovudin 300 mg napi 2x (maravirok 300 mg napi 2x)	Zidovudin AUC_{12}: ↔ 0,98 Zidovudin C_{max}: ↔ 0,92 Maravirok koncentrációt nem mértek, hatás nem várható.	

Integráz inhibitorok		
Elvitegravir/ritonavir 150/100 mg napi 1x (maravirok 150 mg napi 2x)	Maravirok AUC_{12}: ↑ 2,86 (2,33-3,51) Maravirok C_{max}: ↑ 2,15 (1,71-2,69) Maravirok C_{12}: ↑ 4,23 (3,47-5,16) Elvitegravir AUC_{24}: ↔ 1,07 (0,96-1,18) Elvitegravir C_{max}: ↔ 1,01 (0,89-1,15) Elvitegravir C_{24}: ↔ 1,09 (0,95-1,26)	Az elvitegravir önmagában alkalmazva csak bizonyos ritonavirrel támogatott proteázgátlókkal kombinációban adva javallott. Az elvitegravir önmagában nem valószínű, hogy klinikailag jelentős mértékben befolyásolja a maravirok expozícióját, és a megfigyelt hatást a ritonavirnak tulajdonítják. Ezek alapján a CELSENTRI adagot módosítani kell a megfelelő proteázgátló/ritonavir kombinációval való együttadásra vonatkozó ajánlás alapján (lásd „Proteázgátlók (PI-k)”).
Raltegravir 400 mg napi 2x (maravirok 300 mg napi 2x)	Maravirok AUC_{12}: ↓ 0,86 Maravirok C_{max}: ↓ 0,79 Raltegravir AUC_{12}: ↓ 0,63 Raltegravir C_{max}: ↓ 0,67 Raltegravir C_{12}: ↓ 0,72	Klinikailag szignifikáns interakciót nem észleltek. A naponta kétszer adott 300 mg-os CELSENTRI és a raltegravir dózismódosítás nélkül együtt alkalmazható.
Non-nukleozid reverz transzkriptázgátlók (NNRTI-k)		
Efavirenz 600 mg napi 1x (maravirok 100 mg napi 2x)	Maravirok AUC_{12}: ↓ 0,55 Maravirok C_{max}: ↓ 0,49 Efavirenz koncentrációt nem mértek, hatás nem várható.	A CELSENTRI dózisát naponta kétszer 600 mg-ra kell növelni, amikor erős CYP3A4-gátló nélkül adják együtt efavirenzzel. Az efavirenz + PI kombinációra vonatkozó különálló ajánlást lásd alább.
Etravirin 200 mg napi 2x (maravirok 300 mg napi 2x)	Maravirok AUC_{12}: ↓ 0,47 Maravirok C_{max}: ↓ 0,40 Etravirin AUC_{12}: ↔ 1,06 Etravirin C_{max}: ↔ 1,05 Etravirin C_{12}: ↔ 1,08	Az etravirin alkalmazása csak hatásfokozóval együtt adott („boosted”) proteázgátlókkal engedélyezett. Az efavirenz + PI kombinációra vonatkozóan lásd lent.
Nevirapin 200 mg napi 2x (maravirok 300 mg egyszeri dózis)	Maravirok AUC_{12}: ↔ historikus kontrollokkal összehasonlítva Maravirok C_{max}: ↑ historikus kontrollokkal összehasonlítva Nevirapin koncentrációt nem mértek, hatás nem várható.	Historikus kontrolokkal történő összehasonlítás arra utal, hogy napi kétszeri 300 mg CELSENTRI-t és a nevirapint dózismódosítás nélkül lehet együtt alkalmazni.
Proteázgátlók (PI-k)		
Atazanavir 400 mg napi 1x (maravirok 300 mg napi 2x)	Maravirok AUC_{12} ↑ 3,57 Maravirok C_{max}: ↑ 2,09 Atazanavir koncentrációt nem mértek, hatás nem várható.	A CELSENTRI dózisát napi kétszeri 150 mg-ra kell csökkenteni, amikor egy PI-vel adják együtt; kivéve, ha

Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg napi 1x (maravirok 300 mg napi 2x)	Maravirok AUC_{12} ↑ 4,88 Maravirok C_{max}: ↑ 2,67 Atazanavir/ritonavir koncentrációkat nem mértek, hatás nem várható.	tipranavir/ritonavir kezeléssel kombinálják, amikor a CELSENTRI dózisa napi 2x 300 mg kell legyen.
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg napi 2x (maravirok 300 mg napi 2x)	Maravirok AUC_{12} ↑ 3,95 Maravirok C_{max}: ↑ 1,97 Lopinavir/ritonavir koncentrációkat nem mértek, hatás nem várható.	
Szakvinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg napi 2x (maravirok 100 mg napi 2x)	Maravirok AUC_{12} ↑ 9,77 Maravirok C_{max}: ↑ 4,78 Szakvinavir/ritonavir koncentrációkat nem mértek, hatás nem várható.	
Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg napi 2x (maravirok 150 mg napi 2x)	Maravirok AUC_{12} ↑ 4,05 Maravirok C_{max}: ↑ 2,29 A darunavir/ritonavir koncentrációk megegyeztek a historikus adatokkal.	
Nelfinavir	Korlátozott adat áll rendelkezésre a nelfinavirrel történő együttes alkalmazásról. A nelfinavir erős CYP3A4 enzim-gátló és ezért várhatóan növeli a maravirok koncentrációkat.	
Indinavir	Korlátozott adat áll rendelkezésre az indinavirrel történő együttes alkalmazásról. Az indinavir erős CYP3A4 enzim-gátló. Fázis III vizsgálatok során végzett populációs PK analízis szerint a maravirok dózisának csökkentése indinavirrel való együttes alkalmazás során megfelelő maravirok expozíciót mutatott.	
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg napi 2x (maravirok 150 mg napi 2x)	Maravirok AUC_{12}: ↔ 1,02 Maravirok C_{max}: ↔ 0,86 A tipranavir/ritonavir koncentrációk megegyeztek a historikus adatokkal.	
Fozamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg napi 2x (maravirok 300 mg napi 2x)	Maravirok AUC_{12}: ↑ 2,49 Maravirok C_{max}: ↑ 1,52 Maravirok C_{12}: ↑ 4,74 Amprenavir AUC_{12}: ↓ 0,65 Amprenavir C_{max}: ↓ 0,66 Amprenavir C_{12}: ↓ 0,64 Ritonavir AUC_{12}: ↓ 0,66 Ritonavir C_{max}: ↓ 0,61 Ritonavir C_{12}: ↔ 0,86	Az egyidejű alkalmazás nem ajánlott. Az amprenavir C_{min} megfigyelt jelentős csökkenései virológiai hatástalanságot eredményezhetnek a betegeknél.

NNRTI + PI		
Efavirenz 600 mg napi 1x + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg napi 2x (maravirok 300 mg napi 2x)	Maravirok $AUC_{12:}$ ↑ 2,53 Maravirok C_{max}: ↑ 1,25 Efavirenz, lopinavir/ritonavir koncentrációkat nem mértek, hatás nem várható.	A CELSENTRI dózisát napi kétszeri 150 mg-ra kell csökkenteni, amikor efavirenzzel és egy PI-vel adják együtt (kivéve a tipranavir/ritonavir-kezelést, amikor a dózisnak napi kétszer 600 mg-nak kell lennie). A CELSENTRI és a fozamprenavir/ritonavir együttes alkalmazása nem javasolt.
Efavirenz 600 mg napi 1x + szakvinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg napi 2x (maravirok 100 mg napi 2x)	Maravirok $AUC_{12:}$ ↑ 5,00 Maravirok C_{max}: ↑ 2,26 Efavirenz, szakvinavir/ritonavir koncentrációkat nem mértek, hatás nem várható.	
Efavirenz és atazanavir/ritonavir vagy darunavir/ritonavir	Nem vizsgálták. Az atazanavir/ritonavir vagy darunavir/ritonavir kezelések által okozott gátlás mértéke alapján, amit efavirenz nélkül mértek, megnövelt expozíció várható.	
Etravirin és darunavir/ritonavir (maravirok 150 mg napi 2x)	Maravirok $AUC_{12:}$ ↑ 3,10 Maravirok C_{max}: ↑ 1,77 Etravirin AUC_{12}: ↔ 1,00 Etravirin C_{max}: ↔ 1,08 Etravirin C_{12}: ↓ 0,81 Darunavir AUC_{12}: ↓ 0,86 Darunavir C_{max}: ↔ 0,96 Darunavir C_{12}: ↓ 0,77 Ritonavir AUC_{12}: ↔ 0,93 Ritonavir C_{max}: ↔ 1,02 Ritonavir C_{12}: ↓ 0,74	A CELSENTRI dózisát napi kétszeri 150 mg-ra kell csökkenteni, amikor etravirinnel és egy PI-vel adják együtt. A CELSENTRI és a fozamprenavir/ritonavir együttes alkalmazása nem javasolt.
Etravirin és lopinavir/ritonavir, szakvinavir/ritonavir vagy atazanavir/ritonavir	Nem vizsgálták. A lopinavir/ritonavir, szakvinavir/ritonavir vagy atazanavir/ritonavir kezelések által, etravirin nélkül okozott gátlás mértéke alapján megnövelt expozíció várható.	
ANTIBIOTIKUMOK		
Szulfametoxazol/ trimetoprim 800 mg/160 mg napi 2x (maravirok 300 mg napi 2x)	Maravirok AUC_{12}: ↔ 1,11 Maravirok C_{max}: ↔ 1,19 Szulfametoxazol/trimetoprim koncentrációkat nem mértek, hatás nem várható.	Napi kétszeri 300 mg CELSENTRI-t és a szulfametoxazol/trimetoprim kezelést dózismódosítás nélkül lehet együtt alkalmazni.
Rifampicin 600 mg napi 1x (maravirok 100 mg napi 2x)	Maravirok $AUC_{:}$ ↓ 0,37 Maravirok C_{max}: ↓ 0,34 Rifampicin koncentrációkat nem mértek, hatás nem várható.	A CELSENTRI dózisát naponta kétszer 600 mg-ra kell növelni, amikor rifampicinnel, erős CYP3A4-gátlószer nélkül adják együtt. Ezt a dózis beállítást HIV betegekben nem vizsgálták. Lásd a 4.4 pontot is.

Rifampicin + efavirenz	Két induktor vegyülettel történő kombinációt még nem vizsgáltak. A szuboptimális szintek miatt jelentkezett kockázata fennáll, ami a virológiai válasz elmaradását és rezisztencia kialakulás veszélyét jelenti.	CELSENTRI és rifampicin + efavirenz együttes alkalmazása nem javasolt.
Rifabutin + PI	Nem vizsgálták. A rifabutint gyengébb induktornak tekintik, mint a rifampicint. Ha a rifabutint olyan proteázgátlókkal kombinálják, melyek a CYP3A4 enzim erős gátlói, a maravirokra kifejtett nettó gátló hatás várható.	A CELSENTRI dózisát naponta kétszer 150 mg-ra kell csökkenteni, amikor rifabutinnal és egy PI-vel adják együtt (kivéve a tipranavir/ ritonavir kezeléseket, ahol a dózisnak napi kétszer 300 mg-nak kell lennie). Lásd a 4.4 pontot is. A CELSENTRI és a fozamprenavir/ritonavir együttes alkalmazása nem javasolt.
Klaritromicin, telitromicin	Nem vizsgálták, de mindkettő a CYP3A4 enzim erős gátlója és ezért várhatóan növelik a maravirok koncentrációkat.	A CELSENTRI dózisát naponta kétszer 150 mg-ra kell csökkenteni, amikor klaritromicinnel és telitromicinnel adják együtt.
ANTIKONVULZÍV SZEREK		
Karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin	Nem vizsgálták, de ezek a CYP3A4 enzim erős induktorai és ezért várhatóan csökkentik a maravirok koncentrációkat.	A CELSENTRI dózisát naponta kétszer 600 mg-ra kell növelni, amikor karbamazepinnel, fenobarbitállal vagy fenitoinnal együtt alkalmazzák, amennyiben nincs jelen potens CYP3A4-gátló.
ANTIFUNGÁLIS SZEREK		
Ketokonazol 400 mg napi 1x (maravirok 100 mg napi 2x)	Maravirok AUC_{tau}: ↑ 5,00 Maravirok C_{max}: ↑ 3,38 Ketokonazol koncentrációkat nem mértek, hatást nem várható.	A CELSENTRI dózisát naponta kétszer 150 mg-ra kell csökkenteni, amikor ketokonazollal adják együtt.
Itrakonazol	Nem vizsgálták. Az itrakonazol a CYP3A4 enzim erős gátlója és ezért várhatóan növeli a maravirok expozícióját.	A CELSENTRI dózisát naponta kétszer 150 mg-ra kell csökkenteni, amikor itrakonazollal adják együtt.
Flukonazol	A flukonazolt mérsékelt CYP3A4 enzim gátlónak tekintik. Populációs PK vizsgálatok szerint a maravirok dózisát nem szükséges módosítani.	A napi kétszeri 300 mg-os CELSENTRI-t óvatosan kell adni, ha flukonazol kezeléssel együtt alkalmazzák.
ANTIVIRÁLIS SZEREK		
HBV-ellenes szerek		
Pegilált interferon	A pegilált interferont nem vizsgálták, interakció nem várható.	A napi kétszeri 300 mg-os CELSENTRI-kezelést és a pegilált interferon kezelést dózismódosítás nélkül lehet együtt alkalmazni.

HCV-ellenes szerek		
Ribavirin	A ribavirint nem vizsgálták, interakció nem várható.	A napi kétszeri 300 mg-os CELSENTRI-kezelést és a ribavirin kezelést dózismódosítás nélkül lehet együtt alkalmazni.
GYÓGYSZER-ABÚZUS		
Metadon	Nem vizsgálták, interakció nem várható.	A napi kétszeri 300 mg-os CELSENTRI-kezelést és a metadon kezelést dózismódosítás nélkül lehet együtt alkalmazni.
Buprenorfin	Nem vizsgálták, interakció nem várható.	A napi kétszeri 300 mg-os CELSENTRI-kezelést és a buprenorfin kezelést dózismódosítás nélkül lehet együtt alkalmazni.
LIPIDCSÖKKENTŐ SZEREK		
Sztatinok	Nem vizsgálták, interakció nem várható.	A napi kétszeri 300 mg-os CELSENTRI-kezelést és a sztatinokat dózismódosítás nélkül lehet együtt alkalmazni.
ANTIARRHYTHMIÁS SZEREK		
Digoxin 0,25 mg napi 1x (maravirok 300 mg napi 2x)	Digoxin. $AUC_{t:}$ ↔ 1,00 Digoxin. C_{max}: ↔ 1,04 Maravirok koncentrációkat nem mértek, interakció nem várható.	A napi kétszeri 300 mg-os CELSENTRI-kezelést és a digoxint dózismódosítás nélkül lehet együtt alkalmazni. A naponta kétszer adott 600 mg maravirok a digoxinra gyakorolt hatását nem vizsgálták.
ORÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Etinilösztradiol 30 µg napi 1x (maravirok 100 mg napi 2x)	Etinilösztradiol. $AUC_{t:}$ ↔ 1,00 Etinilösztradiol. C_{max}: ↔ 0,99 Maravirok koncentrációkat nem mértek, interakció nem várható.	A napi kétszeri 300 mg-os CELSENTRI-kezelést és az etinilösztradiolt dózismódosítás nélkül lehet együtt alkalmazni.
Levonorgesztrel 150 µg napi 1x (maravirok 100 mg napi 2x)	Levonorgesztrel. $AUC_{12:}$ ↔ 0,98 Levonorgesztrel. C_{max}: ↔ 1,01 Maravirok koncentrációkat nem mértek, interakciót nem várnak.	A napi kétszeri 300 mg-os CELSENTRI-kezelést és a levonorgesztrelt dózismódosítás nélkül lehet együtt alkalmazni.
SZEDATÍVUMOK		
Benzodiazepinek		
Midazolám 7,5 mg egyszeri dózis (maravirok 300 mg napi 2x)	Midazolám. AUC: ↔ 1,18 Midazolám. C_{max}: ↔ 1,21 Maravirok koncentrációkat nem mértek, interakciót nem várnak.	A napi kétszeri 300 mg-os CELSENTRI-kezelést és a midazolámot dózismódosítás nélkül lehet együtt alkalmazni.

GYÓGYNÖVÉNY KÉSZÍTMÉNYEK		
Orbáncfű (*Hypericum perforatum*)	A maravirok és az orbáncfű együttes alkalmazása várhatóan jelentősen csökkenti a maravirok koncentrációkat, így szuboptimális szinteket eredményez és a virológiai hatás elvesztéshez, illetve a maravirokkal szembeni rezisztencia kialakulásához vezethet.	A maravirok és az orbáncfű, vagy orbáncfű növényi készítmények együttes alkalmazása nem javasolt.

[a] Lásd az 1. táblázatban a maravirok pediátriai dózisajánlásait antiretrovirális kezelés és egyéb gyógyszerek együttes alkalmazása esetén.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A maravirok terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. A maravirok humán terhességre gyakorolt hatása nem ismert. Állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak magas expozíciónál. Az elsődleges farmakológiai aktivitás (CCR5-receptor affinitás) a vizsgált fajokban korlátozott volt (lásd 5.3 pont). A maravirokot csak akkor szabad terhesség alatt alkalmazni, ha a kezelés várható előnye indokolttá teszi a magzatot potenciálisan fenyegető kockázat vállalását.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a maravirok kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Állatkísérletekből származó toxikológiai adatok a maravirok anyatejbe történő nagy mértékű kiválasztódását mutatták. Az elsődleges farmakológiai aktivitás (CCR5-receptor affinitás) a vizsgált fajokban korlátozott mértékű volt (lásd 5.3 pont). Az újszülöttekre/csecsemőkre gyakorolt kockázat nem zárható ki.

A HIV-fertőzés átterjedésének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők semmilyen körülmények között ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Nincs adat a maravirok humán termékenységre gyakorolt hatását illetően. Patkányoknál nem észleltek a hímek vagy a nőstények termékenységére gyakorolt nemkívánatos hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A maravirok nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket azonban tájékoztatni kell arról, hogy szédülést jelentettek maravirok-kezelés alatt. A beteg gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz és gépek kezeléséhez szükséges képességeinek megítélésekor a beteg klinikai állapotát és a maravirok mellékhatásprofilját figyelembe kell venni.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Felnőttek

A kezeléssel kapcsolatos mellékhatásokat CCR5-tropikus HIV-1 fertőzött, korábban már kezelésben részesült felnőtt betegek részvételével végzett két, fázis IIB/III vizsgálat (MOTIVATE 1 és

MOTIVATE 2) és egy, korábban kezelésben még nem részesült felnőtt betegekkel végzett vizsgálat (MERIT) egyesített adatai alapján értékelték (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Fázis IIB/III vizsgálatok során jelentkező, leggyakrabban jelentett mellékhatások a hányinger, hasmenés, fáradtság és fejfájás voltak. Ezek a mellékhatások gyakoriak voltak (≥ 1/100 – < 1/10).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások szervrendszer és gyakoriság szerint vannak felsorolva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakorisági kategóriák a következők: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 – < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000) vagy nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az alább felsorolt mellékhatásokat és laboratóriumi eltéréseket az expozíció szerint nem korrigálták.

3. táblázat: A klinikai vizsgálatokban vagy a forgalomba hozatal után megfigyelt mellékhatások

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Pneumonia, oesophagus candidiasis	nem gyakori
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Epeúti daganatok, diffúz nagy B-sejtes lymphoma, Hodgkin-kór, csontmetasztázisok, májmetasztázisok, peritoneum metasztázisok, nasopharyngealis daganat, oesophagus carcinoma	ritka
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia	gyakori
	Pancytopenia, granulocytopenia	ritka
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia	gyakori
Pszichiátriai kórképek	Depresszió, insomnia	gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Görcsök és görcsrohammal járó betegségek	nem gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Angina pectoris	ritka
Érbetegségek és tünetek	Posturalis hypotensio (lásd 4.4 pont)	nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasi fájdalom, flatulencia, hányinger	gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek*	Emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint	gyakori
	Hyperbilirubinaemia, emelkedett gamma-glutamiltranszferáz-szint	nem gyakori
	Toxicus hepatitis, májelégtelenség, májcirrhosis, emelkedett alkalikus-foszfatázszint a vérben	ritka
	Allergiás tünetekkel járó májelégtelenség*	nagyon ritka
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei*	Bőrkiütés	gyakori
	Stevens-Johnson-szindróma / toxicus epidermalis necrolysis	ritka / nem ismert
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myositis, emelkedett kreatin-foszfokinázszint a vérben	nem gyakori
	Izomatrófia	ritka
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Veseelégtelenség, proteinuria	nem gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia	gyakori

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Jelentettek késői típusú túlérzékenységi reakciókat, jellemzően 2-6 héttel a kezelés kezdetét követően, beleértve a bőrkiütést, lázat, eozinophiliát és hepaticus reakciókat is (lásd még 4.4 pont). Bőr- és hepaticus reakciók előfordulhatnak önmagukban vagy együttesen is.

Súlyos immunhiányos állapotban szenvedő HIV fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (CART) elkezdésekor gyulladásos reakció jelentkezhet a normálisan tünetmentes vagy reziduális opportunista fertőzésekre is. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását is jelentették, azonban a bejelentések szerint a jelentkezésig eltelt idő rendkívül

változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosis eseteit jelentették, főleg olyan betegeknél, akik általánosan elismert rizikó faktorral bírtak, előrehaladott HIV okozta betegségben szenvedtek vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesültek. Az esetek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Orthostatikus hypotonia által okozott ájulás eseteit jelentették.

Laboratóriumi eltérések

A 4. táblázat a ≥ 1%-os gyakorisággal jelentkező, 3-4-es fokozatú kóros laboratóriumi eredmények maximális értékeit mutatja be (ACTG kritériumok), tekintet nélkül a kiindulási értékekre.

4. táblázat: A ≥ 1%-os gyakoriságú, 3-4-es fokozatú kóros eredmények (ACTG kritériumok) maximális értékei tekintet nélkül a MOTIVATE 1 és MOTIVATE 2 vizsgálatokbeli kiindulási értékekre (összevont analízis; maximum 48 hetes periódus)

Laboratóriumi paraméter	**Határérték**	**Maravirok 300 mg naponta kétszer + OBT N = 421* (%)**	**Placebo + OBT N = 207* (%)**
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			
Aszpartát-aminotranszferáz	> 5,0x ULN	4,8	2,9
Alanin-aminotranszferáz	> 5,0x ULN	2,6	3,4
Össz-bilirubin	> 5,0x ULN	5,5	5,3
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Amiláz	> 2,0x ULN	5,7	5,8
Lipáz	> 2,0x ULN	4,9	6,3
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
Abszolút neutrofil sejtszám	< 750/mm^3	4,3	1,9

ULN: Upper Limit of Normal (normálérték felső határa)
OBT: optimalizált háttérkezelés (Optimised Background Therapy)
* A százalékok valamennyi olyan betegre vonatkoznak, akiknél az adott laboratóriumi paramétert mérték.

A MOTIVATE vizsgálatokat, egy 5 évre kiterjesztett megfigyeléses fázissal, a maravirok hosszútávú biztonságosságának értékelése céljából 96 héten túlra meghosszabbították. A hosszútávú biztonságossági/kiválasztott végpontok (Long Term Safety/Selected Endpoints (LTS/SE)) közé tartoztak a maravirok-kezelés alatti elhalálozás, az AIDS-szel kapcsolatos események, a májelégtelenség, a myocardialis infarctus/cardialis ischaemia, a rosszindulatú betegségek, a rhabdomyolysis és az egyéb súlyos fertőzéses események. Ezeknek a kiválasztott végpontoknak az incidenciája a maravirokot szedő betegeknél ebben a megfigyeléses vizsgálatban összhangban állt a vizsgálatok korábbi időpontjaiban észlelt incidencia értékekkel.

Előzetes kezelésben nem részesült betegeknél az ACTG kritériumokat alkalmazva a 3-as és 4-es fokozatú laboratóriumi eltérések incidenciája hasonló volt a maravirokkal és efivarenzzel kezelt csoportokban.

Gyermekek és serdülők

A gyermekek és serdülők mellékhatásprofilja az A4001031 vizsgálat 48 hetes biztonságossági adatain alapul, amelyben 103 HIV-1 fertőzött, korábban már kezelésben részesült, 2 - < 18 éves betegek naponta kétszer maravirokot kaptak optimalizált bázisterápia (OBT) mellett. Összeségében a

gyermekek és serdülők biztonságossági profilja hasonló volt, mint amit a felnőttekkel végzett klinikai vizsgálatokban figyeltek meg.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.
Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek

A klinikai vizsgálatok során alkalmazott legmagasabb dózis 1200 mg volt. A dózist korlátozó mellékhatás a posturalis hypotensio volt.

A QT-szakasz megnyúlását figyelték meg, amikor a maximális ajánlott, napi kétszer 300 mg humán dózis mellett várható plazmakoncentrációkat eredményező adagok 6-szorosát adták be kutyáknak, illetve 12-szeresét majmoknak. Mindazonáltal a QT-szakasz klinikailag jelentős megnyúlását nem tapasztalták a placebo + OBT-kezeléshez képest, ha a fázis III klinikai vizsgálatokban a maravirok ajánlott dózisát alkalmazták, illetve akkor sem, amikor egy specifikus farmakokinetikai vizsgálat során a maravirok a QT-szakaszt megnyújtó potenciálját vizsgálták.

Kezelés

A maravirok túladagolásának nincs specifikus antidotuma. Túladagolás esetén általános támogató kezelést alkalmazása javasolt, a beteg hanyatt fektetése mellett a vitális paramétereket, a vérnyomást és az EKG-t gondosan ellenőrizni kell.

Ha indikált, a fel nem szívódott aktív maravirokot hánytatással vagy gyomormosással kell eltávolítani. A fel nem szívódott gyógyszer eltávolításának elősegítésére aktív szenet is lehet alkalmazni. Mivel a maravirok mérsékelten kötődik a fehérjékhez, a dialízis hozzájárulhat a gyógyszer eltávolításához. A további kezelést a nemzeti toxikológiai központ ajánlásai szerint kell végezni, amennyiben ilyen van.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szisztémás vírusellenes szerek, egyéb vírusellenes készítmények,
ATC kód: J05AX09

Hatásmechanizmus

A maravirok a CCR5 antagonisták terápiás csoportjának egyik tagja. A maravirok szelektíven kötődik a humán CCR5 kemokin receptorhoz, és így megakadályozza, hogy a CCR5-tropikus HIV-1 behatoljon a sejtekbe.

In vitro antivirális aktivitás

A maravirok-kezelés nem hatásos olyan vírusokkal szemben, amelyek a CXCR4 receptort használják segéd receptorként (CXCR4-tropikus vagy kettős tropikus vírusok, amelyeket közösen „CXCR4-et használó” névvel jelölnek, lásd lejjebb). A szérum korrigált EC90-értéke 43 primer HIV-1 klinikai izolátumban 0,57 (0,06-10,7) ng/ml volt, ami a különböző vizsgált szubtípusok esetén nem mutatott

szignifikáns eltérést. A maravirok antivirális hatását HIV-2 ellen még nem vizsgálták. A részleteket lásd a CELSENTRI Európai Nyilvános Értékelői Jelentésében (EPAR) az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) honlapján.

Amikor valamely másik antiretrovirális gyógyszerrel sejtkultúrában alkalmazták, a maravirok kombináció nem mutatott antagonisztikus hatást számos NRTI, NNRTI, PI szerrel vagy a HIV fúziót gátló enfuvirtiddel szemben.

Virális „escape”

A vírus kétféleképpen menekülhet meg a maravirok-kezelés elől: vagy olyan vírus felbukkanása a korábbiak közül, amelyik a CXCR4-receptort képes használni segéd-receptorként a sejtekbe történő belépéshez (CXCR4-et használó vírus), vagy olyan vírus szelektálódik, amelyik továbbra is kizárólag a gyógyszerhez kötődő CCR5-receptort használja (CCR5-tropikus vírus).

In vitro

Két CCR5-tropikus vírus (0 laboratóriumi törzs, 2 klinikai izolátum) sorozatos passzálását követően *in vitro* izoláltak olyan HIV-1 variánsokat, amelyek csökkent érzékenységet mutatnak a maravirok-kezelésre. A maravirok rezisztenciát mutató vírusok CCR5-tropikusak maradtak, és CCR5-tropikus vírusból CXCR4-et használó konverzió nem fordult elő.

Fenotípusos rezisztencia

A maravirok rezisztens vírusok koncentráció-hatás görbéire az volt fenotípusosan jellemző, hogy azok nem érték el a 100%-os gátlást sorozatos maravirok hígításos assay-k során (< 100%-os maximális százalékos gátlás (maximal percentage inhibition – MPI)). A hagyományos IC_{50}/IC_{90}-értékek nem voltak használható paraméterek a fenotípusos rezisztencia mérésére, mivel ezek néha változatlanok maradtak a gyógyszerérzékenység szignifikáns csökkenése esetén is.

Genotípusos rezisztencia

A mutációk halmozódását találták a gp120 burok-glikoproteinben (ez a vírus protein kötődik a CCR5-koreceptorhoz). Ezeknek a mutációknak a pozíciója a különböző izolátumokban más volt. Ezért ezeknek a mutációknak a jelentőségét a maravirok érzékenység szempontjából nem ismerjük.

In vitro keresztrezisztencia

Azok az HIV-1 klinikai izolátumok, amelyek rezisztensek voltak az NRTI-kre, az NNRTI-kre, a PI-kre és az enfuvirtidre, valamennyien érzékenyek voltak a maravirok-kezelésre sejtkultúrában. Azok a maravirok rezisztens vírusok, amelyek *in vitro* alakultak ki, a fúzió gátló enfuvirtid és PI szakvinavir-kezelésekkel szemben érzékenyek maradtak.

In vivo
Korábban már kezelt felnőtt betegek

A pivotális tanulmányokban (MOTIVATE 1 és MOTIVATE 2), a betegek 7,6%-ában változott meg a vírus tropizmusa CCR5-ről CXCR4-tropikusra, vagy kettős/ kevert tropikusra a szűrés és kezelés kezdete (kiindulás) között eltelt idő alatt (amely 4-6 hetet jelentett).

Sikertelen kezelés CXCR4-et használó vírus miatt

A betegek körülbelül 60%-ában találtak CXCR4-et használó vírust a kudarccal végződött maravirok-kezelésekben, összehasonlítva a betegek 6%-ával a placebo + OBT-kezelési ágban. Annak érdekében, hogy megvizsgálják a kezelés során jelentkező CXCR4-et használó vírus valószínű eredetét, részletes klonális analízist végeztek 20 reprezentatív egyénből izolált vírussal (16 egyént a maravirok-kezelési

ágból, 4 egyént a placebo + OBT ágból választottak), akikben CXCR4-et használó vírust találtak a sikertelenül végződött kezelés során. Ez az analízis arra utalt, hogy a CXCR4-et használó vírus inkább egy már jelenlévő CXCR4-et használó, a vizsgálat kezdetén nem detektált rezervoárból származott, mint a vizsgálat kezdetén jelenlevő CCR5-tropikus vírusoknak a mutációjából. A maravirok-kezelés kudarcát követően a kezelés kezdetén CCR5 vírussal fertőzött betegeknél a CXCR4-et használó vírus tropizmusának vizsgálata kimutatta, hogy a vírus populáció 36 beteg közül 33-nál CCR5-tropikus vírusokká alakult vissza, a követés 35. napja után.

A rendelkezésre álló adatok szerint a sikertelen kezelés során a CXCR4-et használó vírus rezisztencia típusa más antiretrovirális szerekkel szemben hasonlónak tűnik, mint amit a vizsgálat kezdetén a CCR5-tropikus vírusoknál figyeltek meg. Ezért a kezelési séma megválasztásakor azt kell feltételezni, hogy azok a vírusok, amelyek a korábban nem detektált CXCR4-et használó vírus populációt alkotják (azaz a kisebbik vírus populáció) ugyanolyan rezisztencia mintával rendelkeznek, mint a CCR5-tropikus populáció.

Sikertelen kezelés CCR5-tropikus vírus jelenléte esetén

Fenotípusos rezisztencia

Azoknál a betegeknél, akiknél CCR5-tropikus vírus volt jelen a sikertelen maravirok-kezelés során, 58 betegből 22 betegnél a maravirok-kezeléssel szembeni érzékenység csökkenését mutatták ki. A többi 36 betegnél nem volt bizonyíték arra, hogy a vírus érzékenysége a kezelésre csökkent volna, amit egy reprezentatív csoporton végzett feltáró virológiai analízis során állapítottak meg. Az utóbbi csoportnak alacsony compliance-re utaló markerei voltak (alacsony és változó gyógyszerszint és az OBT gyakran magas számított reziduális érzékenységi értéke). Azoknál a betegeknél, akiknél a csak az CCR5-tropikus vírus jelenléte esetén a kezelés sikertelen volt, a maravirok még aktívnak tekinthető, ha az MPI értéke ≥ 95% (PhenoSense Entry assay). A vírusokkal szembeni *in vivo* reziduális aktivitást 95%-nál alacsonyabb MPI-értéknél nem határozták meg.

Genotípusos rezisztencia

Viszonylag kisszámú betegnél következett be a maravirok-tartalmú kezelés kudarca fenotípusos rezisztencia miatt (azaz a gyógyszerhez kötődő CCR5 hasznosításának 95%-nál alacsonyabb maximális százalékos gátlás képessége). Ezidáig nem azonosítottak szignatúra mutáció(ka)t. Az eddig azonosított gp120 aminosav-szubsztitúciók kontextusfüggőek, és velejáróan kiszámíthatatlanok a maravirok-érzékenység szempontjából.

Korábban már kezelt gyermekkorú betegek

A 48. heti analízisben (N = 103) nem-CCR5-tropikus vírust 23-ból 5 betegnél (22%) mutattak ki virológiai kudarc esetén. Egy további betegnél a virológiai kudarc időpontjában a maravirokra csökkent érzékenységű CCR5-tropikus vírust észleltek, bár ez nem maradt fenn a kezelés végén. A virológiai kudarcot mutató betegekre rendszerint alacsony compliance volt jellemző mind a maravirok-kezelés, mind a terápiás rezsim háttérterápiás antiretrovirális elemei vonatkozásában. Összességében a maravirok-rezisztenciának az ebben, a korábbi kezelésben részesült gyermekgyógyászati populációban megfigyelt mechanizmusa hasonló volt ahhoz, mint amit a felnőtt populációban figyeltek meg.

Klinikai eredmények

CCR5-tropikus vírussal fertőzött, korábban már kezelt felnőtt betegekkel végzett vizsgálatok

A maravirok-kezelés klinikai hatásosságát (egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban) a plazma HIV RNS szintekre és a CD4+ sejtszámra két pivotális, randomizált, kettős-vak, többközpontú tanulmányban (MOTIVATE 1 és MOTIVATE 2, n = 1076) végezték olyan betegekben, akik a Monogram Trofile Assay szerint CCR5-tropikus HIV-1 fertőzésben szenvedtek.

Olyan betegeket választottak be ezekbe a vizsgálatokba, akiket korábban már legalább 3 fajta antiretrovirális gyógyszer osztályba tartozó ágenssel kezeltek (≥ 1 NRTI-k, ≥ 1 NNRTI-k, ≥ 2 PI-k, és/vagy enfurvirtid), vagy dokumentált rezisztencia alakult ki valamennyi osztály legalább egy gyógyszerével szemben. A betegeket 2:2:1 arányban randomizálták 300 mg-os (ekvivalens dózis) napi egyszeri, napi kétszeri CELSENTRI-, vagy placebo-kezelésre, amit egy optimalizált háttérkezeléssel (OBT) kombinálva adtak, mely 3-6 antiretrovirális gyógyszerből állt (kivéve az alacsony dózisú ritonavir-kezelést). Az OBT-kezelést a beteg korábbi kezelési anamnézise és a vizsgálat kezdetén mért genotípusos és fenotípusos vírus rezisztencia alapján választották ki.

5. táblázat: A betegek demográfiai és kiindulási jellemzői (MOTIVATE 1 és MOTIVATE 2 összevont vizsgálatok)

Demográfiai és kiindulási jellemzői	**Maravirok 300 mg kétszer naponta + OBT** **N = 426**	**Placebo + OBT** **N = 209**
Kor (évek) (Tartomány, évek)	46,3 21-73	45,7 29-72
Férfi nem	89,7%	88,5%
Rassz (fehér bőrű /fekete bőrű /más)	85,2% / 12% / 2,8%	85,2% / 12,4% / 2,4%
Átlag kiindulási HIV-1 RNS (log_{10} kópia/ml)	4,85	4,86
Átlag kiindulási CD4+ sejtszám (sejt/mm^3) (tartomány, sejt/mm^3)	166,8 (2,0-820,0)	171,3 (1,0-675,0)
Virális terhelés szűrési értéke ≥ 100 000 kópia/ml	179 (42,0%)	84 (40,2%)
Kiindulási CD4+ sejtszám ≤ 200 sejt/mm^3	250 (58,7%)	118 (56,5%)
Betegek száma (százaléka) GSS pontszám szerint[1]: 0 1 2 ≥ 3	 102 (23,9%) 138 (32,4%) 80 (18,8%) 104 (24,4%)	 51 (24,4%) 53 (25,4%) 41 (19,6%) 59 (28,2%)

[1]GeneSeq rezisztencia teszt alapján.

Mivel a nem kaukázusi etnikumból beválasztott betegek száma a pivotális klinikai vizsgálatokban alacsony volt, ezekről adatok csak korlátozottan állnak rendelkezésre.

A kiindulási értékhez képest mért átlagos CD4+ sejtszám növekedése azoknál a betegeknél, akiknél azért volt sikertelen a kezelés, mert a vírus tropizmusa megváltozott, kettős/ vegyes tropizmus, vagy CXCR4 fertőzés miatt, a napi kétszeri 300 mg-os maravirok + OBT csoportban nagyobb volt a növekedés (+56 sejt/mm^3), mint amit placebo + OBT-vel sikertelenül kezelt betegeknél észleltek (+13,8 sejt/mm^3) a tropizmustól függetlenül.

6. táblázat: Hatásossági végeredmények a 48. héten (MOTIVATE 1 és MOTIVATE 2 összevont vizsgálatok)

Végeredmények	Maravirok 300 mg kétszer naponta + OBT N = 426	Placebo + OBT N = 209	Különbség[1] (Konfidencia Intervallum[2])
HIV-1 RNS Változás átlaga a kiinduláshoz képest (log kópia/ml)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327; -0,783)
A betegek százaléka, akiknél a HIV-1 RNS értéke < 400 kópia/ml	56,1%	22,5%	Kockázati arány: 4,76 (3,24; 7,00)
A betegek százaléka, akiknél HIV-1 RNS értéke < 50 kópia/ml	45,5%	16,7%	Kockázati arány: 4,49 (2,96; 6,83)
CD4+ sejtszám Változás átlaga a kiinduláshoz képest (sejt/µl)	122,78	59,17	63,13 (44,28; 81,99)[2]

[1] p-értékek < 0,0001
[2] Valamennyi hatékonysági végpont esetén a konfidencia intervallum 95% volt, kivéve a HIV-1 RNS kiindulási érték változását, amelynél 97,5% volt.

A MOTIVATE vizsgálatok egy tropizmus meghatározására alkalmazott érzékenyebb mérőmódszerrel (Trofile ES) végzett retrospektív analízisében a válaszarány (<50 kópia/ml a 48. héten) olyan betegeknél, akiknél a kiindulási időpontban csak CCR5-tropikus vírust mutattak ki, a maravirok + OBT kombinációval végzett kezelésnél (n = 328) 48,2%, míg a placebo + OBT-vel kezelteknél (n = 178) 16,3% volt.

A napi kétszeri 300 mg-os maravirok + OBT-kezelés valamennyi analizált alcsoportba tartozó betegnél jobbnak bizonyult a placebo + OBT-kezelésnél (lásd a 7. táblázatot). Azok a betegek, akiknek a vizsgálat kezdetén nagyon alacsony volt CD4+ sejtszámuk (i.e. < 50 sejt/µl) kedvezőtlenebb eredményeket mutattak. Ebben az alcsoportban számos rossz prognózisra utaló marker volt jelen, így kiterjedt vírus rezisztencia és magas kiindulási vírusterhelés. Mindezek ellenére a maravirok-kezelés mellett szignifikáns előny volt kimutatható a placebo + OBT-kezeléssel szemben (lásd a 7. táblázatot).

7. táblázat: Alcsoportonként a < 50 kópia/ml értéket elérő betegek aránya a 48. héten (a MOTIVATE 1 és a MOTIVATE 2 vizsgálatok összevont analízise)

Alcsoportok	HIV-1 RNS < 50 kópia/ml	
	Maravirok 300 mg kétszer naponta + OBT N = 426	**Placebo + OBT N = 209**
A kiindulási HIV-1 RNS vizsgálata (kópia/ml):		
< 100 000	58,4%	26,0%
≥ 100 000	34,7%	9,5%
Kiindulási CD4+ (sejt/µl):		
< 50	16,5%	2,6%
50-100	36,4%	12,0%
101-200	56,7%	21,8%
201-350	57,8%	21,0%
≥ 350	72,9%	38,5%
Az aktív ARV-k száma OBT-ben[1]:		
0	32,7%	2,0%
1	44,5%	7,4%
2	58,2%	31,7%
≥ 3	62%	38,6%

[1] A GSS alapján.

Nem CCR5-tropikus vírussal fertőzött, korábban már kezelt felnőtt betegekkel végzett vizsgálatok

Az A4001029 kódjelű vizsgálat egy olyan feltáró jellegű vizsgálat volt, amelyben kettős és vegyes tropizmusú, vagy CXCR4-tropikus HIV-1 fertőzésben szenvedő betegek vettek részt, ahol a vizsgálat felépítése hasonló volt a MOTIVATE 1 és a MOTIVATE 2 vizsgálatokéhoz. A maravirok alkalmazása ezeknél a betegeknél a placebóhoz képest nem társult a HIV-1 RNS-szint szignifikáns mértékű csökkenésével, és nem észleltek a CD4+ sejtszámra gyakorolt kedvezőtlen hatást.

CCR5-tropikus vírussal fertőzött, kezelésben még nem részesült felnőtt betegekkel végzett vizsgálatok

Egy randomizált, kettős-vak klinikai vizsgálat (MERIT) a maravirokot vizsgálja az efavirenzzel szemben, mindkettőt zidovudinnal/lamivudinnal (n = 721, 1:1) történő kombinációban alkalmazva. Negyvennyolc hetes kezelést követően a maravirok nem bizonyult non-inferiornak (nem rosszabb, mint) az efavirenzhez képest a HIV-1 RNS < 50 kópia/ml végpont tekintetében (maravirok 65,3% vs efavirenz 69,3%, konfidencia intervallum alsó határa -11,9%). Több maravirokkal kezelt beteg hagyta abba a vizsgálatot a hatás elmaradása miatt (43, vs 15), és azoknál a betegeknél, ahol a hatás elmaradt, a szerzett NRTI-rezisztencia (főképp lamivudin) magasabb volt a maravirok karon. Kevesebb beteg hagyta abba a maravirokkal történő kezelést nemkívánatos események miatt (15, vs 49).

Egyidejű hepatitis B és/vagy hepatitis C vírusfertőzésben szenvedő felnőtt betegekkel végzett vizsgálatok

Az egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban alkalmazott maravirok hepaticus biztonságosságát egy randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték <50 kópia/ml HIV RNS titerű CCR5-tropikus HIV-1-gyel fertőzött betegeknél, akiknél egyidejű hepatitis C és/vagy B fertőzés is fennállt. Hetven (n = 64 Child-Pugh A stádiumba és n = 6 Child-Pugh B stádiumba tartozó) beteget a maravirok csoportba és 67 (n = 59 Child-Pugh A stádiumba és n = 8 Child-Pugh B stádiumba tartozó) beteget a placebo-csoportba randomizáltak.

Elsődleges célkitűzésként a 3. és 4. fokú kóros ALT-szint (ha az ALT kiindulási értéke nem volt magasabb a normálérték felső határánál, akkor ez utóbbi 5-szörösét meghaladó, ha az ALT nagyobb volt a normálérték felső határánál, akkor ez utóbbi 3,5-szeresét meghaladó értékek) előfordulási gyakoriságát vizsgálták a 48. héten. Mindkét kezelési karban egy beteg esetében teljesült az elsődleges végpont a 48. hétig (a placebo kezelés 8. hetében, illetve a maravirok-kezelés 36. hetében).

CCR5-tropikus vírussal fertőzött, korábban kezelésben részesült gyermekekkel végzett vizsgálatok

Az A400103 egy nyílt elrendezésű, multicentrumos vizsgálat volt, amelyet megnövelt érzékenységű Trofile méréssel meghatározott, CCR5-tropikus HIV-1 vírussal fertőzött gyermekek körében végeztek (2 éves kortól 18 év alattiakig). A betegeknek a szűrővizsgálat során >1000 kópia/ml HIV-1 RNS-szinttel kellett rendelkezniük.

Minden beteg (n = 103) naponta kétszer részesült maravirok és OBT kezelésben. A maravirok adagok meghatározása testfelület-alapú volt, és módosítása annak alapján történt, hogy a beteg kapott-e potens CYP3A-gátlókat és/vagy -induktorokat.

Sikeres tropizmus teszt eredménnyel rendelkező gyermekeknél kettős kevert/CXCR4-tropikus vírust azonosítottak a vizsgálati minták kb. 40%-ában (8/27, a 2-6 évesek 30%-ában, 31/81, a 6-12 évesek 38%-ában és 41/90, a 12-18 évesek 46%-ában), amely megerősíti a tropizmus teszt fontosságát a gyermekgyógyászati populációban is.

A populáció 52%-ban lányokból és 69%-ban fekete bőrűekből állt, akik átlegéletkora 10 év volt (tartomány: 2-17 év). A kiindulási időpontban a HIV-1 RNS kópiaszám plazmában mért átlagértéke 4,3 $\log_{10}$ kópia/ml volt (tartomány: 2,4-6,2 $\log_{10}$ kópia/ml), az átlag CD4+ sejtszám pedig 551 sejt/mm^3 (tartomány: 1-1654 sejt/mm^3), míg a CD4+ % átlagérték 21% volt (0%-42%).

A 48. héten egy “hiányzó, terápiaváltó vagy kezelést abbahagyó = kudarc” analízis alkalmazásával a maravirokkal és OBT-vel kezelt betegek 48%-a ért el <48 kópia/ml HIV-1 RNS plazmaszintet, míg a betegek 65%-ánál <400 kópia/ml HIV-1 RNS plazmaszintet észleltek. A CD4+ sejtszám átlagértékének (százalék) emelkedése a kiindulási időponttól a 48. hétig 247 sejt/mm^3 (5%) volt.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A maravirok abszorpciója változó, többszörös csúcsokkal jellemezhető. Egyszeri 300 mg orális dózis beadása után a maravirok 2 óra alatt (0,5-4 óra között) éri el plazmakoncentrációjának csúcsát egészséges önkéntesekben. Az orálisan adott maravirok farmakokinetikája nem arányos a dózissal a teljes dózistartományban. A 100 mg-os dózis esetén a gyógyszer abszolút biohasznosulása 23%, míg a 300 mg-os dózisé várhatóan 33%. A maravirok az efflux transzporter P-glikoprotein egyik szubsztrátja.

A 300 mg tabletta és egy magas zsírtartalmú reggeli egyidejű elfogyasztása a gyógyszer C_{max}- és AUC-értékeit 33%-kal, míg 75 mg-nak megfelelő belsőleges oldat és magas zsírtartalmú reggeli egyidejű elfogyasztása a maravirok AUC értékét 73%-kal csökkentette egészséges felnőtt önkénteseknél. A tablettával végzett vizsgálatok során az étel hatását alacsonyabbnak találták magasabb dózisoknál.

A felnőttekkel (tabletta gyógyszerformával) végzett klinikai vizsgálatokban, vagy a pediátriai (tabletta és belsőleges oldat gyógyszerformát egyaránt alkalmazó) vizsgálatokban nem korlátozták a táplálkozást. Az eredmények nem utalnak számottevő hatásossági vagy biztonságossági aggályra az étkezéssel egybekötött vagy éhgyomri adagolás vonatkozásában. Ezért a maravirok tabletta és belsőleges oldat felnőttekre, serdülőkre és a 2 éves vagy annál idősebb, valamint legalább 10 kg testtömegű gyermekekre vonatkozó ajánlott dózisait éhgyomorra és táplálkozás után is be lehet venni (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

A maravirok (körülbelül 76%-ban) humán plazmaproteinekhez kötődik, ugyanakkor az albumin és az alfa-1 savas glikoprotein iránt mérsékelt affinitást mutat. A maravirok megoszlási térfogata körülbelül 194 l.

Biotranszformáció

Klinikai vizsgálatok, valamint humán máj mikroszómákkal és expresszált enzimekkel *in vitro* végzett vizsgálatok során kimutatták, hogy a maravirokot főként a citokróm P450 enzimrendszer bontja le a HIV-1-re lényegében hatástalan bomlástermékekre. Az *in vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy a CYP3A4 a maravirok lebontásáért felelős legfontosabb enzim. Az *in vitro* vizsgálatok ugyanakkor arra is utalnak, hogy a polimorf CYP2C9, CYP2D6 és CYP2C19 enzimek nem járulnak hozzá jelentős értékben a maravirok lebontásához.

Egyszeri 300 mg orális dózis beadását követően a maravirok a vérben keringő meghatározó komponens (amely a teljes radioaktivitás 42%-áért felelős). Az emberekben található legfontosabb keringő bomlástermék egy szekunder amin (a radioaktivitás körülbelül 22%-áért felelős), amely N-dealkiláció révén képződik. Ennek a poláris bomlásterméknek nincsen szignifikáns farmakológiai aktivitása. Egyéb bomlástermékek mono-oxidáció révén keletkeznek és a plazma radioaktivitásának csak kis részét képezik.

Elimináció

Egy olyan tömeg egyensúlyi/kiválasztási vizsgálatot végeztek, melynek során egyszeri 300 mg-os, C^{14}-gyel jelölt maravirok dózist alkalmaztak. 168 óra alatt a radioaktivitás körülbelül 20%-át a vizeletből, míg 76%-át a székletből nyerték vissza. A maravirok volt a vizeletben (átlagosan a dózis 8%-a) és a székletben (átlagosan a dózis 25%-a) található legfontosabb komponens. A maradék radioaktivitás bomlástermékek formájában távozott a szervezetből. Intravénás alkalmazást követően (30 mg) a maravirok félélet-ideje 13,2 óra volt, a dózis 22%-a változatlanul kiürült a vizelettel, a teljes clearence-érték 44 l/óra, a vese clearence-érték pedig 10,17 l/óra volt.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A maravirok intenzív farmakokinetikai vizsgálatát 50, korábbi kezelésben részesült, CCR5-tropikus, HIV-1 fertőzött, 2-18 éves életkorú gyermekgyógyászati betegnél végezték (testtömeg: 10,0-57,6 kg) az A4001031 klinikai vizsgálat dóziskereső szakaszában. Az adagokat étellel együtt adták be az intenzív mintavételes farmakokinetikai értékelő napokon, és úgy optimalizálták, hogy az adagolási intervallum során >100 ng/ml átlagkoncentrációt (C_{avg}) érjenek el. Egyébként a maravirok alkalmazására táplálékkal egyidejűleg vagy anélkül került sor. A maravirok kiindulási adagját a 1,73 m^2 felnőtt testfelszínről (BSA) számolták át gyermek és serdülő BSA (m^2) alapú csoportokra. Ezen felül az adagoknál figyelembe vették azt is, hogy a betegek az OBT részeként kaptak-e potens CYP3A-gátlót (38/50), potens CYP3A induktort (2/50) vagy egyéb egyidejű gyógyszeres kezelést, amelyek nem potens CYP3A-inhibitorok vagy potens CYP3A-induktorok (10/50). A ritka mintavétellel végzett farmakokinetikai vizsgálatot minden beteg esetében elvégezték, beleértve a potens CYP3A-gátlókat kapó további 47 beteget is, akik nem vettek részt a dóziskereső szakaszban. A potens CYP3A4-gátlók és/vagy induktorok hatása a maravirok farmakokinetikai paramétereire hasonló volt ahhoz, mint amit felnőtteknél figyeltek meg.

A BSA (m^2) alapú csoportokat testtömeg (kg) alapúra módosították az adagolás egyszerűsítése és az adagolási hibák csökkentése érdekében (lásd 4.2 pont). A testtömeg (kg) alapú dózisok használata a korábbi kezelésben részesült, HIV-1-fertőzésben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél olyan maravirok expozíciósszinteket eredményezett, mint amiket a korábbi kezelésben részesült és az

egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek mellett ajánlott dózisokat kapó felnőtteknél észleltek. A maravirok farmakokinetikáját 2 évesnél fiatalabb betegeknél nem állapították meg (lásd 4.2 pont).

Idősek

A 16-65 évesekkel folytatott fázis I/IIa és fázis III vizsgálatok populáció analízise alapján a kornak nincs hatása (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

Egy vizsgálat összehasonlította a maravirok egyszeri 300 mg-os dózisának a farmakokinetikáját súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc, n = 6) és végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegeknél és egészséges önkénteseknél (n = 6). A maravirok AUC_{inf}-értékének geometriai átlaga (CV%) a következő volt: egészséges önkénteseknél (normál vesefunkció) 1348,4 ng•óra/ml (61%), súlyos vesekárosodás esetén 4367,7 mg•óra/ml (52%), ESRD-ben (dialízist követő adagolás) 2677,4 ng•óra/ml (40%), és ESRD-ben (dialízist megelőző adagolás) 2805,5 ng•óra/ml (45%). A C_{max} (CV%) egészséges önkéntesekben (normál vesefunkció) 335,6 ng/ml (87%), súlyos vesekárosodás esetén 801,2 ng/ml (56%), ESRD-ben (dialízist követő adagolás) 576,7 ng/ml (51%) és ESRD-ben (dialízist megelőző adagolás) 478,5 ng/ml (38%) volt. ESRD-ben szenvedő betegeknél a dialízis hatása a gyógyszerexpozícióra minimális. Súlyos vesekárosodásban és ESRD-ben szenvedő betegeknél mért gyógyszerexpozíció a normál vesefunkciójú, egészséges önkéntesekkel, a maravirok egyszeri 300 mg-os dózisával végzett vizsgálatban mért tartományban volt. Ezért a maravirokot erős CYP3A4-inhibitor nélkül szedő, vesekárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges (lásd 4.2, 4.4 és 4.5 pont).

A vizsgálat összehasonlította továbbá a 7 napon át, naponta 2-szer 1000/100 mg szakvinavir/ritonavirral (egy erős CYP3A4-gátló) kombinációban alkalmazott, többszöri adagolású maravirok farmakokinetikáját enyhe (kreatinin-clearance > 50 és ≤ 80 ml/perc, n = 6) és közepesen súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance ≥ 30 és ≤ 50 ml/perc, n = 6) szenvedő betegeknél és egészséges önkénteseknél (n = 6). A vizsgálati alanyok 150 mg maravirokot kaptak különböző adagolási gyakorisággal (egészséges önkéntesek: 12 óránként, enyhe vesekárosodásban szenvedők: 24 óránként, közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedők: 48 óránként). A maravirok 24 órás átlagkoncentrációja ($C_{átlag}$) normál vesefunkció esetén 445,1 ng/ml, enyhe vesekárosodás esetén 338,3 ng/ml és közepesen súlyos vesekárosodás esetén 223,7 ng/ml volt. A maravirok 24-48 óra közötti átlagkoncentrációja közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél alacsony ($C_{átlag}$: 32,8 ng/ml) volt. Ezért vesekárosodásban szenvedő betegeknél a 24 óránál hosszabb adagolási gyakoriság a 24. és a 48. óra között inadekvát gyógyszerexpozíciót eredményezhet.

Dózismódosítás szükséges azoknál a vesekárosodásban szenvedő betegeknél, akik a maravirokot erős CYP3A4-gátlóval együtt szedik (lásd 4.2, 4.4 és 4.5 pont).

Májkárosodás

A maravirok elsősorban a máj által metabolizálódik és eliminálódik. Egyszeri 300 mg maravirok dózis farmakokinetikáját enyhe (Child-Pugh A osztály, n = 8) és közepes fokú (Child-Pugh B osztály, n = 8) májkárosodásban szenvedő betegeknél egészséges önkéntesekkel (n = 8) hasonlították össze. A C_{max} geometriai középértéke 11%-kal, az AUC_{last} értéke 25%-kal volt magasabb enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél az egészséges önkéntesekkel összehasonlítva. A C_{max} geometrai középértéke 32%-kal, az AUC_{last} értéke 46%-kal volt magasabb közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél mint az egészséges önkénteseknél. A rendelkezésre álló adatok korlátozott száma miatt az enyhe májkárosodás hatása alulbecsülhető a csökkent metabolikus kapacitású és magasabb vese clearence-t mutató betegeknél. Ezért az eredményeket óvatosan kell értelmezni. A maravirok farmakokinetikáját nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Rassz

Nem figyeltek meg jelentős különbséget kaukázusi, ázsiai és fekete bőrű rasszba tartozó egyéneknél. Más rasszok farmakokinetikáját nem vizsgálták.

Nem

Nem figyeltek meg jelentős különbséget a farmakokinetikában.

Farmakogenomika

A maravirok farmakokinetikája függ a CYP3A5 aktivitásától és expressziójának szintjétől, amelyet a genetikai variációk szabályozhatnak. A működőképes CYP3A5 (CYP3A5*1 allélú) enzimmel rendelkező betegeknél csökkent maravirok-expozíciót mutattak ki a hiányos CYP3A5 aktivitású (pl. CYP3A5*3, CYP3A5*6 és CYP3A5*7) betegekhez képest. A *CYP3A5* allél gyakorisága etnikumfüggő. A fehér bőrű rasszba tartozók többsége (kb. 90%) a CYP3A5 enzim szubsztrátjainak gyenge metabolizálója (olyan betegek, akik nem rendelkeznek egyetlen, működőképes *CYP3A5* allél kópiával sem), míg az afro-amerikaiak kb. 40%-a és a szubszaharai afrikaiak 70%-a erőteljesen metabolizáló (olyan betegek, akik két működőképes *CYP3A5* allél kópiával rendelkeznek).

Egy egészséges személyeken végzett I. fázisú vizsgálatban az erőteljes maravirok metabolizmussal rendelkező, CYP3A5 genotípusú fekete bőrű résztvevőknél (2 CYP3A5*1 allél; n = 12) sorrendben 37%-kal, illetve 26%-kal alacsonyabb AUC-t figyeltek meg a naponta kétszer alkalmazott 300 mg maravirok esetén, mint a gyenge maravirok metabolizmust eredményező CYP3A5 genotípussal rendelkező (CYP3A5*1 alléllal nem rendelkező) fekete bőrű (n = 11), valamint ugyanilyen fehér bőrű rasszhoz tartózó személyeknél (n = 12). Az erőteljes és gyenge CYP3A5 metabolizálók maravirok-expozíciójában mutatkozó különbség csökkent, amikor a maravirokot erős CYP3A-gátlóval együtt adták: az erőteljes CYP3A5 metabolizálóknál (n = 12) a gyenge CYP3A5 metabolizálókhoz (n = 11) képest 17%-kal alacsonyabb maravirok AUC-t figyeltek meg abban az esetben, amikor a naponta egyszer szedett 150 mg maravirokkal együtt darunavir/kobicisztát (800 mg/150 mg) kombinációt is adtak.

A 1. fázisú vizsgálat összes résztvevője elérte azt a C_{avg} koncentrációt, amely a korábban nem kezelt felnőtt betegeknél a III. fázisú vizsgálatban (MERIT) a maravirok csaknem maximális virológiai hatásosságával volt társítható (75 ng/ml). Ezért, a rasszok közötti CYP3A5 genotípus prevalencia különbségei ellenére a CYP3A5 genotípus maravirok expozícióra gyakorolt hatását nem tekintik klinikailag jelentősnek, és nem szükséges a maravirok dózisát a CYP3A5 genotípus, a rassz, illetve etnikai hovatartozás alapján módosítani.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az elsődleges farmakológiai aktivitás (CCR5-receptor affinitás) jelen volt a majmokban (100%-os receptor lekötés) és mérsékelt volt egerekben, patkányokban, nyulakban és kutyákban. A CCR5 receptor genetikai hiánya esetén embereknél és egereknél nem jelentettek szignifikáns nemkívánatos következményt.

In vitro és *in vivo* vizsgálatok azt mutatták, hogy a maravirok a terápiát meghaladó dózisban megnyújthatja a QTc-szakaszt arrhytmia nélkül is.

Patkányokban az ismételt dózistoxicitási vizsgálatok azt mutatták, hogy a toxicitás célszerve elsődlegesen a máj (megnövekedett transzaminázszint, epevezeték hyperplasia és necrosis).

A maravirok-kezelés potenciális karcinogén hatását egy 6 hónapos, transzgenikus egereken, és egy 24 hónapos, patkányokon végzett vizsgálat alapján értékelték ki. Az egerekben semelyik tumorfajta gyakoriságát sem növelte statisztikailag szignifikáns módon a maravirok. Ezen vizsgálatok során az ajánlott napi kétszeri, 300 mg maximális dózis beadása után várható humán expozíciónál 7-39-szer

magasabb szisztémás expozíciós szinteket értek el (amit a 0-24 óra között mért szabad AUC-értékek alapján határoztak meg). A maravirok alkalmazása patkányokban thyreoid adenomákat indukált, amit adaptív májfunkciós változások kísértek. Mindezt a naponta kétszer adott 300 mg-os dózis után várható humán expozíciónál 21-szer magasabb szisztémás expozíciós szint mellett figyelték meg. Ezek az eredmények alacsony humán relevanciára engednek következtetni. Ezen túlmenően a várható humán szabad expozíciónál legalább 15-ször magasabb szisztémás expozíciós szint mellett 2/60 hímnél cholangiocarcinoma (900 mg/ttkg alkalmazása esetén), 1/60 nősténynél cholangioma (500 mg/ttkg alkalmazása esetén) eseteit jelentették patkányoknál.

A maravirok sorozatos *in vitro* és *in vivo* mérések során sem mutatott mutagén, vagy genotoxikus hatást. A mérések közt szerepelt az inverz mutagenitás vizsgálata baktériumokban, a humán limfocitákon végzett kromoszóma aberrációk vizsgálata és egér csontvelő micronucleus teszt.

A maravirok nem károsította a hím vagy nőstény patkányok párzási, illetve fogamzó képességét, és 1000 mg/kg dózisig nem fejtett ki káros hatást a kezelt hím patkányok spermájára sem. Az expozíció ilyen dózis mellett a napi kétszeri 300 mg-os dózis után becsült, szabad klinikai AUC 39-szeresének felelt meg.

Az embrionális és magzati fejlődést a napi kétszeri, 300 mg-os dózis után várható, becsült szabad klinikai AUC-érték maximum 39-szeres értékei mellett patkányokban, illetve a várható, becsült szabad klinikai AUC-érték 34-szeres értékei mellett nyulakban vizsgálták. Nyulaknál az anyai toxikus dózis alkalmazása esetén 7 magzat, és a 75 mg/kg közepes dózis alkalmazása esetén 1 magzat mutatott külső anomáliákat.

A pre- és postnatális fejlődést, a napi kétszeri, 300 mg-os dózis után várható, becsült szabad klinikai AUC-értéket maximum 27-szeresen meghaladó szinteken vizsgálták patkányokban. A motoros aktivitás enyhe növekedését figyelték meg magas dózisok mellett mind elválasztott, mind felnőtt hím patkányokban, nőstényekben ilyen hatást nem figyeltek meg. Az utódok többi fejlődési paraméterét, köztük a fertilitást és a reproduktív képességet, az anya maravirok-kezelése nem befolyásolta.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz
Vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát
Karboximetilkeményítő-nátrium
Magnézium-sztearát

Filmbevonat

Poli-(vinil-alkohol)
Titán-dioxid (E171)
Makrogol 3350
Talkum
Szójalecitin
Indigókármin alumínium lakk (E132)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

CELSENTRI 25 mg filmtabletta

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály gyermekbiztos (CR) polipropilén zárókupakkal és egy alumínium fóliából/polietilénből álló, hőkezelt záróelemmel, amely 120 db filmtablettát tartalmaz.

CELSENTRI 75 mg filmtabletta

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály gyermekbiztos (CR) polipropilén zárókupakkal és egy alumínium fóliából/polietilénből álló, hőkezelt záróelemmel, amely 120 db filmtablettát tartalmaz.

CELSENTRI 150 mg filmtabletta

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály gyermekbiztos (CR) polipropilén zárókupakkal és egy alumínium fóliából/polietilénből álló, hőkezelt záróelemmel, amely 180 db filmtablettát tartalmaz.

Polivinil-klorid (PVC) buborékcsomagolás gyermekbiztos (CR) alumínium/polietilén-tereftalát fólia fedőréteggel, dobozban, amely 30, 60, 90, és a gyűjtőcsomagolás 180 (2x90) db filmtablettát tartalmaz.

CELSENTRI 300 mg filmtabletta

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály gyermekbiztos (CR) polipropilén zárókupakkal és egy alumínium fóliából/polietilénből álló, hőkezelt záróelemmel, amely 180 db filmtablettát tartalmaz.

Polivinil-klorid (PVC) buborékcsomagolás gyermekbiztos (CR) alumínium/polietilén-tereftalát fólia fedőréteggel, dobozban, amely 30, 60, 90, és a gyűjtőcsomagolás 180 (2x90) db filmtablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

CELSENTRI 25 mg filmtabletta
EU/1/07/418/011

CELSENTRI 75 mg filmtabletta
EU/1/07/418/012

CELSENTRI 150 mg filmtabletta
EU/1/07/418/001 (180 db tabletta)
EU/1/07/418/002 (30 db tabletta)
EU/1/07/418/003 (60 db tabletta)
EU/1/07/418/004 (90 db tabletta)
EU/1/07/418/005 (2 × 90 db tabletta – gyűjtőcsomagolás)

CELSENTRI 300 mg filmtabletta
EU/1/07/418/006 (180 db tabletta)
EU/1/07/418/007 (30 db tabletta)
EU/1/07/418/008 (60 db tabletta)
EU/1/07/418/009 (90 db tabletta)
EU/1/07/418/010 (2 × 90 db tabletta – gyűjtőcsomagolás)

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. szeptember 18.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012. július 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

CELSENTRI 20 mg/ml belsőleges oldat

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A belsőleges oldat 20 mg maravirokot tartalmaz milliliterenként.

Ismert hatású segédanyagok: A belsőleges oldat 1 mg nátrium-benzoátot (E211) tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges oldat.

Tiszta, színtelen belsőleges oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A CELSENTRI, más antiretrovirális gyógyszerekkel kombinálva, olyan, előzőleg már kezelt felnőttek, serdülők és 2 éves vagy annál idősebb, és legalább 10 kg testtömegű gyermekek kezelésére javallott, akiknek a fertőzését kimutathatóan csak a CCR5 tropikus HIV-1 vírus okozza (lásd 4.2 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát HIV-fertőzés kezelésében jártas orvosnak kell elkezdeni.

Adagolás

A CELSENTRI alkalmazásának elkezdése előtt frissen vett vérmintából, megfelelően validált és érzékeny módszerrel kell bizonyítani, hogy csak CCR5-tropikus HIV-1 jelenléte mutatható ki (pl. CXCR4 vagy kettős/kevert tropikus vírus nem mutatható ki). A CELSENTRI klinikai vizsgálataiban a Monogram Trofile assay-t használták (lásd 4.4 és 5.1 pont). A vírus tropizmusát a kezelés történetéből és régen vett mintákból nem lehet biztonságosan előre jelezni.

Jelenleg nincs adat a CELSENTRI ismételt alkalmazására olyan betegeknél, akiknél jelenleg kizárólag CCR5-tropikus HIV-1 fertőzés mutatható ki, de korábban CELSENTRI (vagy egyéb CCR5-antagonista)-kezelésben részesültek CXCR4 vagy kettős/kevert tropikus vírusfertőzés miatt. Nincs adat virológiailag szupresszált betegeknél más antiretrovirális osztályba tartozó gyógyszerről CELSENTRI alkalmazására történő áttérés esetén. Alternatív kezelési lehetőséget kell fontolóra venni.

Felnőttek
A CELSENTRI ajánlott adagja naponta kétszer 150 mg (potens CYP3A-gátlóval, potens CYP3A-induktorral vagy anélkül), 300 mg (potens CYP3A-gátlók vagy -induktorok nélkül) vagy 600 mg (potens CYP3A-induktorral, potens CYP3A-gátló nélkül) az egyidejűleg alkalmazott antiretrovirális-kezelés és egyéb gyógyszerekkel történő kölcsönhatástól függően (lásd a 4.5 pont).

2 éves vagy annál idősebb, és legalább 10 kg testtömegű gyermekek és serdülők
A CELSENTRI ajánlott adagját a testtömeg (kg) alapján kell meghatározni, és nem haladhatja meg a felnőtteknek ajánlott adagot. Ha a gyermek nem tudja biztonságosan lenyelni a CELSENTRI tablettát, belsőleges oldatot (20 mg/ml) kell rendelni.

A CELSENTRI ajánlott adagja függ az egyidejűleg alkalmazott antiretrovirális kezeléstől és egyéb gyógyszerekkel történő kölcsönhatástól. A megfelelő felnőtt dózist lásd a 4.5 pontban.

A gyógyszerkölcsönhatások miatt sok gyógyszer jelentősen hat a maravirok expozíciójára. A CELSENTRI testtömegen alapuló adagjának meghatározása előtt kérjük, olvassa el a 4.5 pontban a 2. táblázatot, hogy gondosan meghatározhassa a megfelelő felnőtt adagot. A gyermekek számára megfelelő adag ezután az alább található 1. táblázat alapján állapítható meg. Ha ezután is kétség merülne fel, gyógyszerészhez kell fordulni tanácsért.

1. táblázat Ajánlott adagolási séma 2 éves vagy annál idősebb, és legalább 10 kg testtömegű gyermekek esetében

Felnőtt adag*	**Egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek**	**A CELSENTRI testtömegen alapuló adagja gyermekeknél**			
		10-től kevesebb mint 20 kg-ig	**20-tól kevesebb mint 30 kg-ig**	**30-tól kevesebb mint 40 kg-ig**	**Legalább 40 kg**
150 mg naponta kétszer	CELSENTRI, potens CYP3A-gátló hatású gyógyszerekkel (CYP3A-induktorokkal vagy anélkül)	50 mg naponta kétszer	75 mg naponta kétszer	100 mg naponta kétszer	150 mg naponta kétszer
300 mg naponta kétszer	CELSENTRI, potens CYP3A-gátló vagy -indukáló hatással nem rendelkező gyógyszerekkel	Az ezeket a dózisokat alátámasztó adatok hiányoznak		300 mg naponta kétszer	300 mg naponta kétszer
600 mg naponta kétszer	CELSENTRI, CYP3A-indukáló hatású gyógyszerekkel (potens CYP3A-gátlók nélkül)	Az ezeket a dózisokat alátámasztó adatok hiányoznak, ezért a CELSENTRI alkalmazása nem javasolt olyan gyermekeknél, akiknél az egyidejűleg alkalmazott kölcsönhatásba lépő gyógyszerek alapján a felnőtt adag naponta kétszer 600 mg lenne.			

***** Gyógyszerkölcsönhatások alapján (lásd 4.5 pont)

Különleges betegcsoportok

Idősek
65 évesnél idősebb betegek esetében korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre (lásd 5.2 pont), ezért ennél a populációnál a CELSENTRI-t óvatosan kell alkalmazni.

Vesekárosodás
Azoknál a felnőtt betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance érték kisebb, mint 80 ml/perc, és potens CYP3A4-gátló gyógyszert is kapnak, a maravirok adagolási gyakoriságát naponta egyszeri 150 mg-ra kell módosítani (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Példák a potens CYP3A4-gátló gyógyszerekre/kezelési rendekre:

- ritonavirral támogatott proteáz inhibitorok (kivéve a tipranavir/ritonavir),

- kobicisztát,
- itrakonazol, vorikonazol, klaritromicin és telitromicin.
- telaprevir és boceprevir.

A CELSENTRI-t óvatosan kell alkalmazni olyan, súlyos vesekárosodásban szenvedő (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) felnőtt betegeknél, akik potens CYP3A4-gátlót kapnak (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A vesekárosodásban szenvedő gyermekek esetében nem állnak rendelkezésre adatok a specifikus dózisajánláshoz. A CELSENTRI-t ezért ennél a populációnál óvatosan kell alkalmazni.

Májkárosodás
Májkárosodásban szenvedő felnőtt betegek esetében korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, és gyermekek esetében nem állnak rendelkezésre adatok specifikus dózisajánláshoz. A CELSENTRI-t ezért óvatosan kell alkalmazni májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek (2 évesnél fiatalabbak vagy 10 kg-nál kisebb testtömegűek)
A CELSENTRI biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb vagy 10 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek esetében nem igazolták (lásd 5.2 pont). Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazás.
A CELSENTRI bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános információk

Miközben az antriretrovirális kezeléssel biztosított hatásos vírus-szuppresszió bizonyítottan jelentősen csökkenti a szexuális úton történő vírusátvitelt, a vírus átadásának kockázata így sem zárható ki. Az átvitel megelőzésére óvintézkedéseket kell tenni a nemzeti irányelvekkel összhangban.

Májbetegség

A maravirok-kezelés biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták specifikusan olyan betegekben, akik jelentős májkárosodásban szenvedtek.

Hepatotoxicitás és allergiás tünetekkel járó májelégtelenség eseteket jelentettek a maravirok-kezeléssel összefüggésben. Továbbá, a maravirok-kezelés mellett a korábban már kezelt, HIV fertőzött egyéneknél a hepatikus mellékhatások megnövekedését figyelték meg, bár összességében nem volt növekedés az ACTG 3/4 fokozatú májfunkciós teszt kóros eltéréseiben (lásd 4.8 pont). A korábban kezelésben nem részesült betegeknél jelentett hepatobiliaris rendellenességek nem gyakoriak, és azok egyenletesen oszlanak meg a két kezelt csoport között (lásd 4.8 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél már a kezelést megelőzően valamilyen májműködési zavar állt fenn, beleértve a krónikus aktív hepatitist, a kombinált antiretrovirális terápia során az abnormális májfunkciós eredmények gyakorisága nőhet. Az ilyen betegeket a standard gyakorlat szerint kell ellenőrizni.

A maravirok abbahagyását komolyan fontolóra kell venni az akut hepatitis jeleit vagy tüneteit mutató betegeknél, különösen akkor, ha a gyógyszerrel összefüggő túlérzékenység gyanítható vagy a máj

transzaminázok emelkedése figyelhető meg kiütéssel egyidejűleg vagy a hiperszenzitivitás egyéb szisztémás tünetei (pl. bőrkiütés, eosinophilia vagy emelkedett IgE-szint) jelentkeznek.

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre egyidejű hepatitis B és/vagy C vírusfertőzésben szenvedő betegekre vonatkozóan (lásd 5.1 pont). Óvatosság ajánlott ezen betegek kezelése során. Amennyiben hepatitis B és/vagy C vírusfertőzés miatt egyidejű antivirális terápiára van szükség, kérjük, olvassa el a megfelelő gyógyszerek alkalmazási előírását.

Mivel csökkent májfunkciójú betegek esetében kevés tapasztalat áll rendelkezésre, a maravirokot ebben a betegpopulációban óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Súlyos bőr- és túlérzékenységi reakciók

Túlérzékenységi reakciókat, köztük súlyos és potenciálisan életveszélyes eseményeket jelentettek maravirokot szedő betegeknél, a legtöbbször olyan esetekben, amikor a beteg egyidejűleg más, ilyen reakciókkal összefüggésbe hozott gyógyszert is alkalmazott. E reakciók közé tartozott a bőrkiütés, a láz, néha szervműködési zavarok és májelégtelenség. Azonnal abba kell hagyni a maravirok és más, a reakciókkal gyaníthatóan összefüggésbe hozható gyógyszer alkalmazását, ha súlyos bőr-, illetve túlérzékenységi reakciók jelei vagy tünetei alakulnak ki. A klinikai státuszt és a releváns vérkémiai paramétereket ellenőrizni kell, valamint megfelelő tüneti kezelést kell kezdeni.

Cardiovascularis biztonságossági adatok

Korlátozottan állnak rendelkezésre súlyos szívbetegségben szenvedő betegeknél, így a maravirokkal történő kezelés különleges óvatosságot igényel ezeknél a betegeknél. A korábban már kezelésben részesült betegekkel végzett pivótális vizsgálatokban a koszorúér-betegség gyakoribb volt a maravirokkal, mint a placebóval kezelt betegeknél (a követés 609 betegéve alatt 11, illetve 111 betegéve alatt 0). A korábban kezelésben még nem részesült betegeknél ezek az események hasonlóan alacsony arányban fordultak elő a maravirok és a kontroll (efivarenz) esetén.

Posturalis hypotensio

Amikor egészséges önkénteseken végzett vizsgálatok során a maravirokot az ajánlott dózisoknál nagyobb adagban alkalmazták, tünetekkel járó posturalis hypotensio eseteket gyakrabban figyeltek meg, mint a placebóval történő kezeléskor. Óvatosság szükséges a maraviroknak olyan betegeknél történő alkalmazása során, akiket egyidejűleg a vérnyomást ismerten csökkentő gyógyszerekkel kezelnek. A maravirokot súlyos veseelégtelenségben szenvedő vagy orthostatikus hypotonia kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél, vagy a kórtörténetben szereplő orthostatikus hypotonia esetén egyaránt óvatosan kell alkalmazni. A szív- és érrendszeri társbetegségekben szenvedő betegek ki lehetnek téve az orthostatikus hypotonia által kiváltott szív- és érrendszeri mellékhatások fokozott kockázatának.

Vesekárosodás

A posturalis hypotensio kockázata fokozott lehet azoknál a súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, akiket erős CYP3A-gátlókkal vagy hatásfokozóval együtt adott („boosted”) proteázgátlókkal (PI-k) és maravirokkal kezelnek. Ezt a kockázatot ezeknél a betegeknél a maravirok és az erős CYP3A-gátlókkal vagy hatásfokozóval együtt adott („boosted”) PI-k egyidejű alkalmazásakor a maravirok maximum koncentrációjának a potenciális emelkedése okozza.

Immunrekonstitúció szindróma

Azokban a HIV fertőzött betegekben, akiknél a kombinált antiretrovirális terápia (CART) bevezetésének idején súlyos immunhiányos állapot áll fenn, gyulladásos reakció jelentkezhet normálisan tüneteket nem okozó, vagy reziduális opportunista kórokozókkal szemben is, ami súlyos klinikai állapotot hozhat létre, vagy súlyosbíthatja az alapbetegség tüneteit. Tipikus esetben a CART

elkezdését követő első néhány hét, vagy hónap során figyeltek meg ilyen reakciókat. A releváns példák közé tartoznak a cytomegalovirus retinitis, generalizált és/vagy gócos mycobacterialis fertőzések, és a *Pneumocystis jiroveci* (régebben mint *Pneumocystis carinii* ismert) által okozott pneumónia. A gyulladásos tüneteket meg kell vizsgálni, és amennyiben szükséges kezelni kell azokat. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak.

Tropizmus

A maravirok csak akkor alkalmazható, ha előtte megfelelően validált és érzékeny módszerrel (lásd 4.1, 4.2 és 5.1 pont) bizonyítottan csak CCR5-tropikus HIV-1 jelenléte mutatható ki (pl. CXCR4 vagy kettős/kevert tropikus vírus nem mutatható ki). A maravirok klinikai vizsgálataiban a Monogram Trofile vizsgálatot használták. A vírus tropizmusát a kezelés történetéből és régen vett mintákból nem lehet biztonságosan előre jelezni.

Az idő múlásával változások jelennek meg a vírus tropizmusában HIV-1 fertőzött betegeknél. Ezért a kezelést a tropizmus-teszt után rövidesen el kell kezdeni.

A kisebb víruspopulációhoz tartozó, korábban nem kimutatható CXCR4-tropikus vírus rezisztenciája az antiretrovirális készítmények egyéb osztályaira hasonlónak mutatkozott a CCR5-tropikus vírus esetén találtakhoz.

Egy, az ennél a populációnál végzett klinikai vizsgálat eredményei alapján a maravirokot nem ajánlott kezelésben még nem részesült betegeknél alkalmazni (lásd 5.1 pont).

A dózis beállítása

A kezelőorvosnak meg kell bizonyosodnia arról, hogy a maravirok dózisát megfelelően állította be, amikor a maravirokot potens CYP3A4-gátlókkal és/ vagy induktorokkal együtt alkalmazzák, mert a kombináció a maravirok koncentrációját és terápiás hatásait befolyásolhatja (lásd 4.2 és 4.5 pont). Kérjük, hogy a kombinációban használt egyéb antiretrovirális gyógyszerek alkalmazási előírásait ugyancsak vegye figyelembe.

Osteonecrosis

Bár az etiológája multifaktoriális (ideértve a kortikoszteroidok alkalmazását, alkoholfogyasztást, súlyos immunszupressziót, magas testtömeg indexet), osteonecrosis eseteit jelentették előrehaladott HIV fertőzésben szenvedő és/vagy hosszútávú kombinált antiretroviális terápiában (CART) részesülő betegeknél. Tájékoztatni kell a betegeket, hogy keressék fel orvosukat, ha ízületi fájdalmat, ízületi merevséget vagy mozgásbeli nehézséget éreznek.

Potenciális hatás az immunválaszra

A CCR5-antagonisták potenciálisan befolyásolhatják az immunválaszt bizonyos fertőzésekre. Ezt figyelembe kell venni aktív tuberculosis és invazív gombafertőzések kezelése esetén. Pivotális vizsgálatokban az AIDS-betegséggel kapcsolatban megjelenő fertőzések előfordulása hasonló volt a CELSENTRI- és a placebo-karban.

Segédanyagok

A CELSENTRI 1 mg nátrium-benzoátot (E211) tartalmaz milliliterenként.

A CELSENTRI kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz milliliterenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A maravirok a citokróm P450 CYP3A4 és CYP3A5 enzimek egyik szubsztrátja. A maravirok-kezelés egyidejű alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyek a CYP3A4 enzimet indukálják, csökkenheti a maravirok koncentrációját és így terápiás hatásait is. A maravirok-kezelés egyidejű alkalmazása a CYP3A4 enzim gátlóival növelhetik a maravirok plazma koncentrációját. A maravirok-kezelés dózisának beállítása javasolt, ha azt potens CYP3A4 enzim gátlókkal és/vagy induktorokkal egyidejűleg alkalmazzák. A maravirok-kezelés más gyógyszerekkel történő együttes alkalmazás további részleteit alább ismertetjük (lásd 2. táblázat).

A maravirok a P-glikoprotein és az OATP1B1 transzporterek szubsztrátja, de ezeknek a transzportereknek a maravirok expozíciójára gyakorolt hatása nem ismert.

Az *in vitro* és a klinikai adatok alapján kicsi annak a valószínűsége, hogy a maravirok az egyidejűleg adott gyógyszerek farmakokinetikáját befolyásolja. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy klinikailag releváns koncentrációkban a maravirok nem gátolja az OATP1B1-et, MRP2-t vagy a jelentősebb P450 enzimeket (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 és CYP3A4). A maravirok nem fejtett ki klinikailag lényeges hatást a midazolám, illetve az orális fogamzásgátló etinilösztradiol és levonorgesztrel farmakokinetikájára, vagy a vizelet 6β-hidroxikortizol/kortizol arányra, ami arra utal, hogy ez a kezelés se nem indukálta, se nem gátolta a CYP3A4 enzim működését *in vivo*. Nagyobb maravirok expozíció esetén a CYP2D6-gátlás lehetősége nem zárható ki.

A maravirok teljes clearance-nek körülbelül 23%-áért a vese-clearance felelős, ha a maravirokot CYP3A4-gátlók nélkül adják. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy klinikailag releváns koncentrációkban a maravirok nem gátolja a főbb renalis uptake transzportereket (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 és OCTN2). Ezenkívül, a maravirok és a vesén keresztül kiürülő tenofovir, valamint a vese kation-transzportját gátló trimetoprimot tartalmazó kotrimoxazol nem befolyásolta a maravirok farmakokinetikáját. Ezen túlmenően, a maravirok és a lamivudin/zidovudin egyidejű alkalmazása során a maravirok nem befolyásolta a főként a vesén át kiválasztódó lamivudin és a nem P450 enzimrendszeren keresztül metabolizálódó, szintén vesén keresztül kiválasztódó zidovudin farmakokinetikáját. A maravirok *in vitro* gátolja a P-glikoproteint (183 μM IC_{50} érték mellett). Ugyanakkor, a maravirok nem befolyásolja számottevően a digoxin *in vivo* farmakokinetikáját. Nem zárható ki, hogy a maravirok megnövelheti a dabigatrán etexilát expozícióját (mely a P-glikoprotein szubsztrátja).

2. táblázat: Interakciók és felnőtt[a] dózisajánlások más gyógyszerekkel történő alkalmazáskor

Gyógyszerek terápiás területek szerint (CELSENTRI vizsgált dózisa)	**A hatóanyagszintekre kifejtett hatások A változás mértani átlaga, ha másképpen nincs jelezve**	**A felnőttekre vonatkozó ajánlások egyidejű alkalmazás esetére**
FERTŐZÉS ELLENES SZEREK		
Antiretrovirális szerek		
Farmakokinetikai hatásfokozók		
Kobicisztát	A gyógyszerkölcsönhatást nem vizsgálták. A kobicisztát potens CYP3A-gátló.	A CELSENTRI dózisát napi kétszeri 150 mg-ra kell csökkenteni, kobicisztát tartalmú kezelési sémával történő együttes alkalmazás esetén.

Nukleozid/nukleotid reverz transzkriptázgátlók (NRTI-k)		
Lamivudin 150 mg napi 2x (maravirok 300 mg napi 2x)	Lamivudin AUC_{12}: ↔ 1,13 Lamivudin C_{max}: ↔ 1,16 Maravirok koncentrációt nem mértek, hatás nem várható.	Szignifikáns interakciót nem észleltek/ nem várható. A naponta kétszer adott 300 mg CELSENTRI és az NRTI-k dózismódosítás nélkül együtt alkalmazhatók.
Tenofovir 300 mg napi 1x (maravirok 300 mg napi 2x)	Maravirok AUC_{12}: ↔ 1,03 Maravirok C_{max}: ↔ 1,03 Tenofovir koncentrációt nem mértek, hatás nem várható.	
Zidovudin 300 mg napi 2x (maravirok 300 mg napi 2x)	Zidovudin AUC_{12}: ↔ 0,98 Zidovudin C_{max}: ↔ 0,92 Maravirok koncentrációt nem mértek, hatás nem várható.	
Integráz inhibitorok		
Elvitegravir/ritonavir 150/100 mg napi 1x (maravirok 150 mg napi 2x)	Maravirok AUC_{12}: ↑ 2,86 (2,33-3,51) Maravirok C_{max}: ↑ 2,15 (1,71-2,69) Maravirok C_{12}: ↑ 4,23 (3,47-5,16) Elvitegravir AUC_{24}: ↔ 1,07 (0,96-1,18) Elvitegravir C_{max}: ↔ 1,01 (0,89-1,15) Elvitegravir C_{24}: ↔ 1,09 (0,95-1,26)	Az elvitegravir önmagában alkalmazva csak bizonyos ritonavirrel támogatott proteázgátlókkal kombinációban adva javallott. Az elvitegravir önmagában nem valószínű, hogy klinikailag jelentős mértékben befolyásolja a maravirok expozícióját, és a megfigyelt hatást a ritonavirnak tulajdonítják. Ezek alapján a CELSENTRI adagot módosítani kell a megfelelő proteázgátló/ritonavir kombinációval való együttadásra vonatkozó ajánlás alapján (lásd „Proteázgátlók (PI-k)”).
Raltegravir 400 mg napi 2x (maravirok 300 mg napi 2x)	Maravirok AUC_{12}: ↓ 0,86 Maravirok C_{max}: ↓ 0,79 Raltegravir AUC_{12}: ↓ 0,63 Raltegravir C_{max}: ↓ 0,67 Raltegravir C_{12}: ↓ 0,72	Klinikailag szignifikáns interakciót nem észleltek. A naponta kétszer adott 300 mg-os CELSENTRI és a raltegravir dózismódosítás nélkül együtt alkalmazható.
Non-nukleozid reverz transzkriptázgátlók (NNRTI-k)		
Efavirenz 600 mg napi 1x (maravirok 100 mg napi 2x)	Maravirok AUC_{12}: ↓ 0,55 Maravirok C_{max}: ↓ 0,49 Efavirenz koncentrációt nem mértek, hatás nem várható.	A CELSENTRI dózisát naponta kétszer 600 mg-ra kell növelni, amikor erős CYP3A4-gátló nélkül adják együtt efavirenzzel. Az efavirenz + PI kombinációra vonatkozó különálló ajánlást lásd alább.
Etravirin 200 mg napi 2x (maravirok 300 mg napi 2x)	Maravirok AUC_{12}: ↓ 0,47 Maravirok C_{max}: ↓ 0,40 Etravirin AUC_{12}: ↔ 1,06 Etravirin C_{max}: ↔ 1,05 Etravirin C_{12}: ↔ 1,08	Az etravirin alkalmazása csak hatásfokozóval együtt adott („boosted”) proteázgátlókkal engedélyezett. Az efavirenz + PI kombinációra vonatkozóan lásd lent.

Nevirapin 200 mg napi 2x (maravirok 300 mg egyszeri dózis)	Maravirok AUC_{12}: ↔ historikus kontrollokkal összehasonlítva Maravirok C_{max}: ↑ historikus kontrollokkal összehasonlítva Nevirapin koncentrációt nem mértek, hatás nem várható.	Historikus kontrolokkal történő összehasonlítás arra utal, hogy napi kétszeri 300 mg CELSENTRI-t és a nevirapint dózismódosítás nélkül lehet együtt alkalmazni.
Proteázgátlók (PI-k)		
Atazanavir 400 mg napi 1x (maravirok 300 mg napi 2x)	Maravirok AUC_{12} ↑ 3,57 Maravirok C_{max}: ↑ 2,09 Atazanavir koncentrációt nem mértek, hatás nem várható.	A CELSENTRI dózisát napi kétszeri 150 mg-ra kell csökkenteni, amikor egy PI-vel adják együtt; kivéve, ha tipranavir/ritonavir kezeléssel kombinálják, amikor a CELSENTRI dózisa napi 2x 300 mg kell legyen.
Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg napi 1x (maravirok 300 mg napi 2x)	Maravirok AUC_{12} ↑ 4,88 Maravirok C_{max}: ↑ 2,67 Atazanavir/ritonavir koncentrációkat nem mértek, hatás nem várható.	
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg napi 2x (maravirok 300 mg napi 2x)	Maravirok AUC_{12} ↑ 3,95 Maravirok C_{max}: ↑ 1,97 Lopinavir/ritonavir koncentrációkat nem mértek, hatás nem várható.	
Szakvinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg napi 2x (maravirok 100 mg napi 2x)	Maravirok AUC_{12} ↑ 9,77 Maravirok C_{max}: ↑ 4,78 Szakvinavir/ritonavir koncentrációkat nem mértek, hatás nem várható.	
Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg napi 2x (maravirok 150 mg napi 2x)	Maravirok AUC_{12} ↑ 4,05 Maravirok C_{max}: ↑ 2,29 A darunavir/ritonavir koncentrációk megegyeztek a historikus adatokkal.	
Nelfinavir	Korlátozott adat áll rendelkezésre a nelfinavirrel történő együttes alkalmazásról. A nelfinavir erős CYP3A4 enzim-gátló és ezért várhatóan növeli a maravirok koncentrációkat.	
Indinavir	Korlátozott adat áll rendelkezésre az indinavirrel történő együttes alkalmazásról. Az indinavir erős CYP3A4 enzim-gátló. Fázis III vizsgálatok során végzett populációs PK analízis szerint a maravirok dózisának csökkentése indinavirrel való együttes alkalmazás során megfelelő maravirok expozíciót mutatott.	
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg napi 2x (maravirok 150 mg napi 2x)	Maravirok AUC_{12}: ↔ 1,02 Maravirok C_{max}: ↔ 0,86 A tipranavir/ritonavir koncentrációk megegyeztek a historikus adatokkal.	

Fozamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg napi 2x (maravirok 300 mg napi 2x)	Maravirok AUC_{12}: ↑ 2,49 Maravirok C_{max}: ↑ 1,52 Maravirok C_{12}: ↑ 4,74 Amprenavir AUC_{12}: ↓ 0,65 Amprenavir C_{max}: ↓ 0,66 Amprenavir C_{12}: ↓ 0,64 Ritonavir AUC_{12}: ↓ 0,66 Ritonavir C_{max}: ↓ 0,61 Ritonavir C_{12}: ↔ 0,86	Az egyidejű alkalmazás nem ajánlott. Az amprenavir C_{min} megfigyelt jelentős csökkenései virológiai hatástalanságot eredményezhetnek a betegeknél.
NNRTI + PI		
Efavirenz 600 mg napi 1x + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg napi 2x (maravirok 300 mg napi 2x)	Maravirok $AUC_{12:}$ ↑ 2,53 Maravirok C_{max}: ↑ 1,25 Efavirenz, lopinavir/ritonavir koncentrációkat nem mértek, hatás nem várható.	A CELSENTRI dózisát napi kétszeri 150 mg-ra kell csökkenteni, amikor efavirenzzel és egy PI-vel adják együtt (kivéve a tipranavir/ritonavir-kezelést, amikor a dózisnak napi kétszer 600 mg-nak kell lennie). A CELSENTRI és a fozamprenavir/ritonavir együttes alkalmazása nem javasolt.
Efavirenz 600 mg napi 1x + szakvinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg napi 2x (maravirok 100 mg napi 2x)	Maravirok $AUC_{12:}$ ↑ 5,00 Maravirok C_{max}: ↑ 2,26 Efavirenz, szakvinavir/ritonavir koncentrációkat nem mértek, hatás nem várható.	
Efavirenz és atazanavir/ritonavir vagy darunavir/ritonavir	Nem vizsgálták. Az atazanavir/ritonavir vagy darunavir/ritonavir kezelések által okozott gátlás mértéke alapján, amit efavirenz nélkül mértek, megnövelt expozíció várható.	
Etravirin és darunavir/ritonavir (maravirok 150 mg napi 2x)	Maravirok $AUC_{12:}$ ↑ 3,10 Maravirok C_{max}: ↑ 1,77 Etravirin AUC_{12}: ↔ 1,00 Etravirin C_{max}: ↔ 1,08 Etravirin C_{12}: ↓ 0,81 Darunavir AUC_{12}: ↓ 0,86 Darunavir C_{max}: ↔ 0,96 Darunavir C_{12}: ↓ 0,77 Ritonavir AUC_{12}: ↔ 0,93 Ritonavir C_{max}: ↔ 1,02 Ritonavir C_{12}: ↓ 0,74	A CELSENTRI dózisát napi kétszeri 150 mg-ra kell csökkenteni, amikor etravirinnel és egy PI-vel adják együtt. A CELSENTRI és a fozamprenavir/ritonavir együttes alkalmazása nem javasolt.
Etravirin és lopinavir/ritonavir, szakvinavir/ritonavir vagy atazanavir/ritonavir	Nem vizsgálták. A lopinavir/ritonavir, szakvinavir/ritonavir vagy atazanavir/ritonavir kezelések által, etravirin nélkül okozott gátlás mértéke alapján megnövelt expozíció várható.	

ANTIBIOTIKUMOK		
Szulfametoxazol/ trimetoprim 800 mg/160 mg napi 2x (maravirok 300 mg napi 2x)	Maravirok AUC_{12}: ↔ 1,11 Maravirok C_{max}: ↔ 1,19 Szulfametoxazol/trimetoprim koncentrációkat nem mértek, hatás nem várható.	Napi kétszeri 300 mg CELSENTRI-t és a szulfametoxazol/trimetoprim kezelést dózismódosítás nélkül lehet együtt alkalmazni.
Rifampicin 600 mg napi 1x (maravirok 100 mg napi 2x)	Maravirok $AUC_{:}$ ↓ 0,37 Maravirok C_{max}: ↓ 0,34 Rifampicin koncentrációkat nem mértek, hatás nem várható.	A CELSENTRI dózisát naponta kétszer 600 mg-ra kell növelni, amikor rifampicinnel, erős CYP3A4-gátlószer nélkül adják együtt. Ezt a dózis beállítást HIV betegekben nem vizsgálták. Lásd a 4.4 pontot is.
Rifampicin + efavirenz	Két induktor vegyülettel történő kombinációt még nem vizsgáltak. A szuboptimális szintek miatt jelentkezett kockázata fennáll, ami a virológiai válasz elmaradását és rezisztencia kialakulás veszélyét jelenti.	CELSENTRI és rifazcin + efavirenz együttes alkalmazása nem javasolt.
Rifabutin + PI	Nem vizsgálták. A rifabutint gyengébb induktornak tekintik, mint a rifampicint. Ha a rifabutint olyan proteázgátlókkal kombinálják, melyek a CYP3A4 enzim erős gátlói, a maravirokra kifejtett nettó gátló hatás várható.	A CELSENTRI dózisát naponta kétszer 150 mg-ra kell csökkenteni, amikor rifabutinnal és egy PI-vel adják együtt (kivéve a tipranavir/ ritonavir kezeléseket, ahol a dózisnak napi kétszer 300 mg-nak kell lennie). Lásd a 4.4 pontot is. A CELSENTRI és a fozamprenavir/ritonavir együttes alkalmazása nem javasolt.
Klaritromicin, telitromicin	Nem vizsgálták, de mindkettő a CYP3A4 enzim erős gátlója és ezért várhatóan növelik a maravirok koncentrációkat.	A CELSENTRI dózisát naponta kétszer 150 mg-ra kell csökkenteni, amikor klaritromicinnel és telitromicinnel adják együtt.
ANTIKONVULZÍV SZEREK		
Karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin	Nem vizsgálták, de ezek a CYP3A4 enzim erős induktorai és ezért várhatóan csökkentik a maravirok koncentrációkat.	A CELSENTRI dózisát naponta kétszer 600 mg-ra kell növelni, amikor karbamazepinnel, fenobarbitállal vagy fenitoinnal együtt alkalmazzák, amennyiben nincs jelen potens CYP3A4-gátló.
ANTIFUNGÁLIS SZEREK		
Ketokonazol 400 mg napi 1x (maravirok 100 mg napi 2x)	Maravirok AUC_{tau}: ↑ 5,00 Maravirok C_{max}: ↑ 3,38 Ketokonazol koncentrációkat nem mértek, hatást nem várható.	A CELSENTRI dózisát naponta kétszer 150 mg-ra kell csökkenteni, amikor ketokonazollal adják együtt.
Itrakonazol	Nem vizsgálták. Az itrakonazol a CYP3A4 enzim erős gátlója és ezért várhatóan növeli a maravirok expozícióját.	A CELSENTRI dózisát naponta kétszer 150 mg-ra kell csökkenteni, amikor itrakonazollal adják együtt.

Flukonazol	A flukonazolt mérsékelt CYP3A4 enzim gátlónak tekintik. Populációs PK vizsgálatok szerint a maravirok dózisát nem szükséges módosítani.	A napi kétszeri 300 mg-os CELSENTRI-t óvatosan kell adni, ha flukonazol kezeléssel együtt alkalmazzák.
ANTIVIRÁLIS SZEREK		
HBV-ellenes szerek		
Pegilált interferon	A pegilált interferont nem vizsgálták, interakció nem várható.	A napi kétszeri 300 mg-os CELSENTRI-kezelést és a pegilált interferon kezelést dózismódosítás nélkül lehet együtt alkalmazni.
HCV-ellenes szerek		
Ribavirin	A ribavirint nem vizsgálták, interakció nem várható.	A napi kétszeri 300 mg-os CELSENTRI-kezelést és a ribavirin kezelést dózismódosítás nélkül lehet együtt alkalmazni.
GYÓGYSZER-ABÚZUS		
Metadon	Nem vizsgálták, interakció nem várható.	A napi kétszeri 300 mg-os CELSENTRI-kezelést és a metadon kezelést dózismódosítás nélkül lehet együtt alkalmazni.
Buprenorfin	Nem vizsgálták, interakció nem várható.	A napi kétszeri 300 mg-os CELSENTRI-kezelést és a buprenorfin kezelést dózismódosítás nélkül lehet együtt alkalmazni.
LIPIDCSÖKKENTŐ SZEREK		
Sztatinok	Nem vizsgálták, interakció nem várható.	A napi kétszeri 300 mg-os CELSENTRI-kezelést és a sztatinokat dózismódosítás nélkül lehet együtt alkalmazni.
ANTIARRHYTHMIÁS SZEREK		
Digoxin 0,25 mg napi 1x (maravirok 300 mg napi 2x)	Digoxin. $AUC_{t:}$ ↔ 1,00 Digoxin. C_{max}: ↔ 1,04 Maravirok koncentrációkat nem mértek, interakció nem várható.	A napi kétszeri 300 mg-os CELSENTRI-kezelést és a digoxint dózismódosítás nélkül lehet együtt alkalmazni. A naponta kétszer adott 600 mg maravirok a digoxinra gyakorolt hatását nem vizsgálták.
ORÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Etinilösztradiol 30 µg napi 1x (maravirok 100 mg napi 2x)	Ethinilösztradiol. $AUC_{t:}$ ↔ 1,00 Ethinilösztradiol. C_{max}: ↔ 0,99 Maravirok koncentrációkat nem mértek, interakció nem várható.	A napi kétszeri 300 mg-os CELSENTRI-kezelést és az etinilösztradiolt dózismódosítás nélkül lehet együtt alkalmazni.
Levonorgesztrel 150 µg napi 1x (maravirok 100 mg napi 2x)	Levonorgesztrel. $AUC_{12:}$ ↔ 0,98 Levonorgesztrel. C_{max}: ↔ 1,01 Maravirok koncentrációkat nem mértek, interakciót nem várnak.	A napi kétszeri 300 mg-os CELSENTRI-kezelést és a levonorgesztrelt dózismódosítás nélkül lehet együtt alkalmazni.

SZEDATÍVUMOK		
Benzodiazepinek		
Midazolám 7,5 mg egyszeri dózis (maravirok 300 mg napi 2x)	Midazolám. AUC: ↔ 1,18 Midazolám. C_{max}: ↔ 1,21 Maravirok koncentrációkat nem mértek, interakciót nem várnak.	A napi kétszeri 300 mg-os CELSENTRI-kezelést és a midazolámot dózismódosítás nélkül lehet együtt alkalmazni.
GYÓGYNÖVÉNY KÉSZÍTMÉNYEK		
Orbáncfű (*Hypericum perforatum*)	A maravirok és az orbáncfű együttes alkalmazása várhatóan jelentősen csökkenti a maravirok koncentrációkat, így szuboptimális szinteket eredményez és a virológiai hatás elvesztéshez, illetve a maravirokkal szembeni rezisztencia kialakulásához vezethet.	A maravirok és az orbáncfű, vagy orbáncfű növényi készítmények együttes alkalmazása nem javasolt.

[a] Lásd az 1. táblázatban a maravirok pediátriai dózisajánlásait antiretrovirális kezelés és egyéb gyógyszerek együttes alkalmazása esetén.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A maravirok terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. A maravirok humán terhességre gyakorolt hatása nem ismert. Állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak magas expozíciónál. Az elsődleges farmakológiai aktivitás (CCR5-receptor affinitás) a vizsgált fajokban korlátozott volt (lásd 5.3 pont). A maravirokot csak akkor szabad terhesség alatt alkalmazni, ha a kezelés várható előnye indokolttá teszi a magzatot potenciálisan fenyegető kockázat vállalását.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a maravirok kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Állatkísérletekből származó toxikológiai adatokok a maravirok anyatejbe történő nagy mértékű kiválasztódását mutatták. Az elsődleges farmakológiai aktivitás (CCR5-receptor affinitás) a vizsgált fajokban korlátozott mértékű volt (lásd 5.3 pont). Az újszülöttekre/csecsemőkre gyakorolt kockázat nem zárható ki.

A HIV-fertőzés átterjedésének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők semmilyen körülmények között ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Nincs adat a maravirok humán termékenységre gyakorolt hatását illetően. Patkányoknál nem észleltek a hímek vagy a nőstények termékenységére gyakorolt nemkívánatos hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A maravirok nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket azonban tájékoztatni kell arról, hogy szédülést jelentettek maravirok-kezelés alatt. A beteg gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz és gépek kezeléséhez szükséges képességeinek megítélésekor a beteg klinikai állapotát és a maravirok mellékhatásprofilját figyelembe kell venni.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Felnőttek
A kezeléssel kapcsolatos mellékhatásokat CCR5-tropikus HIV-1 fertőzött, korábban már kezelésben részesült felnőtt betegek részvételével végzett két, fázis IIB/III vizsgálat (MOTIVATE 1 és MOTIVATE 2) és egy, korábban kezelésben még nem részesült felnőtt betegekkel végzett vizsgálat (MERIT) egyesített adatai alapján értékelték (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Fázis IIB/III vizsgálatok során jelentkező, leggyakrabban jelentett mellékhatások a hányinger, hasmenés, fáradtság és fejfájás voltak. Ezek a mellékhatások gyakoriak voltak (≥ 1/100 – < 1/10).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások szervrendszer és gyakoriság szerint vannak felsorolva. Az egyes gyakoriségi kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakoriségi kategóriák a következők: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 – < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000) vagy nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az alább felsorolt mellékhatásokat és laboratóriumi eltéréseket az expozíció szerint nem korrigálták.

3. táblázat: A klinikai vizsgálatokban vagy a forgalomba hozatal után megfigyelt mellékhatások

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Pneumonia, oesophagus candidiasis	nem gyakori
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Epeúti daganatok, diffúz nagy B-sejtes lymphoma, Hodgkin-kór, csontmetasztázisok, májmetasztázisok, peritoneum metasztázisok, nasopharyngealis daganat, oesophagus carcinoma	ritka
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia	gyakori
	Pancytopenia, granulocytopenia	ritka
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia	gyakori
Pszichiátriai kórképek	Depresszió, insomnia	gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Görcsök és görcsrohammal járó betegségek	nem gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Angina pectoris	ritka
Érbetegségek és tünetek	Posturalis hypotensio (lásd 4.4 pont)	nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasi fájdalom, flatulencia, hányinger	gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint	gyakori
	Hyperbilirubinaemia, emelkedett gamma-glutamiltranszferáz-szint	nem gyakori
	Toxicus hepatitis, májelégtelenség, májcirrhosis, emelkedett alkalikus-foszfatázszint a vérben	ritka
	Allergiás tünetekkel járó májelégtelenség	nagyon ritka
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrkiütés	gyakori
	Stevens-Johnson-szindróma / toxicus epidermalis necrolysis	ritka / nem ismert
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myositis, emelkedett kreatin-foszfokinázszint a vérben	nem gyakori
	Izomatrófia	ritka
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Veseelégtelenség, proteinuria	nem gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia	gyakori

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Jelentettek késői típusú túlérzékenységi reakciókat, jellemzően 2-6 héttel a kezelés kezdetét követően, beleértve a bőrkiütést, lázat, eozinophiliát és hepaticus reakciókat is (lásd még 4.4 pont). Bőr- és hepaticus reakciók előfordulhatnak önmagukban vagy együttesen is.

Súlyos immunhiányos állapotban szenvedő HIV fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (CART) elkezdésekor gyulladásos reakció jelentkezhet a normálisan tünetmentes vagy reziduális opportunista fertőzésekre is. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását is jelentették, azonban a bejelentések szerint a jelentkezésig eltelt idő rendkívül

változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosis eseteit jelentették, főleg olyan betegeknél, akik általánosan elismert rizikó faktorral bírtak, előrehaladott HIV okozta betegségben szenvedtek vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesültek. Az esetek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Orthostatikus hypotonia által okozott ájulás eseteit jelentették.

Laboratóriumi eltérések

A 4. táblázat a ≥ 1%-os gyakorisággal jelentkező, 3-4-es fokozatú kóros laboratóriumi eredmények maximális értékeit mutatja be (ACTG kritériumok), tekintet nélkül a kiindulási értékekre.

4. táblázat: A ≥ 1%-os gyakoriságú, 3-4-es fokozatú kóros eredmények (ACTG kritériumok) maximális értékei tekintet nélkül a MOTIVATE 1 és MOTIVATE 2 vizsgálatokbeli kiindulási értékekre (összevont analízis; maximum 48 hetes periódus)

Laboratóriumi paraméter	**Határérték**	**Maravirok 300 mg naponta kétszer + OBT N = 421* (%)**	**Placebo + OBT N = 207* (%)**
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			
Aszpartát-aminotranszferáz	> 5,0x ULN	4,8	2,9
Alanin-aminotranszferáz	> 5,0x ULN	2,6	3,4
Össz-bilirubin	> 5,0x ULN	5,5	5,3
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Amiláz	> 2,0x ULN	5,7	5,8
Lipáz	> 2,0x ULN	4,9	6,3
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
Abszolút neutrofil sejtszám	< 750/mm^3	4,3	1,9

ULN: Upper Limit of Normal (normálérték felső határa)
OBT: optimalizált háttérkezelés (Optimised Background Therapy)
* A százalékok valamennyi olyan betegre vonatkoznak, akiknél az adott laboratóriumi paramétert mérték.

A MOTIVATE vizsgálatokat, egy 5 évre kiterjesztett megfigyeléses fázissal, a maravirok hosszútávú biztonságosságának értékelése céljából 96 héten túlra meghosszabbították. A hosszútávú biztonságossági/kiválasztott végpontok (Long Term Safety/Selected Endpoints (LTS/SE)) közé tartoztak a maravirok-kezelés alatti elhalálozás, az AIDS-szel kapcsolatos események, a májelégtelenség, a myocardialis infarctus/cardialis ischaemia, a rosszindulatú betegségek, a rhabdomyolysis és az egyéb súlyos fertőzéses események. Ezeknek a kiválasztott végpontoknak az incidenciája a maravirokot szedő betegeknél ebben a megfigyeléses vizsgálatban összhangban állt a vizsgálatok korábbi időpontjaiban észlelt incidencia értékekkel.

Előzetes kezelésben nem részesült betegeknél az ACTG kritériumokat alkalmazva a 3-as és 4-es fokozatú laboratóriumi eltérések incidenciája hasonló volt a maravirokkal és efivarenzzel kezelt csoportokban.

Gyermekek és serdülők

A gyermekek és serdülők mellékhatásprofilja az A4001031 vizsgálat 48 hetes biztonságossági adatain alapul, amelyben 103 HIV-1 fertőzött, korábban már kezelésben részesült, 2 - < 18 éves betegek naponta kétszer maravirokot kaptak optimalizált háttérterápia (OBT) mellett. Összeségében a

gyermekek és serdülők biztonságossági profilja hasonló volt, mint amit a felnőttekkel végzett klinikai vizsgálatokban figyeltek meg.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.
Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek

A klinikai vizsgálatok során alkalmazott legmagasabb dózis 1200 mg volt. A dózist korlátozó mellékhatás a posturalis hypotensio volt.

A QT-szakasz megnyúlását figyelték meg, amikor a maximális ajánlott, napi kétszer 300 mg humán dózis mellett várható plazmakoncentrációkat eredményező adagok 6-szorosát adták be kutyáknak, illetve 12-szeresét majmoknak. Mindazonáltal a QT-szakasz klinikailag jelentős megnyúlását nem tapasztalták a placebo + OBT-kezeléshez képest, ha a fázis III klinikai vizsgálatokban a maravirok ajánlott dózisát alkalmazták, illetve akkor sem, amikor egy specifikus farmakokinetikai vizsgálat során a maravirok a QT-szakaszt megnyújtó potenciálját vizsgálták.

Kezelés

A maravirok túladagolásának nincs specifikus antidotuma. Túladagolás esetén általános támogató kezelést alkalmazása javasolt, a beteg hanyatt fektetése mellett a vitális paramétereket, a vérnyomást és az EKG-t gondosan ellenőrizni kell.

Ha indikált, a fel nem szívódott aktív maravirokot hánytatással vagy gyomormosással kell eltávolítani. A fel nem szívódott gyógyszer eltávolításának elősegítésére aktív szenet is lehet alkalmazni. Mivel a maravirok mérsékelten kötődik a fehérjékhez, a dialízis hozzájárulhat a gyógyszer eltávolításához. A további kezelést a nemzeti toxikológiai központ ajánlásai szerint kell végezni, amennyiben ilyen van.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szisztémás vírusellenes szerek, egyéb vírusellenes készítmények,
ATC kód: J05AX09

Hatásmechanizmus

A maravirok a CCR5 antagonisták terápiás csoportjának egyik tagja. A maravirok szelektíven kötődik a humán CCR5 kemokin receptorhoz, és így megakadályozza, hogy a CCR5-tropikus HIV-1 behatoljon a sejtekbe.

In vitro antivirális aktivitás

A maravirok-kezelés nem hatásos olyan vírusokkal szemben, amelyek a CXCR4 receptort használják segéd receptorként (CXCR4-tropikus vagy kettős tropikus vírusok, amelyeket közösen „CXCR4-et használó” névvel jelölnek, lásd lejjebb). A szérum korrigált EC90-értéke 43 primer HIV-1 klinikai izolátumban 0,57 (0,06-10,7) ng/ml volt, ami a különböző vizsgált szubtípusok esetén nem mutatott

szignifikáns eltérést. A maravirok antivirális hatását HIV-2 ellen még nem vizsgálták. A részleteket lásd a CELSENTRI Európai Nyilvános Értékelői Jelentésében (EPAR) az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) honlapján.

Amikor valamely másik antiretrovirális gyógyszerrel sejtkultúrában alkalmazták, a maravirok kombináció nem mutatott antagonisztikus hatást számos NRTI, NNRTI, PI szerrel vagy a HIV fúziót gátló enfuvirtiddel szemben.

Virális „escape”

A vírus kétféleképpen menekülhet meg a maravirok-kezelés elől: vagy olyan vírus felbukkanása a korábbiak közül, amelyik a CXCR4-receptort képes használni segéd-receptorként a sejtekbe történő belépéshez (CXCR4-et használó vírus), vagy olyan vírus szelektálódik, amelyik továbbra is kizárólag a gyógyszerhez kötődő CCR5-receptort használja (CCR5-tropikus vírus).

In vitro

Két CCR5-tropikus vírus (0 laboratóriumi törzs, 2 klinikai izolátum) sorozatos passzálását követően *in vitro* izoláltak olyan HIV-1 variánsokat, amelyek csökkent érzékenységet mutatnak a maravirok-kezelésre. A maravirok rezisztenciát mutató vírusok CCR5-tropikusak maradtak, és CCR5-tropikus vírusból CXCR4-et használó konverzió nem fordult elő.

Fenotípusos rezisztencia

A maravirok rezisztens vírusok koncentráció-hatás görbéire az volt fenotípusosan jellemző, hogy azok nem érték el a 100%-os gátlást sorozatos maravirok hígításos assay-k során (< 100%-os maximális százalékos gátlás (maximal percentage inhibition – MPI)). A hagyományos IC_{50}/IC_{90}-értékek nem voltak használható paraméterek a fenotípusos rezisztencia mérésére, mivel ezek néha változatlanok maradtak a gyógyszerérzékenység szignifikáns csökkenése esetén is.

Genotípusos rezisztencia

A mutációk halmozódását találták a gp120 burok-glikoproteinben (ez a vírus protein kötődik a CCR5-koreceptorhoz). Ezeknek a mutációknak a pozíciója a különböző izolátumokban más volt. Ezért ezeknek a mutációknak a jelentőségét a maravirok érzékenység szempontjából nem ismerjük.

In vitro keresztrezisztencia

Azok az HIV-1 klinikai izolátumok, amelyek rezisztensek voltak az NRTI-kre, az NNRTI-kre, a PI-kre és az enfuvirtidre, valamennyien érzékenyek voltak a maravirok-kezelésre sejtkultúrában. Azok a maravirok rezisztens vírusok, amelyek *in vitro* alakultak ki, a fúzió gátló enfuvirtid és PI szakvinavir-kezelésekkel szemben érzékenyek maradtak.

In vivo
Korábban már kezelt felnőtt betegek

A pivotális tanulmányokban (MOTIVATE 1 és MOTIVATE 2), a betegek 7,6%-ában változott meg a vírus tropizmusa CCR5-ről CXCR4-tropikusra, vagy kettős/ kevert tropikusra a szűrés és kezelés kezdete (kiindulás) között eltelt idő alatt (amely 4-6 hetet jelentett).

Sikertelen kezelés CXCR4-et használó vírus miatt

A betegek körülbelül 60%-ában találtak CXCR4-et használó vírust a kudarccal végződött maravirok-kezelésekben, összehasonlítva a betegek 6%-ával a placebo + OBT-kezelési ágban. Annak érdekében, hogy megvizsgálják a kezelés során jelentkező CXCR4-et használó vírus valószínű eredetét, részletes klonális analízist végeztek 20 reprezentatív egyénből izolált vírussal (16 egyént a maravirok-kezelési

ágból, 4 egyént a placebo + OBT ágból választottak), akikben CXCR4-et használó vírust találtak a sikertelenül végződött kezelés során. Ez az analízis arra utalt, hogy a CXCR4-et használó vírus inkább egy már jelenlévő CXCR4-et használó, a vizsgálat kezdetén nem detektált rezervoárból származott, mint a vizsgálat kezdetén jelenlevő CCR5-tropikus vírusoknak a mutációjából. A maravirok-kezelés kudarcát követően a kezelés kezdetén CCR5 vírussal fertőzött betegeknél a CXCR4-et használó vírus tropizmusának vizsgálata kimutatta, hogy a vírus populáció 36 beteg közül 33-nál CCR5-tropikus vírusokká alakult vissza, a követés 35. napja után.

A rendelkezésre álló adatok szerint a sikertelen kezelés során a CXCR4-et használó vírus rezisztencia típusa más antiretrovirális szerekkel szemben hasonlónak tűnik, mint amit a vizsgálat kezdetén a CCR5-tropikus vírusoknál figyeltek meg. Ezért a kezelési séma megválasztásakor azt kell feltételezni, hogy azok a vírusok, amelyek a korábban nem detektált CXCR4-et használó vírus populációt alkotják (azaz a kisebbik vírus populáció) ugyanolyan rezisztencia mintával rendelkeznek, mint a CCR5-tropikus populáció.

Sikertelen kezelés CCR5-tropikus vírus jelenléte esetén

Fenotípusos rezisztencia

Azoknál a betegeknél, akiknél CCR5-tropikus vírus volt jelen a sikertelen maravirok-kezelés során, 58 betegből 22 betegnél a maravirok-kezeléssel szembeni érzékenység csökkenését mutatták ki. A többi 36 betegnél nem volt bizonyíték arra, hogy a vírus érzékenysége a kezelésre csökkent volna, amit egy reprezentatív csoporton végzett feltáró virológiai analízis során állapítottak meg. Az utóbbi csoportnak alacsony compliance-re utaló markerei voltak (alacsony és változó gyógyszerszint és az OBT gyakran magas számított reziduális érzékenységi értéke). Azoknál a betegeknél, akiknél a csak a CCR5-tropikus vírus jelenléte esetén a kezelés sikertelen volt, a maravirok még aktívnak tekinthető, ha az MPI értéke ≥ 95% (PhenoSense Entry assay). A vírusokkal szembeni *in vivo* reziduális aktivitást 95%-nál alacsonyabb MPI-értéknél nem határozták meg.

Genotípusos rezisztencia

Viszonylag kisszámú betegnél következett be a maravirok-tartalmú kezelés kudarca fenotípusos rezisztencia miatt (azaz a gyógyszerhez kötődő CCR5 hasznosításának 95%-nál alacsonyabb maximális százalékos gátlás képessége). Ezidáig nem azonosítottak szignatúra mutáció(ka)t. Az eddig azonosított gp120 aminosav-szubsztitúciók kontextusfüggőek, és velejáróan kiszámíthatatlanok a maravirok-érzékenység szempontjából.

Korábban már kezelt gyermekkorú betegek

A 48. heti analízisben (N = 103) nem-CCR5 tropikus vírust 23-ból 5 betegnél (22%) mutattak ki virológiai kudarc esetén. Egy további betegnél a virológiai kudarc időpontjában a maravirokra csökkent érzékenységű CCR5-tropikus vírust észleltek, bár ezt nem őrizték meg a kezelés végén. A virológiai kudarcot mutató betegekre rendszerint alacsony compliance volt jellemző mind a maravirok-kezelés, mind terápiás rezsim háttérterápiás antiretrovirális elemei vonatkozásában. Összességében a maravirok-rezisztenciának az ebben, a korábbi kezelésben részesült gyermekgyógyászati populációban megfigyelt mechanizmusa hasonló volt ahhoz, mint amit a felnőtt populációban figyeltek meg.

Klinikai eredmények

CCR5-tropikus vírussal fertőzött, korábban már kezelt felnőtt betegekkel végzett vizsgálatok

A maravirok-kezelés klinikai hatásosságát (egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban) a plazma HIV RNS szintekre és a CD4+ sejtszámra két pivotális, randomizált, kettős-vak, többközpontú tanulmányban (MOTIVATE 1 és MOTIVATE 2, n = 1076) végezték olyan betegekben, akik a Monogram Trofile Assay szerint CCR5-tropikus HIV-1 fertőzésben szenvedtek.

Olyan betegeket választottak be ezekbe a vizsgálatokba, akiket korábban már legalább 3 fajta antiretrovirális gyógyszer osztályba tartozó ágenssel kezeltek (≥ 1 NRTI-k, ≥ 1 NNRTI-k, ≥ 2 PI-k, és/vagy enfurvirtid), vagy dokumentált rezisztencia alakult ki valamennyi osztály legalább egy gyógyszerével szemben. A betegeket 2:2:1 arányban randomizálták 300 mg-os (ekvivalens dózis) napi egyszeri, napi kétszeri CELSENTRI-, vagy placebo-kezelésre, amit egy optimalizált háttérkezeléssel (OBT) kombinálva adtak, mely 3-6 antiretrovirális gyógyszerből állt (kivéve az alacsony dózisú ritonavir-kezelést). Az OBT-kezelést a beteg korábbi kezelési anamnézise és a vizsgálat kezdetén mért genotípusos és fenotípusos vírus rezisztencia alapján választották ki.

5. táblázat: A betegek demográfiai és kiindulási jellemzői (MOTIVATE 1 és MOTIVATE 2 összevont vizsgálatok)

Demográfiai és kiindulási jellemzői	**Maravirok 300 mg kétszer naponta + OBT** **N = 426**	**Placebo + OBT** **N = 209**
Kor (évek) (Tartomány, évek)	46,3 21-73	45,7 29-72
Férfi nem	89,7%	88,5%
Rassz (fehér bőrű /fekete bőrű /más)	85,2% / 12% / 2,8%	85,2% / 12,4% / 2,4%
Átlag kiindulási HIV-1 RNS (log_{10} kópia/ml)	4,85	4,86
Átlag kiindulási CD4+ sejtszám (sejt/mm^3) (tartomány, sejt/mm^3)	166,8 (2,0-820,0)	171,3 (1,0-675,0)
Virális terhelés szűrési értéke ≥ 100 000 kópia/ml	179 (42,0%)	84 (40,2%)
Kiindulási CD4+ sejtszám ≤ 200 sejt/mm^3	250 (58,7%)	118 (56,5%)
Betegek száma (százaléka) GSS pontszám szerint[1]: 0 1 2 ≥ 3	 102 (23,9%) 138 (32,4%) 80 (18,8%) 104 (24,4%)	 51 (24,4%) 53 (25,4%) 41 (19,6%) 59 (28,2%)

[1]GeneSeq rezisztencia teszt alapján.

Mivel a nem kaukázusi etnikumból beválasztott betegek száma a pivotális klinikai vizsgálatokban alacsony volt, ezekről adatok csak korlátozottan állnak rendelkezésre.

A kiindulási értékhez képest mért átlagos CD4+ sejtszám növekedése azoknál a betegeknél, akiknél azért volt sikertelen a kezelés, mert a vírus tropizmusa megváltozott, kettős/ vegyes tropizmus, vagy CXCR4 fertőzés miatt, a napi kétszeri 300 mg-os maravirok + OBT csoportban nagyobb volt a növekedés (+56 sejt/mm^3), mint amit placebo + OBT-vel sikertelenül kezelt betegeknél észleltek (+13,8 sejt/mm^3) a tropizmustól függetlenül.

6. táblázat: Hatásossági végeredmények a 48. héten (MOTIVATE 1 és MOTIVATE 2 összevont vizsgálatok)

Végeredmények	Maravirok 300 mg kétszer naponta + OBT N = 426	Placebo + OBT N = 209	Különbség[1] (Konfidencia Intervallum[2])
HIV-1 RNS Változás átlaga a kiinduláshoz képest (log kópia/ml)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327; -0,783)
A betegek százaléka, akiknél a HIV-1 RNS értéke < 400 kópia/ml	56,1%	22,5%	Kockázati arány: 4,76 (3,24; 7,00)
A betegek százaléka, akiknél HIV-1 RNS értéke < 50 kópia/ml	45,5%	16,7%	Kockázati arány: 4,49 (2,96; 6,83)
CD4+ sejtszám Változás átlaga a kiinduláshoz képest (sejt/µl)	122,78	59,17	63,13 (44,28; 81,99)[2]

[1] p-értékek < 0,0001
[2] Valamennyi hatékonysági végpont esetén a konfidencia intervallum 95% volt, kivéve a HIV-1 RNS kiindulási érték változását, amelynél 97,5% volt.

A MOTIVATE vizsgálatok egy tropizmus meghatározására alkalmazott érzékenyebb mérőmódszerrel (Trofile ES) végzett retrospektív analízisében a válaszarány (<50 kópia/ml a 48. héten) olyan betegeknél, akiknél a kiindulási időpontban csak CCR5-tropikus vírust mutattak ki, a maravirok + OBT kombinációval végzett kezelésnél (n = 328) 48,2%, míg a placebo + OBT-vel kezelteknél (n = 178) 16,3% volt.

A napi kétszeri 300 mg-os maravirok + OBT-kezelés valamennyi analizált alcsoportba tartozó betegnél jobbnak bizonyult a placebo + OBT-kezelésnél (lásd a 7. táblázatot). Azok a betegek, akiknek a vizsgálat kezdetén nagyon alacsony volt CD4+ sejtszámuk (i.e. < 50 sejt/µl) kedvezőtlenebb eredményeket mutattak. Ebben az alcsoportban számos rossz prognózisra utaló marker volt jelen, így kiterjedt vírus rezisztencia és magas kiindulási vírusterhelés. Mindezek ellenére a maravirok-kezelés mellett szignifikáns előny volt kimutatható a placebo + OBT-kezeléssel szemben (lásd a 7. táblázatot).

7. táblázat: Alcsoportonként a < 50 kópia/ml értéket elérő betegek aránya a 48. héten (a MOTIVATE 1 és a MOTIVATE 2 vizsgálatok összevont analízise)

Alcsoportok	HIV-1 RNS < 50 kópia/ml	
	Maravirok 300 mg kétszer naponta + OBT N = 426	**Placebo + OBT N = 209**
A kiindulási HIV-1 RNS vizsgálata (kópia/ml):		
< 100 000	58,4%	26,0%
≥ 100 000	34,7%	9,5%
Kiindulási CD4+ (sejt/µl):		
< 50	16,5%	2,6%
50-100	36,4%	12,0%
101-200	56,7%	21,8%
201-350	57,8%	21,0%
≥ 350	72,9%	38,5%
Az aktív ARV-k száma OBT-ben[1]:		
0	32,7%	2,0%
1	44,5%	7,4%
2	58,2%	31,7%
≥ 3	62%	38,6%

[1] A GSS alapján.

Nem CCR5-tropikus vírussal fertőzött, korábban már kezelt felnőtt betegekkel végzett vizsgálatok

Az A4001029 kódjelű vizsgálat egy olyan feltáró jellegű vizsgálat volt, amelyben kettős és vegyes tropizmusú, vagy CXCR4-tropikus HIV-1 fertőzésben szenvedő betegek vettek részt, ahol a vizsgálat felépítése hasonló volt a MOTIVATE 1 és a MOTIVATE 2 vizsgálatokéhoz. A maravirok alkalmazása ezeknél a betegeknél a placebóhoz képest nem társult a HIV-1 RNS-szint szignifikáns mértékű csökkenésével, és nem észleltek a CD4+ sejtszámra gyakorolt kedvezőtlen hatást.

CCR5-tropikus vírussal fertőzött, kezelésben még nem részesült felnőtt betegekkel végzett vizsgálatok

Egy randomizált, kettős-vak klinikai vizsgálat (MERIT) a maravirokot vizsgálta az efavirenzzel szemben, mindkettőt zidovudinnal/lamivudinnal (n = 721, 1:1) történő kombinációban alkalmazva. Negyvennyolc hetes kezelést követően a maravirok nem bizonyult non-inferiornak (nem rosszabb, mint) az efavirenzhez képest a HIV-1 RNS < 50 kópia/ml végpont tekintetében (maravirok 65,3% vs efavirenz 69,3%, konfidencia intervallum alsó határa -11,9%). Több maravirokkal kezelt beteg hagyta abba a vizsgálatot a hatás elmaradása miatt (43, vs 15), és azoknál a betegeknél, ahol a hatás elmaradt, a szerzett NRTI-rezisztencia (főképp lamivudin) magasabb volt a maravirok karon. Kevesebb beteg hagyta abba a maravirokkal történő kezelést nemkívánatos események miatt (15, vs 49).

Egyidejű hepatitis B és/vagy hepatitis C vírusfertőzésben szenvedő felnőtt betegekkel végzett vizsgálatok

Az egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban alkalmazott maravirok hepaticus biztonságosságát egy randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték <50 kópia/ml HIV RNS titerű CCR5-tropikus HIV-1-gyel fertőzött betegeknél, akiknél egyidejű hepatitis C és/vagy B fertőzés is fennállt. Hetven (n = 64 Child-Pugh A stádiumba és n = 6 Child-Pugh B stádiumba tartozó) beteget a maravirok csoportba és 67 (n = 59 Child-Pugh A stádiumba és n = 8 Child-Pugh B stádiumba tartozó) beteget a placebo-csoportba randomizáltak.

Elsődleges célkitűzésként a 3. és 4. fokú kóros ALT-szint (ha az ALT kiindulási értéke nem volt magasabb a normálérték felső határánál, akkor ez utóbbi 5-szörösét meghaladó, ha az ALT nagyobb

volt a normálérték felső határánál, akkor ez utóbbi 3,5-szeresét meghaladó értékek) előfordulási gyakoriságát vizsgálták a 48. héten. Mindkét kezelési karban egy beteg esetében teljesült az elsődleges végpont a 48. hétig (a placebo kezelés 8. hetében, illetve a maravirok-kezelés 36. hetében).

CCR5-tropikus vírussal fertőzött, korábban kezelésben részesült gyermekekkel végzett vizsgálatok

Az A400103 egy nyílt elrendezésű, multicentrumos vizsgálat volt, amelyet megnövelt érzékenységű Trofile méréssel meghatározott CCR5-tropikus HIV-1 vírussal fertőzött gyermekek körében végeztek (2-éves kortól 18 éves alattiakig). A betegeknek a szűrővizsgálat során >1000 kópia/ml HIV-1 RNS-szinttel kellett rendelkezniük.

Minden beteg (n = 103) naponta kétszer részesült maravirok és OBT kezelésben. A maravirok adagok meghatározása testfelület-alapú volt és módosítása annak alapján történt, hogy a beteg kapott-e potens CYP3A-gátlókat és/vagy -induktorokat.

Sikeres tropizmus teszt eredménnyel rendelkező gyermekeknél kettős kevert/CXCR4-tropikus vírust azonosítottak a vizsgálat miták kb. 40%-ában (8/27, a 2-6 évesek 30%-ában, 31/81, a 6-12 évesek 38%-ában és 41/90, a 12-18 évesek 46%-ában), amely megerősíti a tropizmus teszt fontosságát a gyermekgyógyászati populációban is.

A populáció 52%-ban lányokból és 69%-ban fekete bőrűekből állt, akik átlegéletkora 10 év volt (tartomány: 2-17 év). A kiindulási időpontban a HIV-1 RNS kópiaszám plazmában mért átlagértéke 4,3 $\log_{10}$ kópia/ml volt (tartomány: 2,4-6,2 $\log_{10}$ kópia/ml), az átlag CD4+ sejtszám pedig 551 sejt/mm^3 (tartomány: 1-1654 sejt/mm^3), míg a CD4+ % átlagérték 21% volt (0%-42%).

A 48. héten egy “hiányzó, terápiaváltó vagy kezelést abbahagyó = kudarc” analízis alkalmazásával a maravirokkal és OBT-vel kezelt betegek 48%-a ért el <48 kópia/ml HIV-1 RNS plazmaszintet, míg a a betegek 65%-ánál <400 kópia/ml HIV-1 RNS plazmaszintet észleltek. A CD4+ sejtszám átlagértékének (százalék) emelkedése a kiindulási időponttól a 48. hétig 247 sejt/mm^3 (5%) volt.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A maravirok abszorpciója változó, többszörös csúcsokkal jellemezhető. Egyszeri 300 mg orális dózis beadása után a maravirok 2 óra alatt (0,5-4 óra között) éri el plazmakoncentrációjának csúcsát egészséges önkéntesekben. Az orálisan adott maravirok farmakokinetikája nem arányos a dózissal a teljes dózistartományban. A 100 mg-os dózis esetén a gyógyszer abszolút biohasznosulása 23%, míg a 300 mg-os dózisé várhatóan 33%. A maravirok az efflux transzporter P-glikoprotein egyik szubsztrátja.

A 300 mg tabletta és egy magas zsírtartalmú reggeli egyidejű elfogyasztása a gyógyszer C_{max}- és AUC-értékeit 33%-kal, míg 75 mg-nak megfelelő belsőleges oldat és magas zsírtartalmú reggeli egyidejű elfogyasztása a maravirok AUC értékét 73%-kal csökkentette egészséges felnőtt önkénteseknél. A tablettával végzett vizsgálatok során az étel hatását alacsonyabbnak találták magasabb dózisoknál.

A felnőttekkel (tabletta gyógyszerformával) végzett klinikai vizsgálatokban, vagy a pediátriai (tabletta és belsőleges oldat gyógyszerformát egyaránt alkalmazó) vizsgálatokban nem korlátozták a táplálkozást. Az eredmények nem utalnak számottevő hatásossági vagy biztonságossági aggályra az étkezéssel egybekötött vagy éhgyomri adagolás vonatkozásában. Ezért a maravirok tabletta és belsőleges oldat felnőttekre, serdülőkre és a 2 éves vagy annál idősebb, valamint legalább 10 kg testtömegű gyermekekre vonatkozó ajánlott dózisait éhgyomorra és táplálkozás után is be lehet venni (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

A maravirok (körülbelül 76%-ban) humán plazmaproteinekhez kötődik, ugyanakkor az albumin és az alfa-1 savas glikoprotein iránt mérsékelt affinitást mutat. A maravirok megoszlási térfogata körülbelül 194 l.

Biotranszformáció

Klinikai vizsgálatok, valamint humán máj mikroszómákkal és expresszált enzimekkel *in vitro* végzett vizsgálatok során kimutatták, hogy a maravirokot főként a citokróm P450 enzimrendszer bontja le a HIV-1-re lényegében hatástalan bomlástermékekre. Az *in vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy a CYP3A4 a maravirok lebontásáért felelős legfontosabb enzim. Az *in vitro* vizsgálatok ugyanakkor arra is utalnak, hogy a polimorf CYP2C9, CYP2D6 és CYP2C19 enzimek nem járulnak hozzá jelentős értékben a maravirok lebontásához.

Egyszeri 300 mg orális dózis beadását követően a maravirok a vérben keringő meghatározó komponens (amely a teljes radioaktivitás 42%-áért felelős). Az emberekben található legfontosabb keringő bomlástermék egy szekunder amin (a radioaktivitás körülbelül 22%-áért felelős), amely N-dealkiláció révén képződik. Ennek a poláris bomlásterméknek nincsen szignifikáns farmakológiai aktivitása. Egyéb bomlástermékek mono-oxidáció révén keletkeznek és a plazma radioaktivitásának csak kis részét képezik.

Elimináció

Egy olyan tömeg egyensúlyi/kiválasztási vizsgálatot végeztek, melynek során egyszeri 300 mg-os, C^{14}-gyel jelölt maravirok dózist alkalmaztak. 168 óra alatt a radioaktivitás körülbelül 20%-át a vizeletből, míg 76%-át a székletből nyerték vissza. A maravirok volt a vizeletben (átlagosan a dózis 8%-a) és a székletben (átlagosan a dózis 25%-a) található legfontosabb komponens. A maradék radioaktivitás bomlástermékek formájában távozott a szervezetből. Intravénás alkalmazást követően (30 mg) a maravirok félélet-ideje 13,2 óra volt, a dózis 22%-a változatlanul kiürült a vizelettel, a teljes clearence-érték 44 l/óra, a vese clearence-érték pedig 10,17 l/óra volt.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A maravirok intenzív farmakokinetikai vizsgálatát 50 korábbi kezelésben részesült, CCR5-tropikus, HIV-1 fertőzött, 2-18 éves életkorú gyermekgyógyászati betegnél végezték (testtömeg: 10,0-57,6 kg) az A4001031 klinikai vizsgálat dóziskereső szakaszában. Az adagokat étellel együtt adták be az intenzív mintavételes farmakokinetikai értékelő napokon, és úgy optimalizálták, hogy az adagolási intervallum során >100 ng/ml átlagkoncentrációt (C_{avg}) érjenek el. Egyébként a maravirok alkalmazására táplálékkal egyidejűleg vagy anélkül került sor. A maravirok kiindulási adagját a 1,73 m^2 felnőtt testfelszínről (BSA) számolták át gyermek és serdülő BSA (m^2) alapú csoportokra. Ezen felül az adagoknál figyelembe vették azt is, hogy a betegek az OBT részeként kaptak-e potens CYP3A-gátlót (38/50), potens CYP3A induktort (2/50) vagy egyéb egyidejű gyógyszeres kezelést, amelyek nem potens CYP3A-inhibitorok vagy potens CYP3A-induktorok (10/50). A ritka mintavétellel végzett farmakokinetikai vizsgálatot minden beteg esetében elvégezték, beleértve a potens CYP3A-gátlókat kapó további 47 beteget is, akik nem vettek részt a dóziskereső szakaszban. A potens CYP3A4-gátlók és/vagy induktorok hatása a maravirok farmakokinetikai paramétereire hasonló volt ahhoz, mint amit felnőtteknél figyeltek meg.

A BSA (m^2) alapú csoportokat testtömeg (kg) alapúra módosították az adagolás egyszerűsítése és az adagolási hibák csökkentése érdekében (lásd 4.2 pont). A testtömeg (kg) alapú dózisok használata a korábbi kezelésben részesült, HIV-1-fertőzésben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél olyan maravirok expozíciósszinteket eredményezett, mint amiket a korábbi kezelésben részesült és az

egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek mellett ajánlott dózisokat kapó felnőtteknél észleltek. A maravirok farmakokinetikáját 2 évesnél fiatalabb betegeknél nem állapították meg (lásd 4.2 pont).

Idősek

A 16-65 évesekkel folytatott fázis I/IIa és fázis III vizsgálatok populáció analízise alapján a kornak nincs hatása (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

Egy vizsgálat összehasonlította a maravirok egyszeri 300 mg-os dózisának a farmakokinetikáját súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc, n = 6) és végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegeknél és egészséges önkénteseknél (n = 6). A maravirok AUC_{inf}-értékének geometriai átlaga (CV%) a következő volt: egészséges önkénteseknél (normál vesefunkció) 1348,4 ng•óra/ml (61%), súlyos vesekárosodás esetén 4367,7 mg•óra/ml (52%), ESRD-ben (dialízist követő adagolás) 2677,4 ng•óra/ml (40%), és ESRD-ben (dialízist megelőző adagolás) 2805,5 ng•óra/ml (45%). A C_{max} (CV%) egészséges önkéntesekben (normál vesefunkció) 335,6 ng/ml (87%), súlyos vesekárosodás esetén 801,2 ng/ml (56%), ESRD-ben (dialízist követő adagolás) 576,7 ng/ml (51%) és ESRD-ben (dialízist megelőző adagolás) 478,5 ng/ml (38%) volt. ESRD-ben szenvedő betegeknél a dialízis hatása a gyógyszerexpozícióra minimális. Súlyos vesekárosodásban és ESRD-ben szenvedő betegeknél mért gyógyszerexpozíció a normál vesefunkciójú, egészséges önkéntesekkel, a maravirok egyszeri 300 mg-os dózisával végzett vizsgálatban mért tartományban volt. Ezért a maravirokot erős CYP3A4-inhibitor nélkül szedő, vesekárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges (lásd 4.2, 4.4 és 4.5 pont).

A vizsgálat összehasonlította továbbá a 7 napon át, naponta 2-szer 1000/100 mg szakvinavir/ritonavirral (egy erős CYP3A4-gátló) kombinációban alkalmazott, többszöri adagolású maravirok farmakokinetikáját enyhe (kreatinin-clearance > 50 és ≤ 80 ml/perc, n = 6) és közepesen súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance ≥ 30 és ≤ 50 ml/perc, n = 6) szenvedő betegeknél és egészséges önkénteseknél (n = 6). A vizsgálati alanyok 150 mg maravirokot kaptak különböző adagolási gyakorisággal (egészséges önkéntesek: 12 óránként, enyhe vesekárosodásban szenvedők: 24 óránként, közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedők: 48 óránként). A maravirok 24 órás átlagkoncentrációja ($C_{átlag}$) normál vesefunkció esetén 445,1 ng/ml, enyhe vesekárosodás esetén 338,3 ng/ml és közepesen súlyos vesekárosodás esetén 223,7 ng/ml volt. A maravirok 24-48 óra közötti átlagkoncentrációja közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél alacsony ($C_{átlag}$: 32,8 ng/ml) volt. Ezért vesekárosodásban szenvedő betegeknél a 24 óránál hosszabb adagolási gyakoriság a 24. és a 48. óra között inadekvát gyógyszerexpozíciót eredményezhet.

Dózismódosítás szükséges azoknál a vesekárosodásban szenvedő betegeknél, akik a maravirokot erős CYP3A4-gátlóval együtt szedik (lásd 4.2, 4.4 és 4.5 pont).

Májkárosodás

A maravirok elsősorban a máj által metabolizálódik és eliminálódik. Egyszeri 300 mg maravirok dózis farmakokinetikáját enyhe (Child-Pugh A osztály, n = 8) és közepes fokú (Child-Pugh B osztály, n = 8) májkárosodásban szenvedő betegeknél egészséges önkéntesekkel (n = 8) hasonlították össze. A C_{max} geometriai középértéke 11%-kal, az AUC_{last} értéke 25%-kal volt magasabb enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél az egészséges önkéntesekkel összehasonlítva. A C_{max} geometrai középértéke 32%-kal, az AUC_{last} értéke 46%-kal volt magasabb közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél mint az egészséges önkénteseknél. A rendelkezésre álló adatok korlátozott száma miatt az enyhe májkárosodás hatása alulbecsülhető a csökkent metabolikus kapacitású és magasabb vese clearence-t mutató betegeknél. Ezért az eredményeket óvatosan kell értelmezni. A maravirok farmakokinetikáját nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Rassz

Nem figyeltek meg jelentős különbséget kaukázusi, ázsiai és fekete bőrű rasszba tartozó egyéneknél. Más rasszok farmakokinetikáját nem vizsgálták.

Nem

Nem figyeltek meg jelentős különbséget a farmakokinetikában.

Farmakogenomika

A maravirok farmakokinetikája függ a CYP3A5 aktivitásától és expressziójának szintjétől, amelyet a genetikai variációk szabályozhatnak. A működőképes CYP3A5 (CYP3A5*1 allélú) enzimmel rendelkező betegeknél csökkent maravirok-expozíciót mutattak ki a hiányos CYP3A5 aktivitású (pl. CYP3A5*3, CYP3A5*6 és CYP3A5*7) betegekhez képest. A *CYP3A5* allél gyakorisága etnikumfüggő. A fehér bőrű rasszba tartozók többsége (kb. 90%) a CYP3A5 enzim szubsztrátjainak gyenge metabolizálója (olyan betegek, akik nem rendelkeznek egyetlen, működőképes *CYP3A5* allél kópiával sem), míg az afro-amerikaiak kb. 40%-a és a szubszaharai afrikaiak 70%-a erőteljesen metabolizáló (olyan betegek, akik két működőképes *CYP3A5* allél kópiával rendelkeznek).

Egy egészséges személyeken végzett I. fázisú vizsgálatban az erőteljes maravirok metabolizmussal rendelkező, CYP3A5 genotípusú fekete bőrű résztvevőknél (2 CYP3A5*1 allél; n = 12) sorrendben 37%-kal, illetve 26%-kal alacsonyabb AUC-t figyeltek meg a naponta kétszer alkalmazott 300 mg maravirok esetén, mint a gyenge maravirok metabolizmust eredményező CYP3A5 genotípussal rendelkező (CYP3A5*1 alléllal nem rendelkező) fekete bőrű (n = 11), valamint ugyanilyen fehér bőrű rasszhoz tartozó személyeknél (n = 12). Az erőteljes és gyenge CYP3A5 metabolizálók maravirok-expozíciójában mutatkozó különbség csökkent, amikor a maravirokot erős CYP3A-gátlóval együtt adták: az erőteljes CYP3A5 metabolizálóknál (n = 12) a gyenge CYP3A5 metabolizálókhoz (n = 11) képest 17%-kal alacsonyabb maravirok AUC-t figyeltek meg abban az esetben, amikor a naponta egyszer szedett 150 mg maravirokkal együtt darunavir/kobicisztát (800 mg/150 mg) kombinációt is adtak.

A 1. fázisú vizsgálat összes résztvevője elérte azt a C_{avg} koncentrációt, amely a korábban nem kezelt felnőtt betegeknél a III. fázisú vizsgálatban (MERIT) a maravirok csaknem maximális virológiai hatásosságával volt társítható (75 ng/ml). Ezért, a rasszok közötti CYP3A5 genotípus prevalencia különbségei ellenére a CYP3A5 genotípus maravirok expozícióra gyakorolt hatását nem tekintik klinikailag jelentősnek, és nem szükséges a maravirok dózisát a CYP3A5 genotípus, a rassz, illetve etnikai hovatartozás alapján módosítani.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az elsődleges farmakológiai aktivitás (CCR5-receptor affinitás) jelen volt a majmokban (100%-os receptor lekötés) és mérsékelt volt egerekben, patkányokban, nyulakban és kutyákban. A CCR5 receptor genetikai hiánya esetén embereknél és egereknél nem jelentettek szignifikáns nemkívánatos következményt.

In vitro és *in vivo* vizsgálatok azt mutatták, hogy a maravirok a terápiát meghaladó dózisban megnyújthatja a QTc-szakaszt arrhytmia nélkül is.

Patkányokban az ismételt dózistoxicitási vizsgálatok azt mutatták, hogy a toxicitás célszerve elsődlegesen a máj (megnövekedett transzaminázszint, epevezeték hyperplasia és necrosis).

A maravirok-kezelés potenciális karcinogén hatását egy 6 hónapos, transzgenikus egereken, és egy 24 hónapos, patkányokon végzett vizsgálat alapján értékelték ki. Az egerekben semelyik tumorfajta gyakoriságát sem növelte statisztikailag szignifikáns módon a maravirok. Ezen vizsgálatok során az ajánlott napi kétszeri, 300 mg maximális dózis beadása után várható humán expozíciónál 7-39-szer

magasabb szisztémás expozíciós szinteket értek el (amit a 0-24 óra között mért szabad AUC-értékek alapján határoztak meg). A maravirok alkalmazása patkányokban thyreoid adenomákat indukált, amit adaptív májfunkciós változások kísértek. Mindezt a naponta kétszer adott 300 mg-os dózis után várható humán expozíciónál 21-szer magasabb szisztémás expozíciós szint mellett figyelték meg. Ezek az eredmények alacsony humán relevanciára engednek következtetni. Ezen túlmenően a várható humán szabad expozíciónál legalább 15-ször magasabb szisztémás expozíciós szint mellett 2/60 hímnél cholangiocarcinoma (900 mg/ttkg alkalmazása esetén), 1/60 nősténynél cholangioma (500 mg/ttkg alkalmazása esetén) eseteit jelentették patkányoknál.

A maravirok sorozatos *in vitro* és *in vivo* mérések során sem mutatott mutagén, vagy genotoxikus hatást. A mérések közt szerepelt az inverz mutagenitás vizsgálata baktériumokban, a humán limfocitákon végzett kromoszóma aberrációk vizsgálata és egér csontvelő micronucleus teszt.

A maravirok nem károsította a hím vagy nőstény patkányok párzási, illetve fogamzó képességét, és 1000 mg/kg dózisig nem fejtett ki káros hatást a kezelt hím patkányok spermájára sem. Az expozíció ilyen dózis mellett a napi kétszeri 300 mg-os dózis után becsült, szabad klinikai AUC 39-szeresének felelt meg.

Az embrionális és magzati fejlődést a napi kétszeri, 300 mg-os dózis után várható, becsült szabad klinikai AUC-érték maximum 39-szeres értékei mellett patkányokban, illetve a várható, becsült szabad klinikai AUC-érték 34-szeres értékei mellett nyulakban vizsgálták. Nyulaknál az anyai toxikus dózis alkalmazása esetén 7 magzat, és a 75 mg/kg közepes dózis alkalmazása esetén 1 magzat mutatott külső anomáliákat.

A pre- és postnatális fejlődést, a napi kétszeri, 300 mg-os dózis után várható, becsült szabad klinikai AUC-értéket maximum 27-szeresen meghaladó szinteken vizsgálták patkányokban. A motoros aktivitás enyhe növekedését figyelték meg magas dózisok mellett mind elválasztott, mind felnőtt hím patkányokban, nőstényekben ilyen hatást nem figyeltek meg. Az utódok többi fejlődési paraméterét, köztük a fertilitást és a reproduktív képességet, az anya maravirok-kezelése nem befolyásolta.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Citromsav (vízmentes)
Nátrium-citrát-dihidrát
Szukralóz
Nátrium-benzoát (E211)
Eperaroma
Tisztított víz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

Az első felbontást követően: 60 nap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. Az első felbontástól számított 60 nap múlva megsemmisítendő. A belsőleges oldat megsemmisítésének időpontját fel kell írni a dobozon erre a célra kialakított helyre. A dátumot rögtön fel kell írni, amikor az első használatot megelőzően a tartály felbontásra kerül.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

230 ml, 20 mg/ml maravirokot tartalmazó oldat gyermekbiztos zárókupakkal ellátott, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartályban. A csomagolás tartalmaz egy hőre lágyuló elasztomer benyomható csatlakozó feltétet, valamint egy polipropilén (milliliteres beosztású) hengerből és polietilén dugattyúból álló 10 ml-es szájfecskendőt.

A szájfecskendőt az előírt belsőleges oldat adagjának pontos kimérése céljából tartalmazza a csomagolás.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/418/013

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. szeptember 18.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012. július 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

II. MELLÉKLET

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Tabletta
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstātte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Németország

Belsőleges oldat
Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B 1930 Zaventem
Belgium

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításárt felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:
- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz a 25 mg maravirok filmtablettákat tartalmazó tartályhoz

1. A GYÓGYSZER NEVE

CELSENTRI 25 mg filmtabletta
maravirok

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg maravirok filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szójalecitint tartalmaz: további információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

120 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP {HH-ÉÉÉÉ}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/418/011

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {szám}

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

celsentri 25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Tartály címke – 25 mg filmtabletta

1. A GYÓGYSZER NEVE

CELSENTRI 25 mg filmtabletta
maravirok

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg maravirok filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szójalecitint tartalmaz: további információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

120 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP {HH-ÉÉÉÉ}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/418/011

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {szám}

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz a 75 mg maravirok filmtablettákat tartalmazó tartályhoz

1. A GYÓGYSZER NEVE

CELSENTRI 75 mg filmtabletta
maravirok

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg maravirok filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szójalecitint tartalmaz: további információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

120 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP {HH-ÉÉÉÉ}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/418/012

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {szám}

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

celsentri 75 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Tartály címke – 75 mg filmtabletta

1. A GYÓGYSZER NEVE

CELSENTRI 75 mg filmtabletta
maravirok

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg maravirok filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szójalecitint tartalmaz: további információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

120 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP {HH-ÉÉÉÉ}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/418/012

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {szám}

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz a 150 mg maravirok filmtablettákat tartalmazó tartályhoz

1. A GYÓGYSZER NEVE

CELSENTRI 150 mg filmtabletta
maravirok

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg maravirok filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szójalecitint tartalmaz: további információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

180 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP {HH-ÉÉÉÉ}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/418/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {szám}

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

celsentri 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Tartály címke – 150 mg filmtabletta

1. A GYÓGYSZER NEVE

CELSENTRI 150 mg filmtabletta
maravirok

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg maravirok filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szójalecitint tartalmaz: további információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

180 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható: {HH-ÉÉÉÉ}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/418/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {szám}

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

celsentri 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz a 300 mg maravirok filmtablettákat tartalmazó tartályhoz

1. A GYÓGYSZER NEVE

CELSENTRI 300 mg filmtabletta
maravirok

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg maravirok filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szójalecitint tartalmaz: további információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

180 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP {HH-ÉÉÉÉ}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/418/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {szám}

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

celsentri 300 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Tartály címke – 300 mg maravirok filmtabletta

1. A GYÓGYSZER NEVE

CELSENTRI 300 mg filmtabletta
maravirok

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg maravirok filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szójalecitint tartalmaz: további információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

180 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP {HH-ÉÉÉÉ}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/418/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {szám}

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

celsentri 300 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz a 150 mg maravirok filmtablettákat tartalmazó buborékcsomagoláshoz

1. A GYÓGYSZER NEVE

CELSENTRI 150 mg filmtabletta
maravirok

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg maravirok filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szójalecitint tartalmaz: további információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta
60 filmtabletta
90 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP {HH-ÉÉÉÉ}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {szám}

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

celsentri 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz 300 mg maravirok filmtablettákat tartalmazó buborékcsomagoláshoz

1. A GYÓGYSZER NEVE

CELSENTRI 300 mg filmtabletta
maravirok

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg maravirok filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szójalecitint tartalmaz: további információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta
60 filmtabletta
90 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP {HH-ÉÉÉÉ}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {szám}

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

celsentri 300 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Átlátszó fóliába csomagolt 180 darabos (2 csomag 90 db filmtabletta) gyűjtőcsomagolás külső címkeszövege – Blue Box-szal – 150 mg filmtabletta

1. A GYÓGYSZER NEVE

Celsentri 150 mg filmtabletta
maravirok

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg maravirok filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szójalecitint tartalmaz: további információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Gyűjtőcsomagolás: 180 (2 × 90) filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP {HH-ÉÉÉÉ}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/418/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {szám}

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

celsentri 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Átlátszó fóliába csomagolt 180 darabos (2 csomag 90 filmtabletta) gyűjtőcsomagolás külső címkeszövege – Blue Box-szal – 300 mg filmtabletta

1. A GYÓGYSZER NEVE

Celsentri 300 mg filmtabletta
maravirok

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg maravirok filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szójalecitint tartalmaz: további információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Gyűjtőcsomagolás: 180 (2 × 90) filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP {HH-ÉÉÉÉ}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/418/010

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {szám}

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

celsentri 300 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

2 doboz a 150 mg maravirok filmtablettát tartalmazó buborékcsomagolások számára – Blue Box nélkül

1. A GYÓGYSZER NEVE

Celsentri 150 mg filmtabletta
maravirok

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg maravirok filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szójalecitint tartalmaz: további információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

90 filmtabletta
Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem forgalmazható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP {HH-ÉÉÉÉ}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/418/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {szám}

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

celsentri 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

2 doboz a 300 mg maravirok filmtablettát tartalmazó buborékcsomagolások számára – Blue Box nélkül

1. A GYÓGYSZER NEVE

Celsentri 300 mg filmtabletta
maravirok

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg maravirok filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szójalecitint tartalmaz: további információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

90 filmtabletta
Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem forgalmazható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP {HH-ÉÉÉÉ}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/418/010

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {szám}

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

celsentri 300 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

150 mg-os maravirok filmtabletta 10 tablettás buborékcsomagolása

1. A GYÓGYSZER NEVE

CELSENTRI 150 mg filmtabletta
maravirok

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

ViiV Healthcare (logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP {HH-ÉÉÉÉ}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {szám}

5. EGYÉB

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

300 mg-os maravirok filmtabletta 10 tablettás buborékcsomagolása

1. A GYÓGYSZER NEVE

CELSENTRI 300 mg filmtabletta
maravirok

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

ViiV Healthcare (logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP {HH-ÉÉÉÉ}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {szám}

5. EGYÉB

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz a 20 mg/ml maravirok belsőleges oldatot tartalmazó tartályhoz

1. A GYÓGYSZER NEVE

CELSENTRI 20 mg/ml belsőleges oldat
maravirok

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A belsőleges oldat 20 mg maravirokot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-benzoátot (E211) tartalmaz: további információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

A tartály tartalma:
230 ml belsőleges oldat
A csomagolás tartalmaz egy szájfecskendőt és egy csatlakozó feltétet.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP {HH/ÉÉÉÉ}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.
Az első felbontás után 60 nappal meg kell semmisíteni.
A megsemmisítés dátuma:

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/418/013

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {szám}

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

celsentri 20 mg/ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Tartály címke – 20 mg/ml maravirok belsőleges oldat

1. A GYÓGYSZER NEVE

CELSENTRI 20 mg/ml belsőleges oldat
maravirok

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A belsőleges oldat 20 mg maravirokot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-benzoátot (E211) tartalmaz: további információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

A tartály tartalma:
230 ml belsőleges oldat

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP {HH/ÉÉÉÉ}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.
Az első felbontás után 60 nappal meg kell semmisíteni.
A megsemmisítés dátuma:

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/418/013

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {szám}

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

CELSENTRI 25 mg filmtabletta
CELSENTRI 75 mg filmtabletta
CELSENTRI 150 mg filmtabletta
CELSENTRI 300 mg filmtabletta
maravirok

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a CELSENTRI és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a CELSENTRI szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a CELSENTRI-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a CELSENTRI-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a CELSENTRI és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A CELSENTRI egy maravirok nevű gyógyszert tartalmaz. A maravirok az úgynevezett *CCR5 antagonista* gyógyszerek csoportjába tartozik. A CELSENTRI blokkolja a CCR5 nevű receptorokat, amelyeket a HIV vírus arra használ, hogy bejusson az Ön vérsejtjeibe, és megfertőzze azokat.

A CELSENTRI-t a humán immunhiány vírus 1-es típusa (HIV-1) által okozott fertőzés kezelésére alkalmazzák felnőtteknél, serdülőknél és 2 éves vagy annál idősebb, legalább 10 kg testtömegű gyermekeknél.

A CELSENTRI-t a HIV-fertőzés kezelésére használt más gyógyszerekkel kombinációban kell szedni. Ezeket a gyógyszereket *HIV-ellenes* vagy *antiretrovirális gyógyszereknek* hívják.

A CELSENTRI, kombinációs kezelés részeként, csökkenti és alacsony szinten tartja az Ön szervezetében lévő vírusok mennyiségét. Ez segít az Ön szervezetének megnövelni a vérben lévő CD4-sejtek számát. A CD4-sejtek egyfajta fehérvérsejt típusok, amelyek azért fontosak, mert segítenek az Ön szervezetének a fertőzés elleni küzdelemben.

2. Tudnivalók a CELSENTRI szedése előtt

Ne szedje a CELSENTRI-t:
- ha Ön (vagy gyermeke, ha Ő a beteg) **allergiás** a maravirokra vagy a földimogyoróra vagy a szójára vagy a CELSENTRI (*6. pontban felsorolt*) egyéb összetevőjére.

➔ **Beszéljen kezelőorvosával**, ha úgy gondolja, hogy ez érvényes Önre vagy gyermekére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt elkezdené szedni vagy beadni a CELSENTRI-t.

Kezelőorvosának vért kell vennie Öntől, hogy megállapítsa, a CELSENTRI megfelelő kezelés-e az Ön (vagy gyermeke, ha Ő a beteg) számára.

Néhány CELSENTRI-t szedő betegnél súlyos allergiás reakciók vagy bőrreakciók alakultak ki (*lásd még a „Súlyos mellékhatások – azonnal forduljon orvoshoz” részben a 4. pontban*).

Mielőtt ezt a gyógyszert elkezdené szedni, feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak közül bármelyik állapot fennáll vagy a múltban előfordult Önnél (vagy gyermekénél):

- **májbetegségek**, beleértve a krónikus **hepatitisz** B vagy C fertőzést is. Csak kevés májbetegségben szenvedő beteg szedett CELSENTRI-t. A májfunkciójának szoros ellenőrzésére lehet szükség (*lásd még a „Májbetegségek” című részt a 4. pontban*).
- **alacsony vérnyomás**, beleértve a hirtelen felálláskor vagy felüléskor jelentkező szédülést, vagy ha bármilyen vérnyomáscsökkentő gyógyszert szed. Ezt a hirtelen vérnyomásesés okozza. Ha ez történik, Ön (vagy gyermeke) feküdjön le, amíg jobban nem érzi magát. Amikor felkel, a lehető leglassabban tegye.
- **tuberkulózis (TBC, gümőkór)** vagy súlyos **gombás fertőzés**. A CELSENTRI megnövelheti a fertőzések megjelenésének kockázatát Önnél.
- **vesebetegségek**. Ez **különösen fontos**, ha bizonyos egyéb gyógyszereket is szed (*lásd lejjebb az „Egyéb gyógyszerek és a CELSENTRI” részt a 2. pontban*).
- **szív és érrendszeri betegségek**. Csak kevés súlyos szív és érrendszeri betegségben szenvedő beteg szedett CELSENTRI-t.

➔ **Mondja el kezelőorvosának** a kezelés megkezdése előtt, ha úgy gondolja, hogy a fentiek bármelyike érvényes lehet Önre (vagy gyermekére).

Állapotok, melyekre figyelnie kell
Néhány betegnél, akik HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszert szednek, egyéb – akár súlyos – állapotok is kialakulhatnak. Ezek közé tartoznak:
- fertőzésre és gyulladásra utaló tünetek,
- ízületi fájdalom, -merevség és csontrendszeri problémák.

Önnek ismernie kell a fontos panaszokat és tüneteket, amelyekre figyelnie kell a CELSENTRI szedése alatt.

➔ **Olvassa el „A kombinált HIV-kezelés egyéb lehetséges mellékhatásai” részt jelen betegtájékoztató 4. pontjában.**

Mások védelme
A HIV-fertőzés fertőzött személlyel történő szexuális érintkezés, vagy fertőzött vér átvitele útján terjed (például másokkal közösen használt injekciós tű által). E gyógyszer szedése ellenére Ön (vagy gyermeke) továbbra is terjesztheti a HIV-fertőzést, habár hatásos kezelés ennek kockázatát csökkenti.

➔ Beszélje meg kezelőorvosával, hogy hogyan kerülhető el mások megfertőzése.

Időskorúak
CELSENTRI-t csak kevés 65 éves vagy ennél idősebb beteg szedett. Ha Ön ehhez a korcsoporthoz tartozik, beszélje meg kezelőorvosával, hogy szedheti-e a CELSENTRI-t.

Gyermekek
A CELSENTRI alkalmazását nem vizsgálták 2 évesnél fiatalabb vagy 10 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél. Ezért a CELSENTRI adása nem javasolt 2 évesnél fiatalabb vagy 10 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek.

Egyéb gyógyszerek és a CELSENTRI

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az Ön (vagy gyermeke) által jelenleg vagy nemrégiben **szedett**, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét arról, ha Ön (vagy gyermeke) új gyógyszert kezd el szedni a CELSENTRI szedése alatt.

Orbáncfű (*Hypericum perforatum*) tartalmú gyógyszerek valószínűleg gátolják a CELSENTRI hatását. **Nem javasolt ilyen készítményt szedni, mialatt szedi a CELSENTRI-t.**

Néhány gyógyszer CELSENTRI-vel történő egyidejű szedése megváltoztathatja a CELSENTRI mennyiségét a szervezetben. Ilyen gyógyszerek többek között:
- a **HIV** fertőzés vagy **hepatitisz C** fertőzés kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerek (pl. atazanavir, kobicisztát, darunavir, efavirenz, etravirin, fozamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, szakvinavir, boceprevir, telaprevir),
- **antibiotikumok** (klaritromicin, telitromicin, rifampicin, rifabutin),
- **gombaellenes** gyógyszerek (ketokonazol, itrakonazol, flukonazol),
- **görcsgátló** gyógyszerek (karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál).

➔ **Mondja el kezelőorvosának**, ha Ön (vagy gyermeke) ezen gyógyszerek bármelyikét szedi. Így kezelőorvosa a megfelelő dózisú CELSENTRI-t tudja majd felírni.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, ha teherbe esik vagy gyermeket szeretne:
➔ **Beszéljen kezelőorvosával** a CELSENTRI szedésének kockázatairól és előnyeiről.

A HIV-pozitív nőknek nem szabad szoptatniuk, mert a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre.

Nem ismert, hogy a CELSENTRI hatóanyagai kiválasztódhatnak-e az Ön anyatejébe. Amennyiben Ön szoptat vagy tervezi, hogy szoptasson:
➔ **Haladéktalanul beszéljen kezelőorvosával**.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A CELSENTRI-től szédülhet.
➔ **Ne vezessen gépjárművet, ne kerékpározzon és szerszámokkal vagy gépekkel se végezzen munkát**, kivéve ha biztos benne, hogy Önnél ez nem áll fenn.

A CELSENTRI szójalecitint és nátriumot tartalmaz

Ne használja ezt a gyógyszert, ha Ön allergiás a földimogyoróra vagy a szójára.

A CELSENTRI kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz milliliterenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a CELSENTRI-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje vagy adja be. Amennyiben nem biztos benne, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A kezelőorvosa tanácsot fog adni, hogy megfelelőbb-e a CELSENTRI belsőleges oldat szedése, ha Ön (vagy gyermeke) nem tudja lenyelni a tablettákat.

Mennyit kell bevenni

Felnőttek
A CELSENTRI ajánlott adagja naponta kétszer 150 mg, 300 mg vagy 600 mg, az egyidejűleg szedett egyéb gyógyszerektől függően. Mindig a kezelőorvosa által javasolt adagot szedje.

Vesebetegségben szenvedő betegek
Ha vesebetegségben szenved, kezelőorvosa megváltoztathatja az Ön gyógyszeradagját.
➔ **Beszéljen kezelőorvosával**, ha ez érvényes Önre.

Serdülők és 2 éves vagy annál idősebb, legalább 10 kg testtömegű gyermekek
Kezelőorvosa fogja meghatározni a CELSENTRI megfelelő adagját, a testtömeg és az egyidejűleg szedett egyéb gyógyszerek alapján.

CELSENTRI-t étkezéssel egyidőben vagy attól függetlenül is be lehet venni. A CELSENTRI-t mindig szájon át kell bevenni.

A CELSENTRI-t a HIV-fertőzést kezelő egyéb gyógyszerekkel kombinációban kell szedni. A többi gyógyszer szedésére vonatkozó utasítást nézze meg azok betegtájékoztatójában.

Ha az előírtnál több CELSENTRI-t vett be vagy adott be

Ha az előírt adagnál véletlenül több CELSENTRI-t vett be vagy adott be:
➔ **Azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy a legközelebbi kórházzal.**

Ha elfelejtette bevenni vagy beadni a CELSENTRI-t

Ha Ön (vagy gyermeke) elfelejtette a CELSENTRI egy adagját bevenni, vegye be vagy adja be a kihagyott adagot, amilyen hamar csak lehetséges, majd ezután folytassa a következő adaggal a szokásos időpontban.

Ha majdnem eljött a következő adag bevételének ideje, az elfelejtett adagot ne vegye be vagy adja be. Várja meg a következő adag szabályos időpontját.

Ne vegyen be vagy adjon be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha Ön vagy gyermeke idő előtt abbahagyja a CELSENTRI szedését

A CELSENTRI-t mindaddig szedje, amíg kezelőorvosa nem mondja, hogy hagyja abba.

Fontos, hogy minden nap, a megfelelő időpontban bevegye a gyógyszerét, mert ez biztosítja, hogy a HIV-fertőzés ne súlyosbodjon a szervezetében. Ezért, hacsak kezelőorvosa nem mondja Önnek (vagy gyermekének), hogy a kezelést hagyja abba, fontos, hogy a CELSENTRI szedését helyes módon, a fent leírtaknak megfelelően folytassa.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ha bármi szokatlant tapasztal a maga vagy gyermeke egészségi állapotával kapcsolatban, mondja el kezelőorvosának.

Súlyos mellékhatások – azonnal forduljon orvoshoz

Súlyos allergiás vagy bőrreakciók

Néhány CELSENTRI-t szedő betegnél súlyos és életveszélyes bőrreakciók, valamint allergiás reakciók alakultak ki. Ezek ritkák, és 1000 CELSENTRI-t szedő beteg közül legfeljebb 1-nél fordulhatnak elő.

Ha Önnél a CELSENTRI szedése alatt az alábbi tünetek bármelyike jelentkezik:
- az arc, az ajkak vagy a nyelv feldagadása,
- nehézlégzés,
- kiterjedt bőrkiütések,
- láz (magas testhőmérséklet),
- bőrhólyagok és hámló bőr, különösen a száj, az orr, a szemek és a nemi szervek környékén,

➔ **Azonnal forduljon orvoshoz**, amennyiben ezek a tünetek jelentkeznek Önnél! **Hagyja abba a CELSENTRI szedését!**

Májbetegségek

Ezek ritkák, és 1000 CELSENTRI-t szedő beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek:
- étvágycsökkenés,
- hányinger vagy hányás,
- a bőr vagy szemek sárga elszíneződése,
- bőrkiütés vagy –viszketés,
- nagyfokú fáradtságérzet,
- hasi fájdalom vagy -érzékenység,
- sötét színű vizelet,
- álmosság és zavartság,
- láz (magas testhőmérséklet).

➔ **Haladéktalanul lépjen kapcsolatba orvossal,** amennyiben ezek a tünetek jelentkeznek Önnél. **Hagyja abba a CELSENTRI szedését.**

Egyéb mellékhatások

Gyakori mellékhatások

Ezek 100 beteg **közül több mint 1-nél, de legfeljebb 10-nél** jelentkezhetnek:
- hasmenés, hányinger, hasfájás, szélgörcs (puffadás),
- étvágytalanság,
- fejfájás, alvászavarok, depresszió,
- bőrkiütés (*lásd még a „Súlyos allergiás vagy bőrreakciók” részt fent, a 4. pontban*),
- gyengeségérzés vagy erőtlenség, vérszegénység (vérvizsgálattal kimutatható),
- a májenzimek szintjének emelkedése (vérvizsgálattal kimutatható), amely májbetegségek fennállását jelezheti (*lásd még a „Májbetegségek” részt fentebb a 4. pontban*).

Nem gyakori mellékhatások

Ezek **100 beteg közül legfeljebb 1-nél** jelentkezhetnek:
- tüdőgyulladás,
- a nyelőcső (*özofágusz*) gombás fertőzése,
- görcsrohamok,
- felálláskor jelentkező szédülés, eszméletvesztés vagy bizonytalanság-érzés,
- veseelégtelenség, fehérje megjelenése a vizeletben,
- egy (vérvizsgálatokkal kimutatható) anyag (CPK) szintjének az emelkedése, amely az izmok gyulladását vagy károsodását jelzi.

Ritka mellékhatások

Ezek **1000 beteg közül legfeljebb 1-nél** jelentkezhetnek:
- mellkasi fájdalom (melyet a szív csökkent vérellátása okoz),
- az izomtömeg csökkenése,
- bizonyos típusú daganatok, mint a nyelőcső (*oesophagus*) és az epeutak daganatai,
- a vérsejtek számának csökkenése (vérvizsgálattal kimutatható).

A kombinált HIV-kezelés egyéb lehetséges mellékhatásai
A kombinált HIV-kezelésben részesülő betegeknél egyéb mellékhatások is jelentkezhetnek.

Fertőzésre és gyulladásra utaló tünetek
Az előrehaladott HIV-fertőzésben vagy AIDS-ben szenvedő betegek immunrendszere gyenge, és nagyobb valószínűséggel alakulnak ki náluk súlyos fertőzések (*opportunista fertőzések*). Amikor a kezelés megkezdődik, az immunrendszer megerősödik, és a szervezet felveheti a harcot a fertőzésekkel szemben.

Fertőzéses és gyulladásos tünetek jelenhetnek meg, amelyeket a következők valamelyike okozhat:
- régebbi, rejtett fertőzések fellángolnak, amikor a szervezet felveszi a harcot ellenük,
- az immunrendszer megtámadja a test saját, egészséges szöveteit (*autoimmun betegségek*).

Az autoimmun betegségek tünetei akár hónapokkal a HIV-fertőzés elleni gyógyszer szedésének megkezdését követően is kialakulhatnak. A tünetek közé tartozhatnak:
- izomgyengeség,
- a kezekben és a lábakban kezdődő gyengeség, amely a törzs felé terjed,
- szívdobogásérzés vagy remegés,
- hiperaktivitás (fokozott nyugtalanság és mozgáskényszer).

Ha bármilyen fertőzésre utaló tünetet vagy a fenti tünetek bármelyikét észleli:
➔ **Haladéktalanul mondja el kezelőorvosának.** Ne vegyen be egyéb gyógyszert a fertőzés kezelésére kezelőorvosa tanácsa nélkül.

Ízületi fájdalom, merevség és csontrendszeri problémák
Egyes betegeknél, akik HIV betegségükre kombinált kezelést kapnak, egy *oszteonekrózis* nevű betegség alakulhat ki. Ez a csontszövet részleges elhalását jelenti, a csontok vérellátásának romlása miatt.
Nem ismert, hogy milyen gyakori ez a betegség. Nagyobb valószínűséggel alakulhat ki Önnél ez az állapot:
- ha hosszú ideig részesül a kombinációs kezelésben,
- ha gyulladásgátló gyógyszereket, úgynevezett kortikoszteroidokat is szed,
- ha alkoholt fogyaszt,
- ha immunrendszere nagyon legyengült,
- ha túlsúlyos.

Tünetek, melyekre oda kell figyelni:
- ízületi merevség,
- fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén),
- nehezített mozgás.

Ha ezen tünetek közül bármelyiket tapasztalja:
➔ **Mondja el kezelőorvosának**.

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.
A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a CELSENTRI-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, a buborékcsomagoláson, illetve a tartály címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a CELSENTRI filmtablettát. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a CELSENTRI?

- A hatóanyag a maravirok. 25 mg, 75 mg, 150 mg vagy 300 mg maravirok filmtablettánként.

- Egyéb összetevők:

  Tablettamag: mikrokristályos cellulóz, vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát, karboximetilkeményítő-nátrium, magnézium-sztearát.

  Filmbevonat: poli(vinil-alkohol), titán-dioxid (E171), makrogol 3350, talkum, szójalecitin, indigókármin alumínium lakk (E132).

Milyen a CELSENTRI külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A CELSENTRI kék színű filmtabletta, „MVC 25”, „MVC 75”, „MVC 150” vagy „MVC 300” jelöléssel ellátva.

A CELSENTRI 25 mg és 75 mg filmtabletta 120 db tablettát tartalmazó tartályban kerül forgalomba. A CELSENTRI 150 mg és a 300 mg filmtabletta 180 db tablettát tartalmazó tartályban, vagy 30, 60, 90 db filmtablettát, illetve a gyűjtőcsomagolás 180 (2 × 90) db filmtablettát tartalmazó buborékcsomagolásban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba mindegyik országban.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Betriebsstātte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Németország.

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

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 A.E.B.E.
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

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

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

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

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

Slovenská republika
GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {HH/ÉÉÉÉ}

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

CELSENTRI 20 mg/ml belsőleges oldat
maravirok

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a CELSENTRI és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a CELSENTRI szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a CELSENTRI-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a CELSENTRI-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a CELSENTRI és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A CELSENTRI egy maravirok nevű gyógyszert tartalmaz. A maravirok az úgynevezett *CCR5 antagonista* gyógyszerek csoportjába tartozik. A CELSENTRI blokkolja a CCR5 nevű receptorokat, amelyeket a HIV vírus arra használ, hogy bejusson az Ön vérsejtjeibe, és megfertőzze azokat.

A CELSENTRI-t a humán immunhiány vírus 1-es típusa (HIV-1) által okozott fertőzés kezelésére alkalmazzák felnőtteknél, serdülőknél és 2 éves vagy annál idősebb, legalább 10 kg testtömegű gyermekeknél.

A CELSENTRI-t a HIV-fertőzés kezelésére használt más gyógyszerekkel kombinációban kell szedni. Ezeket a gyógyszereket *HIV-ellenes* vagy *antiretrovirális gyógyszereknek* hívják.

A CELSENTRI, kombinációs kezelés részeként, csökkenti és alacsony szinten tartja az Ön szervezetében lévő vírusok mennyiségét. Ez segít az Ön szervezetének megnövelni a vérben lévő CD4-sejtek számát. A CD4-sejtek egyfajta fehérvérsejt típusok, amelyek azért fontosak, mert segítenek az Ön szervezetének a fertőzés elleni küzdelemben.

2. Tudnivalók a CELSENTRI szedése előtt

Ne szedje a CELSENTRI-t:
- ha Ön (vagy gyermeke, ha Ő a beteg) **allergiás** a maravirokra vagy a CELSENTRI (*6. pontban felsorolt*) egyéb összetevőjére.

➔ **Beszéljen kezelőorvosával**, ha úgy gondolja, hogy ez érvényes Önre vagy gyermekére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt elkezdené szedni vagy beadni a CELSENTRI-t.

Kezelőorvosának vért kell vennie Öntől, hogy megállapítsa, a CELSENTRI megfelelő kezelés-e az Ön (vagy gyermeke, ha Ő a beteg) számára.

Néhány CELSENTRI-t szedő betegnél súlyos allergiás reakciók vagy bőrreakciók alakultak ki (*lásd még a „Súlyos mellékhatások – azonnal forduljon orvoshoz” részben a 4. pontban*).

Mielőtt ezt a gyógyszert elkezdené szedni, feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak közül bármelyik állapot fennáll vagy a múltban előfordult Önnél (vagy gyermekénél):

- **májbetegségek**, beleértve a krónikus **hepatitisz** B vagy C fertőzést is. Csak kevés májbetegségben szenvedő beteg szedett CELSENTRI-t. A májfunkciójának szoros ellenőrzésére lehet szükség (*lásd még a „Májbetegségek” című részt a 4. pontban*).
- **alacsony vérnyomás**, beleértve a hirtelen felálláskor vagy felüléskor jelentkező szédülést, vagy ha bármilyen vérnyomáscsökkentő gyógyszert szed. Ezt a hirtelen vérnyomásesés okozza. Ha ez történik, Ön (vagy gyermeke) feküdjön le, amíg jobban nem érzi magát. Amikor felkel, a lehető leglassabban tegye.
- **tuberkulózis (TBC, gümőkór)** vagy súlyos **gombás fertőzés**. A CELSENTRI megnövelheti fertőzések megjelenésének kockázatát Önnél.
- **vesebetegségek.** Ez különösen fontos, ha bizonyos egyéb gyógyszereket is szed (*lásd lejjebb az „Egyéb gyógyszerek és a CELSENTRI” részt a 2. pontban*).
- **szív és érrendszeri betegségek**. Csak kevés súlyos szív és érrendszeri betegségben szenvedő beteg szedett CELSENTRI-t.

➔ **Közölje kezelőorvosával** a kezelés megkezdése előtt, ha úgy gondolja, hogy a fentiek bármelyike érvényes lehet Önre (vagy gyermekére).

Állapotok, melyekre figyelnie kell
Néhány betegnél, akik HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszert szednek, egyéb – akár súlyos – állapotok is kialakulhatnak. Ezek közé tartoznak:
- fertőzésre és gyulladásra utaló tünetek,
- ízületi fájdalom, -merevség és csontrendszeri problémák.

Önnek ismernie kell a fontos panaszokat és tüneteket, amelyekre figyelnie kell a CELSENTRI szedése alatt.

➔ **Olvassa el „A kombinált HIV-kezelés egyéb lehetséges mellékhatásai” részt jelen betegtájékoztató 4. pontjában.**

Mások védelme
A HIV-fertőzés fertőzött személlyel történő szexuális érintkezés, vagy fertőzött vér átvitele útján terjed (például másokkal közösen használt injekciós tű által). E gyógyszer szedése ellenére Ön (vagy gyermeke) továbbra is terjesztheti a HIV-fertőzést, habár hatásos kezelés ennek kockázatát csökkenti.

➔ Beszélje meg kezelőorvosával, hogy hogyan kerülhető el mások megfertőzése.

Időskorúak
A CELSENTRI-t csak kevés 65 éves vagy ennél idősebb beteg szedett. Ha Ön ehhez a korcsoporthoz tartozik, beszélje meg kezelőorvosával, hogy szedheti-e a CELSENTRI-t.

Gyermekek
A CELSENTRI alkalmazását nem vizsgálták 2 évesnél fiatalabb vagy 10 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél. Ezért a CELSENTRI adása nem javasolt 2 évesnél fiatalabb vagy 10 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek.

Egyéb gyógyszerek és a CELSENTRI

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az Ön (vagy gyermeke) által jelenleg vagy nemrégiben **szedett**, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét arról, ha Ön (vagy gyermeke) új gyógyszert kezd el szedni a CELSENTRI szedése alatt.

Orbáncfű (*Hypericum perforatum*) tartalmú gyógyszerek valószínűleg gátolják a CELSENTRI hatását. **Nem javasolt ilyen készítményt szedni, mialatt szedi a CELSENTRI-t.**

Néhány gyógyszer CELSENTRI-vel történő egyidejű szedése megváltoztathatja a CELSENTRI mennyiségét a szervezetben. Ilyen gyógyszerek többek között:
- a **HIV** fertőzés vagy **hepatitisz C** fertőzés kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerek (pl. atazanavir, kobicisztát, darunavir, efavirenz, etravirin, fozamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, szakvinavir, boceprevir, telaprevir),
- **antibiotikumok** (klaritromicin, telitromicin, rifampicin, rifabutin),
- **gombaellenes** gyógyszerek (ketokonazol, itrakonazol, flukonazol),
- **görcsgátló** gyógyszerek (karbamazepin, fenitoin, feonbarbitál).

➔ **Közölje kezelőorvosával**, ha Ön (vagy gyermeke) ezen gyógyszerek bármelyikét szedi. Így kezelőorvosa az Ön számára megfelelő dózisú CELSENTRI-t tud majd felírni.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, ha teherbe esik vagy gyermeket szeretne:
➔ **Beszéljen kezelőorvosával** a CELSENTRI szedésének kockázatairól és előnyeiről.

A HIV-pozitív nőknek nem szabad szoptatniuk, mert a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre.

Nem ismert, hogy a CELSENTRI hatóanyagai kiválasztódhatnak-e az anyatejbe. Amennyiben Ön szoptat vagy tervezi, hogy szoptasson:
➔ Haladéktalanul **beszéljen kezelőorvosával.**

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A CELSENTRI-től szédülhet.
➔ **Ne vezessen gépjárművet, ne kerékpározzon és szerszámokkal vagy gépekkel se végezzen munkát**, kivéve ha biztos benne, hogy Önnél ez nem áll fenn.

A CELSENTRI nátrium-benzoátot és nátriumot tartalmaz

A CELSENTRI 1 mg nátrium-benzoátot (E211) tartalmaz milliliterenként.

A CELSENTRI kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz milliliterenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a CELSENTRI-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje vagy adja be. Amennyiben nem biztos ebben, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A kezelőorvosa tanácsot fog adni, hogy megfelelőbb-e a CELSENTRI belsőleges oldat szedése, ha Ön (vagy gyermeke) nem tudja lenyelni a tablettákat.

Mennyit kell bevenni

Felnőttek
A CELSENTRI ajánlott adagja **naponta kétszer 150 mg (7,5 ml), 300 mg (15 ml) vagy 600 mg (30 ml)**, az egyidejűleg szedett egyéb gyógyszerektől függően. Mindig a kezelőorvosa által javasolt adagot szedje.

Vesebetegségben szenvedő betegek
Ha vesebetegségben szenved, kezelőorvosa megváltoztathatja az Ön gyógyszeradagját.
➔ **Beszéljen kezelőorvosával**, ha ez érvényes Önre.

Serdülők és 2 éves vagy annál idősebb, legalább 10 kg testtömegű gyermekek
Kezelőorvosa fogja meghatározni a CELSENTRI megfelelő adagját, a testtömeg és az egyidejűleg szedett egyéb gyógyszerek alapján.

Lásd a jelen fejezet végén az ábrát és az útmutatót, hogy hogyan kell kimérni és bevenni (vagy beadni) a gyógyszeradagot.

CELSENTRI-t étkezéssel egyidőben vagy attól függetlenül is be lehet venni. A CELSENTRI-t mindig szájon át kell bevenni.

A CELSENTRI-t a HIV-fertőzést kezelő egyéb gyógyszerekkel kombinációban kell szedni. A többi gyógyszer szedésére vonatkozó utasítást nézze meg azok betegtájékoztatójában.

Ha az előírtnál több CELSENTRI-t vett be vagy adott be

Ha az előírt adagnál véletlenül több CELSENTRI-t vett be vagy adott be:
➔ **Azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy a legközelebbi kórházzal.**

Ha elfelejtette bevenni vagy beadni a CELSENTRI-t

Ha Ön (vagy gyermeke) elfelejtette a CELSENTRI egy adagját bevenni, vegye be vagy adja be a kihagyott adagot, amilyen hamar csak lehetséges, majd ezután folytassa a következő adaggal a szokásos időpontban.

Ha majdnem eljött a következő adag bevételének ideje, az elfelejtett adagot ne vegye be vagy adja be. Várja meg a következő adag szabályos időpontját.

Ne vegyen be vagy adjon be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

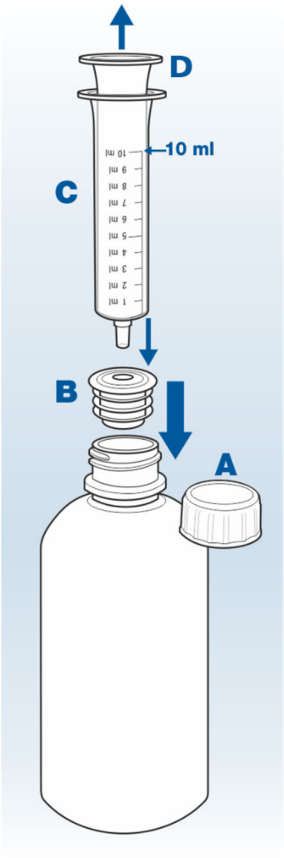
Ha Ön vagy gyermeke idő előtt abbahagyja a CELSENTRI szedését

A CELSENTRI-t mindaddig szedje, amíg kezelőorvosa nem mondja, hogy hagyja abba.

Fontos, hogy minden nap, a megfelelő időpontban bevegye a gyógyszerét, mert ez biztosítja, hogy a HIV-fertőzés ne súlyosbodjon a szervezetében. Ezért, hacsak kezelőorvosa nem mondja Önnek (vagy gyermekének), hogy a kezelést hagyja abba, fontos, hogy a CELSENTRI szedését helyes módon, a fent leírtaknak megfelelően folytassa.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Hogyan kell kimérni az adagot, és bevenni a gyógyszert



A gyógyszer pontos adagolásához használja a dobozban található szájfecskendőt.

1. **Vegye le a tartályról a kupakot (A).** Helyezze biztonságba.
2. Erősen fogja meg a tartályt. **Nyomja a műanyag csatlakozó feltétet (B) a tartály nyakába,** ameddig teljesen belenyomódik.
3. **A szájfecskendőt (C)** erős mozdulattal **illessze** a csatlakozó feltétbe.
4. Fordítsa a tartályt nyílásával lefelé.
5. **Húzza kifelé a szájfecskendő dugattyúját (D)**, amíg a szájfecskendőbe bejut a teljes adag első része.
6. Fordítsa vissza álló helyzetbe a tartályt. **Vegye ki a szájfecskendőt** a csatlakozó feltétből.
7. **Tegye a szájfecskendőt a szájába (vagy a gyermeke szájába)** úgy, hogy a szájfecskendő hegyét a szájüreg oldalfala felé irányítja. **Lassan nyomja meg a szájfecskendő dugattyúját**, időt hagyva a nyelésre. **Ne** nyomja túl erősen, és ne fecskendezze a folyadékot a torok mélyére, mert ez fulladást okozhat.
8. **Ismételje meg a 3.-7. lépést** azonos módon, amíg be nem vette a teljes adagot. Például, ha az Ön adagja 15 ml, másfél teljes szájfecskendőnyi gyógyszert kell bevennie.
9. **Vegye le, és mossa meg** alaposan a szájfecskendőt tiszta vízzel, miután végzett a beadással. Szárítsa meg teljesen, mielőtt újra használná.
10. **Szorosan zárja le a tartályt** a kupakkal, helyén hagyva a csatlakozó feltétet.

A tartály felnyitásától számított 60 nap után az esetlegesen nem felhasznált belsőleges oldatot meg kell semmisíteni.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ha bármi szokatlant tapasztal a maga vagy gyermeke egészségi állapotával kapcsolatban, mondja el kezelőorvosának.

Súlyos mellékhatások – azonnal forduljon orvoshoz

Súlyos allergiás vagy bőrreakciók

Néhány CELSENTRI-t szedő betegnél súlyos és életveszélyes bőrreakciók, valamint allergiás reakciók alakultak ki. Ezek ritkák, és 1000 CELSENTRI-t szedő beteg közül legfeljebb 1-nél fordulhatnak elő.

Ha Önnél a CELSENTRI szedése alatt az alábbi tünetek bármelyike jelentkezik:
- az arc, az ajkak vagy a nyelv feldagadása,
- nehézlégzés,
- kiterjedt bőrkiütések,
- láz (magas testhőmérséklet),
- bőrhólyagok és hámló bőr, különösen a száj, az orr, a szemek és a nemi szervek környékén,

➔ **Azonnal forduljon orvoshoz**, amennyiben ezek a tünetek jelentkeznek Önnél! **Hagyja abba a CELSENTRI szedését!**

Májbetegségek

Ezek ritkák, és 1000 CELSENTRI-t szedő beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek:
- étvágycsökkenés,
- hányinger vagy hányás,
- a bőr vagy szemek sárga elszíneződése,
- bőrkiütés vagy –viszketés,
- nagyfokú fáradtságérzet,
- hasi fájdalom vagy -érzékenység,
- sötét színű vizelet,
- álmosság és zavartság,
- láz (magas testhőmérséklet).

➔ **Haladéktalanul lépjen kapcsolatba orvossal,** amennyiben ezek a tünetek jelentkeznek Önnél. **Hagyja abba a CELSENTRI szedését.**

Egyéb mellékhatások

Gyakori mellékhatások

Ezek 100 beteg **közül több mint 1-nél, de legfeljebb 10-nél** jelentkezhetnek:
- hasmenés, hányinger, hasfájás, szélgörcs (puffadás),
- étvágytalanság,
- fejfájás, alvászavarok, depresszió,
- bőrkiütés (*lásd még a „Súlyos allergiás vagy bőrreakciók” részt fent, a 4. pontban*)
- gyengeségérzés vagy erőtlenség, vérszegénység (vérvizsgálattal kimutatható),
- a májenzimek szintjének emelkedése (vérvizsgálattal kimutatható), amely májbetegségek fennállását jelezheti (*lásd még a „Májbetegségek” részt fentebb a 4. pontban*).

Nem gyakori mellékhatások

Ezek **100 beteg közül legfeljebb 1-nél** jelentkezhetnek:
- tüdőgyulladás,

- a nyelőcső (*özofágusz*) gombás fertőzése,
- görcsrohamok,
- felálláskor jelentkező szédülés, eszméletvesztés vagy bizonytalanság-érzés,
- veseelégtelenség, fehérje megjelenése a vizeletben,
- egy (vérvizsgálatokkal kimutatható) anyag (CPK) szintjének az emelkedése, amely az izmok gyulladását vagy károsodását jelzi.

Ritka mellékhatások
Ezek **1000 beteg közül legfeljebb 1-nél** jelentkezhetnek:
- mellkasi fájdalom (melyet a szív csökkent vérellátása okoz),
- az izomtömeg csökkenése,
- bizonyos típusú daganatok, mint a nyelőcső (*oesophagus*) és az epeutak daganatai,
- vérsejtek számának csökkenése (vérvizsgálattal kimutatható).

A kombinált HIV-kezelés egyéb lehetséges mellékhatásai
A kombinált HIV-kezelésben részesülő betegeknél egyéb mellékhatások is jelentkezhetnek.

Fertőzésre és gyulladásra utaló tünetek
Az előrehaladott HIV-fertőzésben vagy AIDS-ben szenvedő betegek immunrendszere gyenge, és nagyobb valószínűséggel alakulnak ki náluk súlyos fertőzések (*opportunista fertőzések*). Amikor a kezelés megkezdődik, az immunrendszer megerősödik, és a szervezet felveheti a harcot a fertőzésekkel szemben.

Fertőzéses és gyulladásos tünetek jelenhetnek meg, amelyeket a következők valamelyike okozhat:
- régebbi, rejtett fertőzések fellángolnak, amikor a szervezet felveszi a harcot ellenük,
- az immunrendszer megtámadja a test saját, egészséges szöveteit (*autoimmun betegségek*).

Az autoimmun betegségek tünetei több hónappal azután is kialakulhatnak, hogy elkezdi szedni a HIV fertőzés elleni gyógyszert. A tünetek közé tartozhatnak:
- izomgyengeség,
- a kezekben és a lábakban kezdődő gyengeség, amely a törzs felé terjed,
- szívdobogásérzés vagy remegés,
- hiperaktivitás (fokozott nyugtalanság és mozgáskényszer).

Ha bármilyen fertőzésre utaló tünetet vagy a fenti tünetek bármelyikét észleli:
➔ **Haladéktalanul mondja el kezelőorvosának.** Ne vegyen be egyéb gyógyszert a fertőzés kezelésére kezelőorvosa tanácsa nélkül.

Ízületi fájdalom, merevség és csontrendszeri problémák
Egyes betegeknél, akik HIV betegségükre kombinált kezelést kapnak, egy *oszteonekrózis* nevű betegség alakulhat ki. Ez a csontszövet részleges elhalását jelenti, a csontok vérellátásának romlása miatt.
Nem ismert, hogy milyen gyakori ez a betegség. Nagyobb valószínűséggel alakulhat ki Önnél ez az állapot:
- ha hosszú ideig részesül a kombinációs kezelésben,
- ha gyulladásgátló gyógyszereket, úgynevezett kortikoszteroidokat is szed,
- ha alkoholt fogyaszt,
- ha immunrendszere nagyon legyengült,
- ha túlsúlyos.

Tünetek, melyekre oda kell figyelni:
- ízületi merevség,
- fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén),
- nehezített mozgás.

Ha ezen tünetek közül bármelyiket tapasztalja:
➔ Mondja el kezelőorvosának.

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.
A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a CELSENTRI-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a CELSENTRI-t. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A belsőleges oldat legfeljebb 30°C-on tárolandó.
Az első felbontástól számított 60 nap múlva megsemmisítendő. A belsőleges oldat megsemmisítésének időpontját fel kell írni a dobozon erre a célra kialakított helyre. A dátumot rögtön fel kell írni, amikor az első használatot megelőzően a tartály felbontásra kerül.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a CELSENTRI?

- A hatóanyag 20 mg maravirok milliliterenként.

- Egyéb összetevők: citromsav (vízmentes), nátrium-citrát-dihidrát, szukralóz, nátrium-benzoát (E211), eperaroma (501440T), tisztított víz.

Milyen a CELSENTRI külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A CELSENTRI belsőleges oldat gyermekbiztos zárókupakkal ellátott nagy sűrűségű polietilén tartályban kerül forgalomba. Színtelen, eperízesítésű oldat. A tartály 230 ml maravirok (20 mg/ml) oldatot tartalmaz. A csomagolás tartalmaz egy szájfecskendőt és egy csatlakozó feltétet, amelyet használat előtt a tartályra kell rögzíteni.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

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

България
ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

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

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

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

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

Ελλάδα
GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

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

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

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

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

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

Magyarország
GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta
GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

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

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {HH/ÉÉÉÉ}

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.