

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CELSENTRI 25 mg plėvele dengtos tabletės
CELSENTRI 75 mg plėvele dengtos tabletės
CELSENTRI 150 mg plėvele dengtos tabletės
CELSENTRI 300 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

CELSENTRI 25 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 25 mg maraviroko.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: kiekvienoje 25 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 0,14 mg sojų lecitino.

CELSENTRI 75 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg maraviroko.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: kiekvienoje 75 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 0,42 mg sojų lecitino.

CELSENTRI 150 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg maraviroko.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: kiekvienoje 150 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 0,84 mg sojų lecitino.

CELSENTRI 300 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg maraviroko.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: kiekvienoje 300 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 1,68 mg sojų lecitino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

CELSENTRI 25 mg plėvele dengtos tabletės

Mėlynos, abipus išgaubtos, ovalo formos, maždaug 4,6 mm x 8,0 mm dydžio plėvele dengtos tabletės, su užrašu „MVC 25“.

CELSENTRI 75 mg plėvele dengtos tabletės

Mėlynos, abipus išgaubtos, ovalo formos, maždaug 6,74 mm x 12,2 mm dydžio plėvele dengtos tabletės, su užrašu „MVC 75“.

CELSENTRI 150 mg plėvele dengtos tabletės

Mėlynos, abipus išgaubtos, ovalo formos, maždaug 8,56 mm x 15,5 mm dydžio plėvele dengtos tabletės, su užrašu „MVC 150“.

CELSENTRI 300 mg plėvele dengtos tabletės

Mėlynos, abipus išgaubtos, ovalo formos, maždaug 10,5 mm x 19,0 mm dydžio plėvele dengtos tabletės, su užrašu „MVC 300“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Jau gydytų suaugusiųjų, paauglių ir 2 metų bei vyresnių vaikų, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 10 kg, užsikrėtusių tik CCR5 tropiniu ŽIV-1, gydymas CELSENTRI kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniaisiais preparatais (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Dozavimas

Prieš pradėdant vartoti CELSENTRI, atitinkamais patvirtintais metodais ištyrus naujai paimtus kraujo mėginius, turi būti nustatyta, kad pacientas užsikrėtęs tik CCR5 tropiniu ŽIV-1 (t. y. nenustatoma CXCR4 arba dvejojo tropizmo [mišrių] virusų). Klinikinių CELSENTRI tyrimų metu buvo naudojamas *Monogram Trofile* tyrimas (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Įvertinus gydymo istoriją ir saugomus mėginius, virusų tropizmo tiksliai numatyti negalima.

Duomenų apie pakartotinį CELSENTRI vartojimą pacientams, kuriems šiuo metu nustatomas tik CCR5 tropinis ŽIV-1, bet anksčiau CXCR4 ar dvejojo tropizmo (mišrių) virusų infekcijos gydymas CELSENTRI (ar kitais CCR5 antagonistais) buvo neveiksmingas, šiuo metu nėra. Duomenų apie skirtingų grupių antiretrovirusinių vaistinių preparatų pakeitimą CELSENTRI pacientams, kurių virusologinis atsakas nuslopintas, duomenų nėra. Reikia numatyti kitas gydymo galimybes.

Suaugusieji

Rekomenduojama CELSENTRI dozė – 150 mg (vartojant kartu su stipraus poveikio CYP3A inhibitoriumi kartu su stipraus poveikio CYP3A sužadinančiu vaistiniu preparatu arba be stipraus poveikio CYP3A sužadinančio vaistinio preparato), 300 mg (vartojant be stipraus poveikio CYP3A inhibitorių ar sužadinančių vaistinių preparatų) arba 600 mg (vartojant kartu su stipraus poveikio CYP3A sužadinančiu vaistiniu preparatu be stipraus poveikio CYP3A inhibitoriaus) du kartus per parą, atsižvelgiant į sąveiką su kartu vartojamais kitais antiretrovirusiniais ar kitokiais vaistiniaisiais preparatais (žr. 4.5 skyrių).

Vaikai nuo 2 metų, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 10 kg

Rekomenduojama CELSENTRI dozė turi būti skiriama, atsižvelgiant į kūno masę (kg) ir negali būti didesnė už suaugusiesiems rekomenduojamą dozę. Jeigu vaikas negali patikimai nuryti CELSENTRI tablečių, reikia skirti geriamąjį tirpalą (20 mg viename mililitre) (žr. CELSENTRI geriamojo tirpalo preparato charakteristikų santrauką).

Rekomenduojama CELSENTRI dozė skiriasi priklausomai nuo sąveikos su kartu vartojamais antiretrovirusiniais ir kitais vaistiniaisiais preparatais. Atitinkamą dozavimą suaugusiesiems žr. 4.5 skyriuje.

Dauguma vaistinių preparatų dėl sąveikos daro didelę įtaką maraviroko ekspozicijai. Prieš nustatant CELSENTRI dozę pagal kūno masę, reikia atidžiai nustatyti atitinkamą suaugusiųjų dozę pagal 2 lentelę 4.5 skyriuje. Tada pagal toliau esančią 1 lentelę galima nustatyti atitinkamą dozę vaikų populiacijos pacientams. Jeigu vis dar lieka abejonų, reikia kreiptis konsultacijos į vaistininką.

1 lentelė. Rekomenduojamas dozavimo planas 2 metų ir vyresniems vaikams, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 10 kg

Dozavimas suaugusiesiems*	Kartu vartojami vaistiniai preparatai	CELSENTRI dozė vaikams, atsižvelgiant į kūno masę			
		Nuo 10 iki mažiau kaip 20 kg	Nuo 20 iki mažiau kaip 30 kg	Nuo 30 iki mažiau kaip 40 kg	Ne mažiau kaip 40 kg
150 mg du kartus per parą	CELSENTRI su vaistiniais preparatais, kurie yra stipraus poveikio CYP3A inhibitoriai (su CYP3A sužadinančiu vaistiniu preparatu ar be CYP3A sužadinančio vaistinio preparato)	50 mg du kartus per parą	75 mg du kartus per parą	100 mg du kartus per parą	150 mg du kartus per parą
300 mg du kartus per parą	CELSENTRI su vaistiniais preparatais, kurie nėra stipraus poveikio CYP3A inhibitoriai ar stipraus poveikio CYP3A sužadinantys vaistiniai preparatai	Trūksta duomenų, kurie pagrįstų tokių dozių vartojimą.		300 mg du kartus per parą	300 mg du kartus per parą
600 mg du kartus per parą	CELSENTRI su vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A sužadinantys vaistiniai preparatai (be stipraus poveikio CYP3A inhibitoriaus)	Trūksta duomenų, kurie pagrįstų tokių dozių vartojimą, ir todėl CELSENTRI nerekomenduojama vartoti vaikams, kurie kartu vartoja sąveikaujančių vaistinių preparatų, kuriuos vartojantiems suaugusiesiems reikėtų vartoti 600 mg dozę du kartus per parą.			

* Remiantis vaistinių preparatų tarpusavio sąveika (žr. 4.5 skyrių).

Ypatingosios populiacijos

Senyvi pacientai

Vyresnių kaip 65 metų pacientų gydymo patirtis yra ribota (žr. 5.2 skyrių), todėl šios grupės pacientus gydyti CELSENTRI reikia atsargiai.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Suaugusiems pacientams, kurių kreatinino klirensas yra < 80 ml/min., jau vartojantiems stipraus poveikio CYP3A4 inhibitorius, maraviroko dozės intervalą reikia koreguoti iki 150 mg vieną kartą per parą (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Vaistinių preparatų ar gydymo planų, kuriems būdingas toks stiprus CYP3A4 slopinimas, pavyzdžiai yra:

- ritonaviru sustiprinti proteazės inhibitoriai (išskyrus tipranavirą ir ritonavirą);
- kobicistatas;
- itrakonazolas, vorikonazolas, klaritromicinas ir telitromicinas;
- telapreviras ir bocepreviras.

CELSENTRI reikia vartoti atsargiai suaugusiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($KL_{\text{kreatinino}} < 30$ ml/min.), vartojantiems stipraus poveikio CYP3A4 inhibitorius (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Nėra duomenų, kuriais remiantis būtų galima rekomenduoti specifinę dozę vaikų populiacijos pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, todėl šios populiacijos pacientams CELSENTRI vartoti reikia atsargiai.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Duomenų apie suaugusius pacientus, kurie serga kepenų funkcijos sutrikimu, yra mažai ir nėra duomenų, kuriais remiantis būtų galima rekomenduoti specifinę dozę vaikų populiacijos pacientams. Todėl pacientams, kuriems pasireiškia kepenų funkcijos sutrikimas, CELSENTRI vartoti reikia atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacijos pacientai (jaunesni kaip 2 metų kūdikiai arba vaikai, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 10 kg)

CELSENTRI saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 metų kūdikiams ar vaikams, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 10 kg, neištirti (žr. 5.2 skyrių). Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

CELSENTRI galima gerti valgant arba be maisto.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, žemės riešutams, sojai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrieji

Nors įrodytas antiretrovirusinio gydymo virusų slopinimo veiksmingumas reikšmingai sumažinant kitų asmenų užkrėtimo virusais lytiniu keliu riziką, liekamosios rizikos paneigti negalima. Kad būtų išvengta kitų asmenų užkrėtimo virusais, reikia laikytis atsargumo priemonių pagal nacionalines rekomendacijas.

Kepenu liga

Specialių maraviroko saugumo ir veiksmingumo tyrimų su ligoniais, sergančiais svarbiomis gretutinėmis kepenų ligomis, neatlikta.

Užregistruota toksinio poveikio kepenims ir kepenų pažeidimo su alergijos požymiais, kuriuos sukėlė maravirokas, atvejų. Be to, tyrimų, kuriuose dalyvavo gydyti ŽIV užsikrėtę ligoniai, metu vartojant maraviroką, nustatytas kepenų nepageidaujamų reakcijų padažnėjimas, visgi 3 ar 4 laipsnio kepenų funkcijos tyrimų rodmenų sutrikimų iš viso nepadaugėjo (žr. 4.8 skyrių). Anksčiau negydytiems pacientams kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai pasireiškė nedažnai ir tiriamųjų grupėse dažnis buvo panašus (žr. 4.8 skyrių). Ligonius, kurie prieš pradedant gydymą sirgo kepenų funkcijos sutrikimu, įskaitant lėtinį aktyvų hepatitą, taikant sudėtinę antiretrovirusinę terapiją, kepenų funkcijos tyrimų rodmenų sutrikimai gali padažnėti, taigi tokius ligonius reikia stebėti įprasta tvarka.

Jeigu ligoniui atsiranda ūminio hepatito požymių ar simptomų, ypač, jeigu įtariamas su vaistinio preparato vartojimu susijęs jautrumo padidėjimas arba padaugėja kepenų transaminazių ir kartu atsiranda išbėrimas ar kitų galimo sisteminio jautrumo padidėjimo simptomų (pvz., niežtintysis išbėrimas, eozinofilija ar IgE padaugėjimas), labai atidžiai apsvarsčius, maraviroko vartojimą reikia nutraukti.

Duomenys apie pacientus, kurie kartu yra užsikrėtę B ir (arba) C hepatito virusų infekcija, yra riboti (žr. 5.1 skyrių). Tokius pacientus gydyti reikia atsargiai. Tais atvejais, jeigu kartu vartojama antivirusinių preparatų nuo B ir (arba) C hepatito, žr. atitinkamų vaistinių preparatų charakteristikų santraukas.

Ligonių, kurių kepenų funkcija susilpnėjusi, gydymo patirtis ribota, taigi maraviroką šios grupės pacientams reikia vartoti atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Sunkios odos ir padidėjusio jautrumo reakcijos

Buvo pranešta apie pacientams, vartojantiems maraviroką, pasireiškusias padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant sunkius ir gyvybei pavojų galinčius kelti reiškinius, daugeliu atvejų kartu vartojant kitus vaistinius preparatus, susijusius su šiomis reakcijomis. Tokios reakcijos buvo bėrimas, karščiavimas ir kartais organų funkcijos sutrikimas bei kepenų nepakankamumas. Jeigu atsiranda sunkių odos ar padidėjusio jautrumo reakcijų požymių ir simptomų, reikia nedelsiant nutraukti maraviroko ir kitų įtariamų vaistinių preparatų vartojimą. Reikia stebėti klinikinę būklę ir svarbius biocheminių tyrimų rodmenis bei pradėti atitinkamą simptominių gydymą.

Saugumas širdies ir kraujagyslių sistemai

Duomenys apie maraviroko vartojimą pacientams, sergantiems sunkia širdies ir kraujagyslių liga, riboti, taigi tokius pacientus gydyti maraviroku reikia labai atsargiai. Pagrindžiamųjų tyrimų, kuriuose dalyvavo anksčiau gydyti pacientai, duomenimis, išeminės širdies ligos reiškiniai dažniau nustatyta pacientams, gydytiems maraviroku nei placebo (11 iš 609 pacientų metų, palyginti su 0 iš 111 pacientų metų). Negydytiems pacientams tokie reiškiniai maraviroko ir kontrolinio vaistinio preparato (efavireno) grupėje pasireiškė panašiu dažniu.

Ortostatinė hipotenzija

Sveikiems savanoriams, tyrimų metu vartojusiems didesnes nei rekomenduojamas maraviroko dozes, ortostatinės hipotenzijos simptomų atsirado dažniau nei vartojusiems placebo. Reikia būti atsargiems, skiriant vartoti maraviroko pacientams, kartu vartojantiems vaistinių preparatų, kurie gali mažinti kraujospūdį. Be to, maraviroko reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems pasireiškia sunkus inkstų funkcijos nepakankamumas, kurie turi ortostatinės hipotenzijos atsiradimo rizikos veiksnių arba anksčiau buvo patyrę ortostatinę hipotenziją. Pacientams, kurie serga gretutine širdies ir kraujagyslių

liga, gali būti didesnė kardiovaskulinių nepageidaujamų reakcijų, kuriuos sukelia ortostatinė hipotenzija, rizika.

Inkštų funkcijos sutrikimas

Sergantiems sunkiu inkštų funkcijos nepakankamumu pacientams, kurie gydomi stipraus poveikio CYP3A inhibitoriais arba sustiprintais proteazės inhibitoriais (PI) ir maraviroku, gali padidėti ortostatinės hipotenzijos rizika. Ši rizika susijusi su galimu didžiausios maraviroko koncentracijos padidėjimu pacientų, maraviroką vartojančių kartu su stipraus poveikio CYP3A inhibitoriais arba sustiprintais PI, organizme.

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV užsikrėtusiems pacientams, kuriems pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG) buvo sunkus imunodeficitas, gali pasireikšti uždegiminė reakcija į besimptomius ar likusius sąlyginai patogeninius mikroorganizmus ir sukelti sunkias būkles arba simptomų pasunkėjimą. Pradėjus KARG, paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis savaitėmis ar mėnesiais. Tai buvo citomegalo viruso sukeltas retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterijų sukeltos infekcijos, *Pneumocystis jiroveci* (anksčiau buvo vadinama *Pneumocystis carinii*) sukelta pneumonija. Reikia įvertinti uždegimo simptomus ir, jeigu reikia, pradėti gydymą. Buvo pranešta, kad autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas) pasireiškia ir imuninės reaktyvacijos metu, tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Tropizmas

Maraviroku gali būti gydomi tik pacientai, kuriems atitinkamai patvirtintais jautriais metodais nustatyta, kad jie užsikrėtę tik CCR5 tropiniu ŽIV-1 (t. y. nenustatoma CXCR4 arba dvejojo tropizmo [mišrių] virusų) (žr. 4.1, 4.2 ir 5.1 skyrius). Klinikinių maraviroko tyrimų metu buvo naudojamas *Monogram Trofile* tyrimas. Įvertinus gydymo istoriją ir saugomus mėginius, virusų tropizmo numatyti negalima.

ŽIV-1 užsikrėtusių pacientų virusų tropizmas bėgant laikui kinta. Taigi gydymą būtina pradėti iš karto, kai tik tropizmas nustatomas.

Atsparumas kitų klasių antiretrovirusiniams preparatams mažoje virusų populiacijoje, kurioje anksčiau CXCR4 tropinių virusų nenustatyta, buvo panašus į pacientų, kuriems nustatyti CCR5 tropiniai virusai.

Remiantis klinikinių tyrimų su anksčiau negydytais pacientais duomenimis, šios grupės pacientų gydyti maraviroku nerekomenduojama (žr. 5.1 skyrių).

Dozės keitimas

Gydytojas turi užtikrinti atitinkamą maraviroko dozės keitimą, maraviroką vartojant kartu su kitais stipraus poveikio CYP3A4 inhibitoriais ir (arba) CYP3A4 sužadinančiais vaistiniais preparatais, nes gali būti veikiami maraviroko koncentracija ir gydomasis poveikis (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius). Žr. ir atitinkamas kitų kartu vartojamų antiretrovirusinių vaistinių preparatų charakteristikų santraukas.

Osteonekrozė

Nustatyta osteonekrozės, nors manoma, kad ją gali lemti įvairios priežastys (įskaitant, gydymą kortikosteroidais, alkoholio vartojimą, sunkų imuniteto nuslopimą ir didelį kūno masės indeksą), atvejų, ypač pacientams, kurie sirgo progresavusia ŽIV sukelta liga ir (arba) buvo taikomas ilgalaikis kombinuotas antiretrovirusinis gydymas (KARG). Pacientus reikia perspėti, kad kreiptųsi į gydytoją, jeigu atsiranda sąnarių dieglių ar skausmas, sąnarių sąstingis ar pasunkėja judėjimas.

Galimas poveikis imunitetui

CCR5 antagonistai gali sutrikdyti imuninį atsaką į įvairias infekcijas. Į tai reikia atsižvelgti gydant tokias užkrečiamąsias ligas, kaip aktyvi tuberkuliozė, invazinė grybelių sukelta užkrečiamoji liga. Pagrindžiamųjų tyrimų duomenimis, *AIDS* būdingų infekcijų dažnis maraviroko ir placebo grupėse buvo panašus.

Pagalbinės medžiagos

CELSENTRI sudėtyje yra sojų lecitino. Jeigu paciento jautrumas žemės riešutams ar sojoms padidėjęs, CELSENTRI vartoti negalima.

Vienoje CELSENTRI tableteje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Maravirokas yra metabolizuojamas veikiant citochromo P450 CYP3A4 ir CYP3A5 izofermentams. Maraviroką vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie sužadina CYP3A4, maraviroko koncentracijos plazmoje gali sumažėti ir susilpnėti gydomas poveikis. Maraviroką vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie slopina CYP3A4, maraviroko koncentracijos plazmoje gali padidėti. Maraviroko, vartojamo kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra stipraus poveikio CYP3A4 inhibitoriai ir (arba) sužadinantys vaistiniai preparatai, dozę rekomenduojama keisti. Išsami informacija apie kartu vartojamus vaistinius preparatus pateikiama toliau (žr. 2 lentelę).

Maravirokas yra P-glikoproteino ir *OATP1B1* (angl. *organic anion transporter*, *OAT* – organinių anijonų nešiklis) nešiklių substratas, bet šių nešiklių poveikis maraviroko ekspozicijai nežinomas.

Remiantis tyrimų *in vitro* ir klinikinių tyrimų duomenimis, galimybė, kad maravirokas paveiktų kartu vartojamų vaistinių preparatų farmakokinetiką, yra maža. Tyrimai *in vitro* atskleidė, kad kliniškai reikšmingos maraviroko koncentracijos neslopina *OATP1B1* ir *MRP2* (angl. *multidrug resistance-associated protein* – atsparumo įvairiems vaistams baltymas) ar kurių nors pagrindinių P450 izofermentų (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4). Maravirokas kliniškai reikšmingai neveikė midazolamo, geriamųjų kontraceptikų etinilestradiolio ir levonorgestrelio farmakokinetikos ar 6β-hidroksikortizolio ir kortizolio santykio šlapime. Tai rodo, kad vaistinis preparatas neslopina ir nesužadina CYP3A4 *in vivo*. Kad didesnė maraviroko ekspozicija gali slopinti CYP2D6, paneigti negalima.

Klirensas per inkstus sudaro maždaug 23 % bendrojo maraviroko, vartojamo be CYP3A4 inhibitorių, klirenso. Tyrimai *in vitro* atskleidė, kad maravirokas neslopina jokių pagrindinių pasisavinimo inkstuose nešiklių, esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms (*OAT1*, *OAT3*, *OCT2*, *OCTN1* ir *OCTN2*). Be to, maraviroko vartojimas kartu su tenofoviru (eliminuojamas per inkstus) ir kotrimoksazolu (sudėtyje yra trimetoprino, kuris yra katijonų pernašos inkstuose inhibitorius) poveikio maraviroko farmakokinetikai neparodė. Be to, maraviroko vartojimas kartu su lamivudinu/zidovudinu maraviroko poveikio lamivudino (daugiausia šalinamas pro inkstus) ar zidovudino (su P450 nesusijęs metabolizmas ir klirensas pro inkstus) farmakokinetikai neparodė. Maravirokas slopina P-glikoproteiną *in vitro* (IC_{50} yra 183 μM). Vis dėlto maravirokas reikšmingai neveikia digoksino farmakokinetikos *in vivo*. Paneigti, kad maravirokas gali didinti P-glikoproteino substrato dabigatrano eteksilato ekspoziciją, negalima.

2 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir suaugusiesiems ^a rekomenduojamos dozės

Vaistiniai preparatai pagal vartojimo sritis (tyrimo metu vartota CELSENTRI dozė)	Poveikis veikliosios medžiagos koncentracijai Vidutinis geometrinis pokytis, jeigu nenurodyta kitaip	Vartojimo kartu rekomendacijos suaugusiesiems
ANTIINFEKCINIAI PREPARATAI		
Antiretrovirusiniai preparatai		
Farmakokinetiką sustiprinantys vaistiniai preparatai		
Kobicistatas	Sąveika netirta. Kobicistatas yra stipraus poveikio CYP3A inhibitorius.	Gydant pagal gydymo planus, kurių sudėtyje yra kobicistato, kartu vartojamo CELSENTRI dozę reikia sumažinti iki 150 mg du kartus per parą.
Nukleozidų / nukleotidų atgalinės transkriptazės inhibitoriai (NATI)		
150 mg lamivudino du kartus per parą (300 mg maraviroko du kartus per parą)	Lamivudino AUC_{12} : \leftrightarrow 1,13 Lamivudino C_{max} : \leftrightarrow 1,16 Maraviroko koncentracijos netirtos, poveikio nesitikima.	Reikšmingos sąveikos nenustatyta ir nesitikima. CELSENTRI 300 mg du kartus per parą ir NATI galima vartoti kartu nekeičiant dozės.
300 mg tenofoviro vieną kartą per parą (300 mg maraviroko du kartus per parą)	Maraviroko AUC_{12} : \leftrightarrow 1,03 Maraviroko C_{max} : \leftrightarrow 1,03 Tenofoviro koncentracijos netirtos, poveikio nesitikima.	
300 mg zidovudino du kartus per parą (300 mg maraviroko du kartus per parą)	Zidovudino AUC_{12} : \leftrightarrow 0,98 Zidovudino C_{max} : \leftrightarrow 0,92 Maraviroko koncentracijos netirtos, poveikio nesitikima.	
Integrazės inhibitoriai		
150 mg/100 mg elvitegraviro/ritonaviro vieną kartą per parą (150 mg maraviroko du kartus per parą)	Maraviroko AUC_{12} : \uparrow 2,86 (2,33-3,51) Maraviroko C_{max} : \uparrow 2,15 (1,71-2,69) Maraviroko C_{12} : \uparrow 4,23 (3,47-5,16) Elvitegraviro AUC_{24} : \leftrightarrow 1,07 (0,96-1,18) Elvitegraviro C_{max} : \leftrightarrow 1,01 (0,89-1,15) Elvitegraviro C_{24} : \leftrightarrow 1,09 (0,95-1,26)	Elvitegraviras kaip vienintelis vaistinis preparatas skiriamas tik kartu su kai kuriais ritonaviru sustiprintais PI. Nesitikima, kad pats elvitegraviras kliniškai reikšmingai veiktų maraviroko ekspoziciją, o stebėtas poveikis yra priskiriamas ritonavirui. Taigi, CELSENTRI dozę reikia keisti, atsižvelgiant į atitinkamo PI ir ritonaviro derinio vartojimo kartu rekomendacijas (žr. skyrelį „Proteazės inhibitoriai“).
400 mg raltegraviro du kartus per parą (300 mg maraviroko du kartus per parą)	Maraviroko AUC_{12} : \downarrow 0,86 Maraviroko C_{max} : \downarrow 0,79 Raltegraviro AUC_{12} : \downarrow 0,63 Raltegraviro C_{max} : \downarrow 0,67 Raltegraviro C_{12} : \downarrow 0,72	Kliniškai reikšmingos sąveikos nenustatyta. CELSENTRI 300 mg du kartus per parą ir raltegravirą galima vartoti kartu nekeičiant dozės.

<i>Nenukleozidų atgalinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI)</i>		
600 mg efavirenzo vieną kartą per parą (100 mg maraviroko du kartus per parą)	Maraviroko AUC_{12} : ↓ 0,55 Maraviroko C_{max} : ↓ 0,49 Efavirenzo koncentracijos netirtos, poveikio nesitikima.	Jeigu kartu vartojama efavirenzo ir nevartojama stiprių CYP3A4 inhibitorių, CELSENTRI dozė reikia padidinti iki 600 mg du kartus per parą. Apie vartojimą kartu su efavirenzu + PI, žr. toliau esančias atskiras rekomendacijas.
200 mg etravirino du kartus per parą (300 mg maraviroko du kartus per parą)	Maraviroko AUC_{12} : ↓ 0,47 Maraviroko C_{max} : ↓ 0,40 Etravirino AUC_{12} : ↔ 1,06 Etravirino C_{max} : ↔ 1,05 Etravirino C_{12} : ↔ 1,08	Patvirtintas tik etravirino vartojimas kartu su veikimą stimuliuojančiais proteazės inhibitoriais. Apie etravirino + PI derinį žr. toliau.
200 mg nevirapino du kartus per parą (vienkartinė 300 mg maraviroko dozė)	Maraviroko AUC_{12} : ↔, palyginti su anksčiau buvusiais Maraviroko C_{max} : ↑ ↔, palyginti su anksčiau buvusiais Nevirapino koncentracijos netirtos, poveikio nesitikima.	Palyginimas su anksčiau buvusia ekspozicija rodo, kad CELSENTRI 300 mg du kartus per parą galima vartoti kartu su nevirapinu nekeičiant dozės.
<i>Proteazės inhibitoriai (PI)</i>		
400 mg atazanaviro vieną kartą per parą (300 mg maraviroko du kartus per parą)	Maraviroko AUC_{12} : ↑ 3,57 Maraviroko C_{max} : ↑ 2,09 Atazanaviro koncentracijos netirtos, poveikio nesitikima.	Jeigu kartu vartojama PI, CELSENTRI dozė reikia sumažinti iki 150 mg du kartus per parą, išskyrus atvejus, kai kartu vartojama tipranaviro/ritonaviro. Šiuo atveju reikia vartoti CELSENTRI 300 mg dozę du kartus per parą.
300 mg/100 mg atazanaviro/ritonaviro vieną kartą per parą (300 mg maraviroko du kartus per parą)	Maraviroko AUC_{12} : ↑ 4,88 Maraviroko C_{max} : ↑ 2,67 Atazanaviro/ritonaviro koncentracijos netirtos, poveikio nesitikima.	
400 mg/100 mg lopinaviro/ritonaviro du kartus per parą (300 mg maraviroko du kartus per parą)	Maraviroko AUC_{12} : ↑ 3,95 Maraviroko C_{max} : ↑ 1,97 Lopinaviro/ritonaviro koncentracijos netirtos, poveikio nesitikima.	
1000 mg/100 mg sakvinaviro/ritonaviro du kartus per parą (100 mg maraviroko du kartus per parą)	Maraviroko AUC_{12} : ↑ 9,77 Maraviroko C_{max} : ↑ 4,78 Sakvinaviro/ritonaviro koncentracijos netirtos, poveikio nesitikima.	
600 mg/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą (150 mg maraviroko du kartus per parą)	Maraviroko AUC_{12} : ↑ 4,05 Maraviroko C_{max} : ↑ 2,29 Darunaviro ir ritonaviro koncentracijos atitinka anksčiau buvusius duomenis.	
Nelfinaviras	Duomenys apie nelfinaviro vartojimą kartu riboti. Nelfinaviras yra stiprus CYP3A4 inhibitorius ir galima tikėtis maraviroko koncentracijos padidėjimo.	

Indinaviras	Duomenys apie indinaviro vartojimą kartu riboti. Indinaviras yra stiprus CYP3A4 inhibitorius. III fazės tyrimų populiacijos farmakokinetikos duomenų analizė rodo, kad sumažinus kartu su indinaviru vartojamo maraviroko dozę, būna tinkama maraviroko ekspozicija.	
500 mg/200 mg tipranaviro/ritonaviro du kartus per parą (150 mg maraviroko du kartus per parą)	Maraviroko AUC_{12} : ↔ 1,02 Maraviroko C_{max} : ↔ 0,86 Tipranaviro ir ritonaviro koncentracijos atitinka anksčiau buvusius duomenis.	
700 mg/100 mg fosamprenaviro/ritonaviro du kartus per parą (300 mg maraviroko du kartus per parą)	Maraviroko AUC_{12} : ↑ 2,49 Maraviroko C_{max} : ↑ 1,52 Maraviroko C_{12} : ↑ 4,74 Amprenaviro AUC_{12} : ↓ 0,65 Amprenaviro C_{max} : ↓ 0,66 Amprenaviro C_{12} : ↓ 0,64 Ritonaviro AUC_{12} : ↓ 0,66 Ritonaviro C_{max} : ↓ 0,61 Ritonaviro C_{12} : ↔ 0,86	Vartoti kartu nerekomenduojama. Stebėtas reikšmingas amprenaviro C_{min} koncentracijų sumažėjimas gali lemti nepakankamą virusologinį atsaką pacientams.
NNATI + PI		
600 mg efavirenzo vieną kartą per parą + 400 mg/100 mg lopinaviro/ritonaviro du kartus per parą (300 mg maraviroko du kartus per parą)	Maraviroko AUC_{12} : ↑ 2,53 Maraviroko C_{max} : ↑ 1,25 Efavirenzo, lopinaviro/ritonaviro koncentracijos netirtos, poveikio nesitikima.	Jeigu kartu vartojama efavirenzo, ir PI (išskyrus tipranavirą/ritonavirą, kai reikia vartoti 600 mg dozę du kartus per parą), CELSENTRI dozę reikia sumažinti iki 150 mg du kartus per parą.
600 mg efavirenzo vieną kartą per parą + 1000 mg/100 mg sakvinaviro/ritonaviro du kartus per parą (100 mg maraviroko du kartus per parą)	Maraviroko AUC_{12} : ↑ 5,00 Maraviroko C_{max} : ↑ 2,26 Efavirenzo, sakvinaviro/ritonaviro koncentracijos netirtos, poveikio nesitikima.	CELSENTRI vartoti kartu su fosamprenaviru/ritonaviru nerekomenduojama.
Efavirenasas ir atazanaviras/ritonaviras arba darunaviras/ritonaviras	Netirta. Atsižvelgiant į atazanaviro/ritonaviro arba darunaviro/ritonaviro, vartojamų be efavirenzo, slopinimo dydį, poveikio nesitikima.	

Etravirinas ir darunaviras/ritonaviras (150 mg maraviroko du kartus per parą)	<p>Maraviroko AUC_{12}: ↑ 3,10 Maraviroko C_{max}: ↑ 1,77</p> <p>Etravirino AUC_{12}: ↔ 1,00 Etravirino C_{max}: ↔ 1,08 Etravirino C_{12}: ↓ 0,81</p> <p>Darunaviro AUC_{12}: ↓ 0,86 Darunaviro C_{max}: ↔ 0,96 Darunaviro C_{12}: ↓ 0,77</p> <p>Ritonaviro AUC_{12}: ↔ 0,93 Ritonaviro C_{max}: ↔ 1,02 Ritonaviro C_{12}: ↓ 0,74</p>	<p>Jeigu kartu vartojama etravirino ir PI, CELSENTRI dozę reikia sumažinti iki 150 mg du kartus per parą.</p> <p>CELSENTRI vartoti kartu su fosamprenaviru/ritonaviru nerekomenduojama.</p>
Etravirinas ir lopinaviras/ritonaviras, sakvinaviras/ritonaviras ar atazanaviras/ritonaviras	Netirta. Atsižvelgiant į lopinaviro/ritonaviro, sakvinaviro/ritonaviro ar atazanaviro/ritonaviro sukeliama slopinimo laipsnį, nevartojant etravirino, tikimasi ekspozicijos padidėjimo.	
ANTIBIOTIKAI		
800 mg/160 mg sulfametoksazolo/trimetoprimo du kartus per parą (300 mg maraviroko du kartus per parą)	<p>Maraviroko AUC_{12}: ↔ 1,11 Maraviroko C_{max}: ↔ 1,19 Sulfametoksazolo/trimetoprimo koncentracijos netirtos, poveikio nesitikima.</p>	CELSENTRI 300 mg du kartus per parą ir sulfametoksazolą/trimetoprimą galima vartoti kartu nekeičiant dozės.
600 mg rifampicino per parą (100 mg maraviroko du kartus per parą)	<p>Maraviroko AUC: ↓ 0,37 Maraviroko C_{max}: ↓ 0,34 Rifampicino koncentracijos netirtos, poveikio nesitikima.</p>	Jeigu kartu vartojama rifampicino ir nevartojama stiprių CYP3A4 inhibitorių, CELSENTRI dozę reikia padidinti iki 600 mg du kartus per parą. Tokio dozės keitimo tyrimai su ŽIV ligoniais neatlikti. Taip pat žr. 4.4 skyrių.
Rifampicinas + efavirenasas	Vartojimas kartu su dviem induktoriais netirtas. Yra rizika, kad atsirastų mažesnės už optimalias koncentracijos ir susilpnėjęs virusologinis atsakas bei pasireikš atsparumas.	CELSENTRI vartoti kartu su rifampicinu + efavirenzū nerekomenduojama.
Rifabutinas + PI	Netirta. Manoma, kad rifabutinas yra silpnesnis induktorius nei rifampicinas. Rifabutiną vartojant kartu su proteazės inhibitoriais, kurie yra stiprūs CYP3A4 inhibitoriai, tikimasi bendro slopinamojo poveikio sustiprėjimo.	<p>Jeigu kartu vartojama rifabutino ir PI (išskyrus tipranavirą/ritonavirą, kai reikia vartoti 300 mg CELSENTRI dozę du kartus per parą), dozę reikia sumažinti iki 150 mg du kartus per parą. Taip pat žr. 4.4 skyrių.</p> <p>CELSENTRI vartoti kartu su fosamprenaviru/ritonaviru nerekomenduojama.</p>
Klaritromicinas Telitromicinas	Netirta, bet abu vaistiniai preparatai yra stiprūs CYP3A4 inhibitoriai, taigi tikimasi maraviroko koncentracijos padidėjimo.	Jeigu kartu vartojama klaritromicino ir telitromicino, CELSENTRI dozę reikia sumažinti iki 150 mg du kartus per

		parą.
ANTIPILEPSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Karbamazepinas Fenobarbitalis Fenitoinas	Netirta, bet šie vaistiniai preparatai yra stipraus poveikio CYP3A4 sužadinantys vaistiniai preparatai ir galima numatyti, kad mažins maraviroko koncentracijas.	Jeigu vartojamas kartu su karbamazepinu, fenobarbitaliu ar fenitoinu nevirtojant kartu stipraus poveikio CYP3A4 inhibitoriaus, CELSENTRI dozę reikia padidinti iki 600 mg du kartus per parą.
PRIEŠGRYBELINIAI PREPARATAI		
400 mg ketokonazolo per parą (100 mg maraviroko du kartus per parą)	Maraviroko AUC_{0-24} : ↑ 5,00 Maraviroko C_{max} : ↑ 3,38 Ketokonazolo koncentracijos netirtos, poveikio nesitikima.	Jeigu kartu vartojama ketokonazolo, CELSENTRI dozę reikia sumažinti iki 150 mg du kartus per parą.
Itrakonazolas	Netirta. Itrakonazolas yra stiprus CYP3A4 inhibitorius, taigi tikimasi maraviroko koncentracijos padidėjimo.	Jeigu kartu vartojama itrakonazolo, CELSENTRI dozę reikia sumažinti iki 150 mg du kartus per parą.
Flukonazolas	Manoma, kad flukonazolas yra vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius. Populiacijos farmakokinetikos tyrimai rodo, kad maraviroko dozės keisti neprireikia.	Jeigu kartu vartojama flukonazolo, CELSENTRI 300 mg dozę du kartus per parą reikia vartoti atsargiai.
ANTIVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
HBV veikiantys vaistiniai preparatai		
Pegiliuotas interferonas	Pegiliuotas interferonas netirtas, sąveikos nesitikima.	CELSENTRI 300 mg du kartus per parą ir pegiliuotą interferoną galima vartoti kartu nekeičiant dozės.
HCV veikiantys vaistiniai preparatai		
Ribavirinas	Ribavirinas netirtas, sąveikos nesitikima.	CELSENTRI 300 mg du kartus per parą ir ribaviriną galima vartoti kartu nekeičiant dozės.
NARKOMANIJA		
Metadonas	Netirtas, sąveikos nesitikima.	CELSENTRI 300 mg du kartus per parą ir metadoną galima vartoti kartu nekeičiant dozės.
Buprenorfinas	Netirtas, sąveikos nesitikima.	CELSENTRI 300 mg du kartus ir buprenorfiną galima vartoti kartu nekeičiant dozės.
LIPIDŲ KONCENTRACIJĄ KRAUJYJE MAŽINANTYS VAISTINIAI PREPARATAI		
Statinai	Netirta, sąveikos nesitikima.	CELSENTRI 300 mg du kartus per parą ir statinus galima vartoti kartu nekeičiant dozės.
ANTIARITMINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Vienkartinė 0,25 mg digoksino dozė (300 mg maraviroko du kartus per parą)	Digoksino AUC_0-24 : ↔ 1,00 Digoksino C_{max} : ↔ 1,04 Maraviroko koncentracijos nematuotos, sąveikos nesitikima.	CELSENTRI 300 mg du kartus per parą ir digoksiną galima vartoti kartu nekeičiant dozės. 600 mg maraviroko dozės vartojimas du kartus per parą kartu su digoksinu netirtas.
GERIAMIEJI KONTRACEPTIKAI		
30 mikrogramų etinilestradiolio vieną kartą per parą	Etinilestradiolio AUC_0-24 : ↔ 1,00 Etinilestradiolio C_{max} : ↔ 0,99 Maraviroko koncentracijos netirtos,	CELSENTRI 300 mg du kartus per parą ir etinilestradiolį galima vartoti kartu nekeičiant dozės.

(100 mg maraviroko du kartus per parą)	sąveikos nesitikima.	
150 mikrogramų levonorgestrelio vieną kartą per parą (100 mg maraviroko du kartus per parą)	Levonorgestrelio AUC_{12} : ↔ 0,98 Levonorgestrelio C_{max} : ↔ 1,01 Maraviroko koncentracijos netirtos, sąveikos nesitikima.	CELSENTRI 300 mg du kartus per parą ir levonorgestrelį galima vartoti kartu nekeičiant dozės.
SEDACIJA SUKELIANTYS VAISTINIAI PREPARATAI		
Benzodiazepinai		
Vienkartinė 7,5 mg midazolamo dozė (300 mg maraviroko du kartus per parą)	Midazolamo AUC : ↔ 1,18 Midazolamo C_{max} : ↔ 1,21 Maraviroko koncentracijos netirtos, sąveikos nesitikima.	CELSENTRI 300 mg du kartus per parą ir midazolamą galima vartoti kartu nekeičiant dozės.
VAISTAŽOLIŲ PREPARATAI		
Jonažolės preparatai (<i>Hypericum perforatum</i>)	Maraviroką vartojant kartu su jonažolės preparatais, tikimasi žymaus maraviroko koncentracijos sumažėjimo ir gali atsirasti mažesnės nei optimalios maraviroko koncentracijos, dėl to susilpnėti virusologinis atsakas ir pasireikšti atsparumas maravirokui.	CELSENTRI vartoti kartu su jonažolės preparatais ar preparatais, kuriuose yra jonažolės, nerekomenduojama.

^a Maraviroko dozavimo rekomendacijas vaikų populiacijos pacientams, vartojant kartu su kitais antiretrovirusiniais ar kitokiais vaistiniais preparatais, žr. 1 lentelėje.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie maraviroko vartojimą moterims nėštumo metu yra nedaug. Nėštumo metu vartojamo maraviroko poveikis žmogui nežinomas. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad didelė ekspozicija daro toksinį poveikį reprodukcijai. Tirtų rūšių gyvūnams pasireiškė tik svarbiausias farmakologinis poveikis (afinitetas CCR5 receptoriams) (žr. 5.3 skyrių). Maraviroką nėštumo metu vartoti galima tik tada, kai laukiama nauda persveria galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar maravirokas išsiskiria į motinos pieną. Turimi su gyvūnais atliktų toksikologijos tyrimų duomenys rodo, kad į pieną išsiskiria didelis maraviroko kiekis. Tirtų rūšių gyvūnams pasireiškė tik svarbiausias farmakologinis poveikis (afinitetas CCR5 receptoriams) (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus naujagimiui ar kūdikiui paneigti negalima.

Rekomenduojama, kad ŽIV infekuotos moterys nežindytų jokiais aplinkybėmis, kad neperduotų ŽIV kūdikiams.

Vaisingumas

Duomenų apie maraviroko poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Tyrimų su žiurkėmis duomenimis, nepageidaujamo poveikio patinų ar patelių vislumui nebuvo (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Maravirokas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pacientams reikia pasakyti, kad gauta pranešimų apie gydymo maraviroku metu pasireiškusių galvos svaigimą. Sprendžiant apie paciento gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu arba valdyti mechanizmus, reikia atsižvelgti į paciento klinikinę būklę ir duomenis apie nepageidaujamas reakcijas į maraviroką.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Suaugusieji

Su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos įvertintos remiantis IIb/III fazės tyrimų, kuriuose dalyvavo anksčiau gydyti suaugusieji (*MOTIVATE 1* ir *MOTIVATE 2*), ir vieno tyrimo, kuriame dalyvavo anksčiau negydyti suaugusieji (*MERIT*), užsikrėtę CCR5 tropiniu ŽIV, bendrais duomenimis (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

IIb/III fazės tyrimų metu dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo pykinimas, viduriavimas, nuovargis ir galvos skausmas. Šios nepageidaujamos reakcijos buvo dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$).

Nepageidaujamų reakcijų lentelė

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klases (OSK) ir dažnį. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Naudojami tokie dažnio apibūdinimai: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Nepageidaujamos reakcijos ir laboratorinių tyrimų rodmenų sutrikimai išvardyti toliau, neatsižvelgiant į ekspoziciją.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo stebėtos klinikinių tyrimų metu arba po vaistinio preparato patekimo į rinką

Organų sistemų klasės	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Pneumonija, stemplės kandidamikozė	nedažni
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Tulžies latakų vėžys, difuzinė stambųjų B ląstelių limfoma, Hodžkino liga, metastazės kauluose, metastazės pilvaplėvėje, nazofaringinis vėžys, stemplės vėžys	reti
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Anemija	dažni
	Pancitopenija, granulocitopenija	reti
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija	dažni
Psichikos sutrikimai	Depresija, nemiga	dažni
Nervų sistemos sutrikimai	Prieuoliai ir priepuolinis sutrikimas	nedažni
Širdies sutrikimai	Krūtinės angina	reti
Kraujagyslių sutrikimai	Ortostatinė hipotenzija (žr. 4.4 skyrių)	nedažni
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas, dujų susikaupimas virškinimo trakte, pykinimas	dažni
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Alaninaminotransferazės suaktyvėjimas, aspartataminotransferazės suaktyvėjimas	dažni
	Hiperbilirubinemija, gama gliutamiltansferazės suaktyvėjimas	nedažni
	Toksinis hepatitas, kepenų funkcijos nepakankamumas, kepenų cirozė, šarminės fosfatazės suaktyvėjimas kraujyje	reti

	Kepenų pažeidimas su alergijos požymiais	labai reti
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Bėrimas	dažni
	Stivenso ir Džonsono sindromas / toksinė epidermio nekrolizė	reti / dažnis nežinomas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Miozitas, kreatinfosfokinazės suaktyvėjimas kraujyje	nedažni
	Raumenų atrofija	reti
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Inkstų funkcijos nepakankamumas, proteinurija	nedažni
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija	dažni

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Gauta pranešimų apie uždelsto tipo padidėjusio jautrumo reakcijas, kurios paprastai pasireiškė per 2-6 savaites nuo gydymo pradžios, įskaitant bėrimą, karščiavimą, eozinofiliją ir kepenų reakcijas (taip pat žr. 4.4 skyrių). Gali pasireikšti pavienės odos ar kepenų reakcijos arba jų deriniai.

ŽIV užsikrėtusiems pacientams, kuriems pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG) buvo sunkus imunodeficitas, gali pasireikšti uždegiminė reakcija į besimptomius ar likusius sąlyginai patogeninius mikroorganizmus. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninį hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Buvo pranešta apie kaulų nekrozės atvejus, ypač pacientams, kurie turėjo visuotinai pripažintų rizikos veiksnių, sirgo progresavusia ŽIV liga arba kuriems ilgą laiką buvo taikomas kombinuotas antiretrovirusinis gydymas (KARG). Šio reiškinio dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Buvo pranešta apie ortostatinės hipotenzijos sukkelto apalpimo atvejus.

Laboratorinių tyrimų rodmenų sutrikimai

4 lentelėje išvardyti $\geq 1\%$ dažnumu pasireiškę 3-4 laipsnio sutrikimai (pagal ŽIV klinikinių tyrimų grupės kriterijus), remiantis didžiausiu laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčiu, neatsižvelgiant į prieš tyrimą buvusius rodmenis.

4 lentelė. $\geq 1\%$ dažniu pasireiškusių 3-4 laipsnio sutrikimų (pagal ŽIV klinikinių tyrimų grupės kriterijus) didžiausias laboratorinių tyrimų rodmenų pokytis (neatsižvelgiant į buvusį prieš tyrimą), remiantis jungtiniais *MOTIVATE 1* ir *MOTIVATE 2* tyrimų duomenimis (jungtinė analizė, iki 48 savaičių)

Laboratorinių tyrimų rodmuo	Riba	300 mg maraviroko du kartus per parą + OPP n = 421* (%)	Placebas + OPP n = 207* (%)
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			
Aspartataminotransferazė	> 5,0 x VNR	4,8	2,9
Alaninaminotransferazė	> 5,0 x VNR	2,6	3,4
Bendras bilirubinas	> 5,0 x VNR	5,5	5,3

Virškinimo trakto sutrikimai			
Amilazė	> 2,0 x VNR	5,7	5,8
Lipazė	> 2,0 x VNR	4,9	6,3
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
Absoliutus neutrofilų kiekis	< 750/mm ³	4,3	1,9

VNR: viršutinė normos riba.

OPP: optimalus pagrindinis gydymo planas.

* Pacientų dalis procentais iš visų pacientų, kurie buvo vertinami pagal kiekvieną laboratorinių tyrimų rodmenį.

MOTIVATE tyrimai truko ilgiau kaip 96 savaites, stebėjimo fazė buvo pratęsta iki 5 metų, kad būtų galima įvertinti maraviroko ilgalaikį saugumą. Ilgalaikio saugumo / pasirinktos vertinamosios baigtys (ILS / PVB) apėmė mirtį, *AIDS* apibrėžiančius reiškinius, kepenų funkcijos nepakankamumą, miokardo infarktą / širdies išemiją, piktybinius navikus, rabdomiolizę ir kitus sunkius infekcijų reiškinius gydant maraviroku. Šių pasirinktų vertinamųjų baigčių dažnis maraviroką vartojantiems tiriamiesiems stebėjimo fazės metu atitiko dažnį, nustatytą ankstesniu tyrimo momentu.

Anksčiau negydytų pacientų grupėje 3 ar 4 sunkumo laipsnio laboratorinių tyrimų rodmenų sutrikimų pagal ACTG kriterijus dažnis maraviroko ir efavirenzo grupėje buvo panašus.

Vaikų populiacija

Duomenys apie vaikų populiacijos pacientams pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas yra pagrįsti 48 savaičių saugumo duomenimis, gautais A4001031 tyrimo, kurio metu pirmiau gydyti nuo 2 iki 18 metų ŽIV-1 užsikrėtę pacientai vartojo maraviroką du kartus per parą kartu gydant pagal optimalaus pagrindinio gydymo planą (OPP), metu. Apskritai, saugumo vaikams duomenys buvo panašūs į suaugusiųjų duomenis, stebėtus klinikinių tyrimų metu.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Didžiausia dozė, kuri buvo vartojama klinikinių tyrimų metu – 1 200 mg. Dozę ribojanti nepageidaujama reakcija buvo ortostatinė hipotenzija.

QT intervalo pailgėjimas buvo nustatytas šunims ir beždžionėms, kurių plazmoje koncentracijos buvo atitinkamai 6 ir 12 kartų didesnės nei tikimasi, kad atsiras organizme žmogaus, vartojančio didžiausią rekomenduojamą 300 mg dozę du kartus per parą. Visgi III fazės klinikinių tyrimų duomenimis, vartojant rekomenduojamą maraviroko dozę, ar specialių farmakokinetikos tyrimų, kuriais buvo vertinama maraviroko įtaka QT intervalo pailgėjimui, palyginti su placebo + OPP, kliniškai reikšmingo QT intervalo pailgėjimo nenustatyta.

Gydymas

Perdozavus maraviroko, specifinio priešnuodžio nėra. Perdozavus šio vaistinio preparato, reikia taikyti įprastines palaikomąsias priemones, įskaitant lignonio paguldymą ant nugaros, atidų lignonio gyvybinių požymių stebėjimą, kraujospūdžio matavimą ir EKG užrašymą.

Jeigu reikia, neabsorbuotą aktyvų maraviroką reikia šalinti skatinant vėmimą ar plaunant skrandį. Šalinant neabsorbuotą vaistinį preparatą, gali būti naudinga skirti vartoti aktyvintosios anglies. Vidutinė dalis maraviroko prisijungia prie baltymų, taigi šalinant vaistinį preparatą, gali būti naudinga dializė. Kitas gydymas turi būti skiriamas pagal nacionalinio apsinuodijimų centro rekomendacijas, jeigu yra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio antivirusiniai preparatai, kiti antivirusiniai preparatai, ATC kodas – J05AX09.

Veikimo mechanizmas

Maravirokas priklauso vaistinių preparatų, vadinamų CCR5 antagonistais, grupei. Maravirokas selektyviai prisijungia prie žmogaus chemokinių CCR5 receptorių, neleisdamas CCR5 tropiniams ŽIV-1 prasiskverbti į ląsteles.

Antivirusinis aktyvumas *in vitro*

Maravirokas *in vitro* neveikė virusų, kurie prasiskverbimui į ląstelę naudoja CXCR4 koreceptorius (dvigubo tropizmo ir CXCR4 tropiniai virusai toliau bendrai vadinami CXCR4 naudojančiais virusais). Serume koreguota EC90 vertė 43 pirminiuose ŽIV-1 klinikiniuose izoliatuose buvo 0,57 (0,06-10,7) ng/ml ir tarp skirtingų tiriamųjų potipių labai nesiskyrė. Maraviroko antivirusinis aktyvumas prieš ŽIV-2 netirtas. Išsamią informaciją žr. Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje CELESENTRI Europos viešojo vertinimo protokolo (EPAR) farmakologijos skyriuje.

Vartojant kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais ląstelių kultūroje, maraviroko antagonizmo su kartu vartojamais NATI, NNATI, PI ar ŽIV fuzijos inhibitoriumi enfuvirtidu, nepasireiškė.

Virusologinis „pabėgimas“

Yra du virusologinio „pabėgimo“ gydant maraviroku keliai: virusų, kurie prasiskverbimui į ląstelę gali naudoti CXCR4 koreceptorius (CXCR4 naudojančios virusai), buvimas prieš pradėdant gydymą ir virusų, kurie ir toliau naudoja tik su vaistu susijusius CCR5 receptorių (CCR5 tropiniai virusai), selekcija.

In vitro

Dviejų CCR5 tropinių virusų (0 laboratorinių štamų, 2 klinikinių izoliatų) serijinio pasažo būdu *in vitro* buvo išskirti ŽIV-1 štamai, kurių jautrumas maravirokui buvo susilpnėjęs. Maravirokui atsparūs virusai ir toliau buvo CCR5 tropiniai, CCR5 tropiniai virusai netapo CXCR4 naudojančiais virusais.

Atsparumas, susijęs su fenotipu

Maravirokui atsparių virusų atsako priklausomybės nuo koncentracijos kreivės buvo apibūdintos fenotipiškai pagal kreives, kurios buvo gautos atliekant serijinių maraviroko praskiedimų mėginius, kuriuose nebuvo 100 % slopinimo (didžiausias procentinis slopinimas [DPS] < 100 %). Įprastinių vidutinės slopinamosios koncentracijos ir 90 % slopinamosios koncentracijos pokyčių rodmenų su fenotipu susijusiam atsparumui atspindėti naudoti negalima, nes šie rodmenys kartais nepakito dėl labai sumažėjusio jautrumo.

Atsparumas, susijęs su genotipu

Nustatyta, kad mutacijos kaupiasi gp120 apvalkalo glikoproteine (viruso baltymas, kuris prisijungia prie CCR5 koreceptorius). Skirtinguose izoliuotuose šių mutacijų buvimo vieta skiriasi. Taigi šių mutacijų reikšmė kitų virusų jautrumui maravirokui nežinoma.

Kryžminis atsparumas in vitro

Visi klinikiniai ŽIV-1 izoliatai, kurie atsparūs NATI, NNATI, PI ir enfuvirtidui, ląstelių kultūroje buvo jautrūs maravirokui. *In vitro* nustatyti maravirokui atsparūs virusai buvo atsparūs ir fuzijos inhibitoriui enfuvirtidui bei PI sakvinavirui.

Atsparumas in vivo

Pirmiau gydyti suaugę pacientai

Pagrindžiamųjų tyrimų (*MOTIVATE 1* ir *MOTIVATE 2*) duomenimis, 7,6 % pacientų organizme virusų tropizmas per stebėjimo laikotarpį (per 4-6 savaičių laikotarpį) nuo tyrimo pradžios pakito.

Gydymo nepakankamumas, kai nustatomi CXCR4 naudojančys virusai

CXCR4 naudojančių virusų nustatyta maždaug 60 % asmenų, kuriems gydymas maraviroku buvo nepakankamas, palyginti su 6 % asmenų, kuriems buvo nepakankama placebo + OPP. Tiriant CXCR4 naudojančių virusų atsiradimo gydymo metu priežastis, buvo atlikta išsami 20 reprezentatyviosios imties asmenų (16 asmenų maraviroko grupėje ir 4 asmenų placebo + OPP grupėje), kuriems gydymo nepakankamumo atveju buvo nustatyta CXCR4 naudojančių virusų, klonų analizė. Ši analizė parodė, kad CXCR4 naudojančys virusai greičiau atsirado iš prieš gydymą buvusių, bet prieš gydymą imtuose mėginiuose nenustatytų CXCR4 naudojančių virusų, nei dėl prieš gydymą buvusių CCR5 tropinių virusų mutacijos. Be to, CXCR4 naudojančių virusų tropizmo pacientų, kurių organizme prieš tyrimą rastas CCR5 virusas, organizme analizė po to, kai gydymas maraviroku tapo nepakankamu, parodė, kad 33 iš 36 pacientų organizme virusų populiacija per ilgesnį kaip 35 dienų stebėjimo laikotarpį vėl tapo CCR5 tropine.

Remiantis turimais duomenimis, tuo metu, kai gydymas tapo nepakankamu, CXCR4 naudojančių virusų atsparumo savybės kitiems antiretrovirusiniams preparatams buvo panašios į prieš pradedant gydymą buvusias CCR5 tropinių virusų populiacijos savybes. Taigi pasirenkant gydymo schemą, reikia numatyti, kokią dalį sudaro iš pradžių nenustatyti CXCR4 naudojančys virusai (t. y. nesvarbių virusų populiacija), turintys tas pačias atsparumo savybes, kaip CCR5 tropinių virusų populiacija.

Gydymo nepakankamumas, kai nustatomi CCR5 tropiniai virusai

Atsparumas, susijęs su fenotipu

Gydymo maraviroku nepakankamumo atveju 22 iš 58 pacientų, kuriems buvo nustatyti CCR5 tropiniai virusai, organizme buvo virusų, kurių jautrumas maravirokui buvo susilpnėjęs. Kitų 36 pacientų organizme susilpnėjusio jautrumo virusų neaptikta, kaip virusologiniais tyrimais nustatyta reprezentatyvioje grupėje. Šioje grupėje nustatyta žymeklių, kurie susiję su blogu nurodymų vykdymu (maža arba kintanti vaistinio preparato koncentracija ir dažnai apskaičiuotas didelis liekamasis jautrumas OPP). Galima manyti, kad maravirokas gali būti vis dar veiksmingas pacientams, kuriems pasireiškė gydymo nepakankamumas tik CCR5 tropinių virusų atžvilgiu, jeigu DPS rodmuo yra ≥ 95 % (*PhenoSense Entry* mėginys). Liekamasis aktyvumas *in vivo* virusams, kurių DPS rodmuo < 95 %, nenustatytas.

Atsparumas, susijęs su genotipu

Santykinai mažam skaičiui asmenų, gydytų pagal planus, pagal kuriuos buvo vartotas maravirokas, pasireiškė neveiksmingumas dėl su fenotipu susijusio atsparumo (t. y. gebėjimas naudoti su vaistu susijusius CCR5, kai DPS < 95 %). Nuskaitymo mutacija (-os) iki šiol nenustatyta (-os). Šiuo metu žinomos gp120 amino rūgšties pakeitimo mutacijos priklausomai nuo konteksto ir savaime neprognozuojamai yra susijusios su jautrumu maravirokui.

Pirmiau gydyti vaikų populiacijos pacientai

Remiantis 48 savaičių duomenų analize (N = 103), nepakankamo virusologinio veiksmingumo atveju ne CCR5 tropiniai virusai buvo nustatyti 5 iš 23 (22 %) tiriamųjų. Vienam papildomam tiriamajam nepakankamo virusologinio veiksmingumo atveju buvo nustatytas CCR5 tropinis virusas, kurio jautrumas maravirokui buvo sumažėjęs, nors tai neišliko gydymo pabaigoje. Atrodo, kad tiriamieji, kurių virusologinis gydymas yra nepakankamai veiksmingas, paprastai blogai laikosi nurodymų ir pagal gydymo maraviroku, ir pagal pagrindinio gydymo antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais planus. Apskritai, atsparumo maravirokui mechanizmai, stebėti šioje gydytų vaikų populiacijos pacientų grupėje, buvo panašūs į mechanizmus suaugusiųjų populiacijoje.

Klinikinių tyrimų duomenys

Pirmiau gydytų suaugusių pacientų, užsikrėtusių CCR5 tropiniais virusais, tyrimai

Maraviroko (vartojamo kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais) klininis veiksmingumas ŽIV RNR koncentracijai plazmoje ir CD4+ ląstelių kiekiui tirtas dviejuose klinikiniuose pagrindžiamuosiuose atsitiktinių imčių dvigubai akluose daugiacentriuose tyrimuose (*MOTIVATE 1* ir *MOTIVATE 2*, n = 1076), kuriuose dalyvavo pacientai, užsikrėtę CCR5 tropiniu ŽIV-1, kuris aptiktas *Monogram Trofile* tyrimu.

Tinkami šiam tyrimui pacientai anksčiau buvo gydyti mažiausiai trijų antivirusinių vaistinių preparatų klasių [≥ 1 NATI, ≥ 1 NNATI, ≥ 2 PI ir (arba) enfurvirtidu] vaistiniais preparatais arba buvo nustatytas atsparumas bent vienam kiekvienos šių klasių vaistiniam preparatui. Pacientai atsitiktiniu būdu santykiu 2:2:1 buvo suskirstyti į grupes ir vartojo 300 mg maraviroko dozę (dozės atitikmuo) vieną kartą per parą, du kartus per parą arba placebą ir kartu taikoma optimali nuo 3 iki 6 antiretrovirusinių vaistinių preparatų foninė terapija (išskyrus mažą ritonaviro dozę). OPP buvo parenkama, atsižvelgiant į asmens ankstesnio gydymo duomenis ir prieš gydymą nustatytą virusų genotipinį ir fenotipinį atsparumą.

5 lentelė. Pacientų demografiniai duomenys prieš pradėdant tyrimą (jungtiniai *MOTIVATE 1* ir *MOTIVATE 2* tyrimų duomenys)

Demografiniai duomenys prieš pradėdant tyrimą	300 mg maraviroko du kartus per parą + OPP	Placebas + OPP
	n = 426	n = 209
Amžius (metais)	46,3	45,7
(Ribos, metais)	21-73	29-72
Vyriška lytis	89,7 %	88,5 %
Rasė (baltaodžiai/juodaodžiai/kiti)	85,2 %/12 %/2,8 %	85,2 %/12,4 %/2,4 %
Vidutinis ŽIV-1 RNR kiekis prieš pradėdant tyrimą (log ₁₀ kopijų/ml)	4,85	4,86
CD4+ ląstelių kiekio mediana prieš pradėdant tyrimą (ląstelių/mm ³) (ribos, ląstelių/mm ³)	166,8 (2,0-820,0)	171,3 (1,0-675,0)

Patikros metu nustatyta $\geq 100\,000$ viruso kopijų/ml	179 (42,0 %)	84 (40,2 %)
Prieš pradedant tyrimą CD4+ ląstelių kiekis buvo ≤ 200 ląstelių/mm ³	250 (58,7 %)	118 (56,5 %)
Pacientų dalis (procentais) pagal GSS balą ¹ :		
0	102 (23,9 %)	51 (24,4 %)
1	138 (32,4 %)	53 (25,4 %)
2	80 (18,8 %)	41 (19,6 %)
≥ 3	104 (24,4 %)	59 (28,2 %)

¹ Remiantis *GeneSeq* atsparumo mėginium.

Pagrindžiamajame tyrime dalyvavo nedaug kitokių etninių grupių nei baltaodžiai pacientai, taigi apie šias pacientų populiacijas duomenys riboti.

CD4+ ląstelių kiekio padidėjimo vidurkis, palyginti su buvusiu prieš tyrimą, pacientų, kuriems gydymas 300 mg maraviroko doze du kartus per parą + OPP (+56 ląstelių/mm³) dėl tropizmo pokyčių, pasireiškusių dvejopo (mišraus) tropizmo ar CXCR4 virusų atsiradimu, buvo nepakankamai veiksmingas, grupėje buvo didesnis, nei pacientų, kuriems buvo nepakankamai veiksmingi placebo + OPP (+13,8 ląstelių/mm³), neatsižvelgiant į tropizmą.

6 lentelė. Veiksmingumo baigtys 48-tą savaitę (jungtiniai *MOTIVATE 1* ir *MOTIVATE 2* tyrimų duomenys)

Baigtys	300 mg maraviroko du kartus per parą + OPP n = 426	Placebas + OPP n = 209	Skirtumas ¹ (patikimumo intervalas ²)
ŽIV-1 RNR Vidutinis pokytis, palyginti su buvusiu prieš tyrimą (log kopijų/ml)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327, -0,783)
Pacientų, kuriems nustatyta < 400 ŽIV-1 RNR kopijų/ml, procentinė dalis	56,1 %	22,5 %	Šansų santykis: 4,76 (3,24, 7,00)
Pacientų, kuriems nustatyta < 50 ŽIV-1 RNR kopijų/ml, procentinė dalis	45,5 %	16,7 %	Šansų santykis: 4,49 (2,96, 6,83)
CD4+ ląstelių kiekis Pokytis, palyginti su buvusiu prieš tyrimą (ląstelių/ μ l)	122,78	59,17	63,13 (44,28, 81,99) ²

¹ p reikšmė < 0,0001

² Visų veiksmingumo vertinamųjų baigčių patikimumo intervalai buvo 95 %, išskyrus ŽIV-1 RNR pokyčio, kuris palyginti su buvusiu prieš tyrimą buvo 97,5 %.

MOTIVATE tyrimų, kuriuose buvo naudoti jautresni tropizmo patikros mėginiai (*Trofile ES*), retrospektyviosios analizės duomenimis, atsako dažnis (< 50 kopijų/ml 48-ą savaitę) pacientams, kuriems prieš pradedant tyrimą buvo nustatyti tik CCR5 tropiniai virusai, buvo 48,2 % vartojant maraviroką + OPP (n = 328) ir 16,3 % placebo + OPP gydytiems pacientams (n = 178).

300 mg maraviroko dozė du kartus per parą + OPP buvo pranašesnis už placebo + OPP visuose tiriamųjų pacientų pogrupiuose (žr. 7 lentelę). Pacientų, kuriems prieš pradedant gydymą nustatomas mažas CD4+ ląstelių kiekis (t. y. < 50 ląstelių/ μ l), baigtys buvo mažiau palankios. Šiame pogrupyje buvo daugiau blogos prognozės žymenų, pavyzdžiui: labai didelis atsparumas ir didelis virusų kiekis

prieš pradedant gydymą. Visgi nustatyta žymi gydymo maraviroku nauda, palyginti su placebo + OPP taikymu (žr. 7 lentelę).

7 lentelė. Pacientų, kuriems 48-tą savaitę nustatyta < 50 kopijų/ml, dalis pogrupiuose (jungtiniai MOTIVATE 1 ir MOTIVATE 2 tyrimų duomenys)

Pogrupiai	ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml	
	300 mg maraviroko du kartus per parą + OPP n = 426	Placebas + OPP n = 209
ŽIV-1 RNR patikra (kopijų/ml)		
< 100 000	58,4 %	26,0 %
≥ 100 000	34,7 %	9,5 %
Prieš tyrimą CD4+ (ląstelių/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 %
Aktyvių ARV kiekis taikant OPP ¹ :		
0	32,7 %	2,0 %
1	44,5 %	7,4 %
2	58,2 %	31,7 %
≥ 3	62 %	38,6 %

¹ Pagal GSS balą.

Pirmiau gydytų suaugusių pacientų, užsikrėtusių ne CCR5 tropiniais virusais, tyrimai

Dvigubai aklu būdu atliktas atsitiktinių imčių daugiacentris panašaus plano į MOTIVATE 1 ir MOTIVATE 2 bandomasis A4001029 tyrimas, kuriame dalyvavo ligoniai, užsikrėtę dvejopo (mišraus) tropizmo arba CXCR4 tropiniais ŽIV-1. Maraviroko vartojimas nebuvo susijęs su reikšmingu ŽIV-1 RNR koncentracijų sumažėjimu, palyginti su placebo vartojimu, taip pat, šiems tiriamiesiems nebuvo pastebėta nepageidaujamo poveikio CD4+ ląstelių kiekiui.

Pirmiau negydytų suaugusių pacientų, užsikrėtusių CCR5 tropiniais virusais, tyrimai

Atsitiktinių imčių dvigubai aklu būdu atlikto tyrimo (MERIT) metu maravirokas buvo palygintas su efavirenzu, abu vaistinius preparatus vartojant kartu su zidovudinu / lamivudinu (n = 721, 1:1). Po 48 savaičių gydymo maravirokas nebuvo pranašesnis už efavirenzą pagal vertinamąją baigtį ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml (atitinkamai 65,3, palyginti su 69,3 %, mažesnė pasikliautinoji juosta -11,9 %). Vartojant maraviroką, daugiau gydytų pacientų nutraukė gydymą dėl nepakankamo veiksmingumo (43, palyginti su 15), o tarp pacientų, kuriems gydymas buvo nepakankamai veiksmingumas, pacientų, kuriems pasireiškė įgytas atsparumas NRTI (daugiausiai lamivudinui), dalis buvo didesnė maraviroko grupėje. Mažiau pacientų nutraukė maraviroko vartojimą dėl nepageidaujamų reiškinų (15, palyginti su 49).

Tyrimai, kuriuose dalyvavo suaugę pacientai, kartu užsikrėtę B ir (arba) C hepatito virusų infekcija

Maraviroko, vartojamo kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniaisiais preparatais CCR5 tropiniais ŽIV-1 užsikrėtusiems tiriamiesiems, kurių ŽIV RNR yra < 50 kopijų/ml, kartu užsikrėtusiems B ir (arba) C hepatito virusų infekcija, saugumas kepenims buvo įvertintas keliuose centruose atlikto, atsitiktinių

imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamojo tyrimo metu. 70 tiriamųjų (A klasės pagal Child-Pugh, n = 64; B klasės pagal Child-Pugh, n = 6) atsitiktiniu būdu buvo atrinkti į maraviroko grupę ir 67 tiriamieji (A klasės pagal Child-Pugh, n = 59; B klasės pagal Child-Pugh, n = 8) atsitiktiniu būdu buvo atrinkti į placebo grupę.

Pagrindinis tikslas buvo įvertinti 3 ir 4 laipsnio ALT aktyvumo pokyčių (> 5 kartus viršijančių viršutinę normos ribą [VNR], kai pradinis ALT aktyvumas yra ≤ VNR; arba > 3,5 karto viršijančių viršutinę normos ribą [VNR], kai pradinis ALT aktyvumas yra > VNR) 48-ąją savaitę dažnį. Po vieną tiriamąjį kiekvienoje gydymo grupėje atitiko pagrindinę vertinamąją baigtį 48-ąją savaitę (8-ąją savaitę placebo grupėje ir 36-ąją savaitę maraviroko grupėje).

Tyrimai, kuriuose dalyvavo pirmiau gydyti vaikų populiacijos pacientai, užsikrėtę CCR5 tropiniais virusais

A4001031 tyrimas yra atviras, keliuose centruose atliktas tyrimas, kuriame dalyvavo vaikų populiacijos pacientai (nuo 2 metų iki mažiau kaip 18 metų), kuriems padidinto jautrumo *Trofile* mėginiu buvo diagnozuota CCR5 tropinių ŽIV-1 infekcija. Tiriamiesiems patikros metu turėjo būti nustatyta daugiau kaip 1 000 ŽIV-1 RNR kopijų mililitre.

Visi tiriamieji (n = 103) vartojo maraviroką du kartus per parą ir buvo gydyti pagal OPP. Maraviroko dozė buvo apskaičiuota pagal kūno paviršiaus plotą ir dozės koreguotos atsižvelgiant į tai, ar tiriamasis vartoja stipraus poveikio CYP3A inhibitorių ir (arba) sužadinančius vaistinius preparatus.

Vaikų populiacijos pacientų, turinčių palankų tropizmą, grupėje 40 % patikros mėginių buvo nustatytas dvejopas (mišrus) tropizmas ar CXCR4 tropiniai virusai (2-6 metų grupėje – 8 iš 27, 30 %, 6-12 metų grupėje – 31 iš 81, 38 % ir 12-18 metų grupėje – 41 iš 90, 46 %), o tai rodo tropizmo nustatymo ir vaikų populiacijos pacientams svarbą.

Populiaciją sudarė 52 % moteriškos lyties ir 69 % juodaodžiai tiriamieji, kurių vidutinis amžius – 10 metų (kitimo sritis – nuo 2 metų iki 17 metų). Pradedant tyrimą, ŽIV-1 RNR vidutinė koncentracija plazmoje buvo 4,3 \log_{10} kopijų/ml (kitimo sritis – nuo 2,4 iki 6,3 \log_{10} kopijų mililitre), CD4+ ląstelių vidutinis kiekis – 551 ląstelė/mm³ (kitimo sritis – nuo 1 iki 1 654 ląstelės/mm³) ir CD4+ vidutinė % dalis – 21 % (kitimo sritis – nuo 0 % to 42 %).

48-ąją savaitę išanalizavus dingusių, pakeitusių arba nutraukusių gydymą tiriamųjų, prilygintų nepakankamam gydymo veiksmingumui, duomenis, 48 % maraviroku ir pagal OPP gydytiems tiriamiesiems buvo pasiektos mažesnės kaip 48 kopijų/ml ŽIV-1 RNR koncentracijos, o 65 % tiriamųjų buvo pasiektos mažesnės kaip 400 kopijų mililitre ŽIV-1 RNR koncentracijos. CD4+ ląstelių vidutinio kiekio (procentinės dalies) padidėjimas per laikotarpį nuo tyrimo pradžios iki 48 savaitės buvo 247 ląstelės/mm³ (5 %).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija

Maraviroko absorbcija kinta, būna keli absorbcijos pikai. Sveikų savanorių, išgėrusių vienkartinę 300 mg tiekiamų tablečių dozę, plazmoje vidutinė didžiausia maraviroko koncentracija atsiranda po 2 valandų (ribos 0,5-4 valandų). Išgertų didesnių nei rekomenduojamos maraviroko dozių farmakokinetika dozei neproporcinga. Absoliutus 100 mg dozės biologinis prieinamumas – 23 %, o numatomas 300 mg dozės – 33 %. Maravirokas yra P-glikoproteino pernašos substratas.

Sveikų suaugusių savanorių, išgėrusių 300 mg tabletę kartu su labai riebiais pusryčiais, plazmoje maraviroko C_{max} ir AUC sumažėja 33 %, o išgėrusių 75 mg geriamojo tirpalo kartu su labai riebiais pusryčiais plazmoje maraviroko AUC sumažėja 73 %. Tablečių tyrimai atskleidė mažesnę maisto įtaką vartojant didesnes dozes.

Tyrimų, kuriuose dalyvavo suaugę tiriamieji (vartojant tablečių formas), arba tyrimų vaikų populiacijoje (vartojant ir tablečių, ir geriamojo tirpalo formas), metu maisto apribojimų nebuvo. Duomenys nesukėlė kokių nors svarbių abejonių dėl veiksmingumo ar saugumo, susijusių su dozės vartojimu valgant arba be maisto. Taigi, rekomenduojamas maraviroko tablečių ir geriamojo tirpalo dozės suaugusiesiems, paaugliams ir 2 metų ar vyresniems vaikams, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 10 kg, galima vartoti valgant ir be maisto (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

Maravirokas prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų (maždaug 76 %), jam būdingas vidutinio stiprumo afinitetas albuminui ir alfa 1 rūgšties glikoproteinui. Maraviroko pasiskirstymo tūris – maždaug 194 l.

Biotransformacija

Tyrimai su žmonėmis ir tyrimai *in vitro* su žmogaus kepenų mikrosomomis bei svarbiausiais fermentais parodė, kad daugiausia maraviroko biotransformuojama citochromo P450 sistemoje, susidaro iš esmės ŽIV-1 neveikiantys metabolitai. Tyrimai *in vitro* rodo, kad CYP3A4 yra svarbiausias izofermentas, veikiantis maraviroko biotransformaciją. Be to, tyrimai *in vitro* rodo, kad polimorfiniai CYP2C9, CYP2D6 ir CYP2C19 izofermentai didelės įtakos maraviroko biotransformacijai neturi.

Maravirokas yra svarbiausia kraujotakoje esanti medžiaga (maždaug 42 % radioaktyvumo) po vienkartinės 300 mg dozės išgėrimo. Svarbiausias žmogaus kraujotakoje esantis metabolitas yra antrinis aminas (maždaug 22 % radioaktyvumo), susidarantis N-dealkilinimo būdu. Šis poliarinis metabolitas svarbaus farmakologinio poveikio nedaro. Kiti metabolitai atsiranda monooksidacijos būdu ir lemia mažą dalį plazmos radioaktyvumo.

Eliminacija

Atlikti vienkartinės 300 mg žymėtojo ¹⁴C maraviroko dozės masės pusiausvyros ir ekskrecijos tyrimai. Per 168 valandas maždaug 20 % radioaktyvumo pasišalino su šlapimu ir 76 % – su išmatomis. Daugiausia vaistinio preparato šalinama maraviroko pavidalu su šlapimu (vidutiniškai 8 % dozės) ir su išmatomis (vidutiniškai 25 % dozės). Kita dalis šalinama metabolitų pavidalu. Į veną sušvirškšto maraviroko (30 mg) pusinis periodas buvo 13,2 val., 22 % dozės pasišalino nepakitusio vaistinio preparato pavidalu su šlapimu, bendrasis klirensas buvo 44,0 l/val., klirensas pro inkstus 10,17 l/val.

Ypatingųjų populiacijų pacientai

Vaikų populiacija

Maraviroko farmakokinetikos duomenys buvo įvertinti klinikinio tyrimo A4001031 dozės nustatymo etapo metu, intensyviosios atrankos būdu ištyrus 50 gydytų, CCR5 tropiniais ŽIV-1 užsikrėtusių vaikų populiacijos pacientų nuo 2 iki 18 metų (kūno masė nuo 10,0 iki 57,6 kg). Dozės buvo vartotos valgant intensyvaus farmakokinetikos vertinimo dienomis ir optimizuojamos, kad būtų pasiekta didesnė kaip 100 ng/ml vidutinė koncentracija per dozavimo intervalą ($C_{vidutinė}$). Kitais atvejais maravirokas buvo vartotas valgant arba be maisto. Pradinė maraviroko dozė buvo apskaičiuota pagal suaugusiųjų dozes, atsižvelgiant į pagal kūno paviršiaus plotą (KPP) 1,73 m² nustatytas vaikų ir paauglių KPP (m²) ribas. Be to, dozuojama buvo atsižvelgiant į tai, ar tiriamieji pagal OPP vartoja stipraus poveikio CYP3A inhibitorių (38 iš 50), stipraus poveikio CYP3A sužadinančius vaistinius preparatus (2 iš 50) arba kitus vaistinius preparatus, kurie nėra stipraus poveikio CYP3A inhibitoriai ar stipraus poveikio CYP3A sužadinantys vaistiniai preparatai (10 iš 50). Visų tiriamųjų, įskaitant papildomus 47 tiriamuosius, kurie vartojo stipraus poveikio CYP3A inhibitorius, nedalyvavusius dozės nustatymo etape, farmakokinetikos duomenys buvo vertinti išsklaidytos atrankos būdu. Stipraus poveikio CYP3A inhibitorių ir (arba) sužadinančių vaistinių preparatų įtaka maraviroko

farmakokinetikos rodmenims vaikų populiacijos pacientų organizme buvo panaši į stebėtą suaugusiesiems.

Pagal KPP (m^2) nustatytos ribos buvo moduluojamos, atsižvelgiant į pagal kūno masę (kg) nustatytas ribas, norint supaprastinti dozavimą ir sumažinti dozavimo klaidas (žr. 4.2 skyrių). Vartojant pagal kūno masę (kg) nustatytas dozes pirmiau gydytiems, ŽIV-1 užsikrėtusiems vaikams ir paaugliams, maraviroko ekspozicijos buvo panašios į stebėtas pirmiau gydytiems suaugusiesiems, vartojantiems rekomenduojamas dozes kartu su kitais vaistiniaisiais preparatais. Maraviroko farmakokinetika jaunesnių kaip 2 metų vaikų populiacijos pacientų organizme neištirta (žr. 4.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Atlikta I/IIa ir III fazės tyrimų populiacijos (16-75 metų) analizė parodė, kad amžius įtakos farmakokinetikai neturi (žr. 4.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Atliktas tyrimas, kurio metu 300 mg maraviroko dozės farmakokinetika asmenų, sergančių sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu ($KL_{\text{kreatinino}} < 30$ ml/min., $n = 6$) ir galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), organizme buvo palyginta su sveikų savanorių ($n = 6$). Geometrinis maraviroko AUC_{inf} vidurkis (CV%) buvo toks: sveikų savanorių organizme (normali inkstų funkcija) 1 348,4 ng val./ml (61 %), sergant sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu 4 367,7 ng val./ml (52 %), sergant GSIL (dozuojant po dializės seanso) 2 677,4 ng val./ml (40 %) ir sergant GSIL (dozuojant prieš dializės seansą) 2 805,5 ng val./ml (45 %). C_{max} (CV%) buvo 335,6 ng/ml (87 %) sveikų savanorių organizme (normali inkstų funkcija), 801,2 ng/ml (56 %) sergant sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, 576,7 ng/ml (51 %) sergant GSIL (dozuojant po dializės seanso) ir 478,5 ng/ml (38 %) sergant GSIL (dozuojant prieš dializės seansą). Dializė minimaliai veikė ekspoziciją tiriamųjų, sergančių GSIL, organizme. Ekspozicijos tiriamųjų, sergančių sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu ar GSIL, organizme buvo ribose, kurios nustatytos vienkartinės 300 mg maraviroko dozės tyrimų su sveikais savanoriais, kurių inkstų funkcija normali, metu. Taigi pacientams, kurie serga inkstų funkcijos sutrikimu ir maraviroką vartoja ne kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais, dozę keisti nebūtina (žr. 4.2, 4.4 ir 4.5 skyrius).

Be to, tyrimo metu kartotinių maraviroko dozių, vartojamų kartu su 1 000/100 mg sakvinaviro/ritonaviro du kartus per parą (stiprus CYP3A4 inhibitorius) 7 paras, farmakokinetika tiriamųjų, kurie serga lengvu ($KL_{\text{kreatinino}} > 50$ ir ≤ 80 ml/min., $n = 6$) ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu ($KL_{\text{kreatinino}} \geq 30$ ir ≤ 50 ml/min., $n = 6$), organizme buvo palyginta su sveikų savanorių ($n = 6$). Tiriamieji vartojo 150 mg maraviroko dozes skirtingu dažnumu (sveiki savanoriai kas 12 valandų, sergantieji lengvu inkstų funkcijos sutrikimu kas 24 valandas, sergantieji vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu kas 48 valandas). Vidutinė maraviroko koncentracija ($C_{\text{vidutinė}}$) po 24 val. tiriamųjų, kurių inkstų funkcija normali, ir tų kurie serga lengvu inkstų funkcijos sutrikimu ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu, buvo atitinkamai 445,1 ng/ml, 338,3 ng/ml ir 223,7 ng/ml. Tiriamųjų, sergančių vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu, maraviroko $C_{\text{vidutinė}}$ praėjus 24-48 valandoms, buvo maža ($C_{\text{vidutinė}} 32,8$ ng/ml). Taigi dozuojant vaistinį preparatą rečiau kaip kas 24 valandas, asmenų, kurie serga inkstų funkcijos sutrikimu, organizme vaistinio preparato ekspozicija laikotarpiu nuo 24 iki 48 valandos gali būti netinkama.

Pacientams, kurie serga inkstų funkcijos sutrikimu ir maraviroką vartoja kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais, būtina keisti dozę (žr. 4.2, 4.4 ir 4.5 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Didelė dalis maraviroko metabolizuojama kepenyse ir eliminuojama pro kepenis. Atliktas palyginamasis vienkartinės 300 mg maraviroko dozės tyrimas su pacientais, sergančiais lengvu (A klasės pagal Child-Pugh, $n = 8$) ir vidutinio sunkumo (B klasės pagal Child-Pugh, $n = 8$) kepenų funkcijos sutrikimu, palyginti su sveikais asmenimis ($n = 8$). C_{max} ir AUC_{last} geometrinis vidutinis santykis buvo atitinkamai bent 11 % ir 25 % didesnis asmenų, kurie sirgo lengvu kepenų funkcijos

sutrikimu, ir atitinkamai 32 % ir 46 % didesnis asmenų, kurie sirgo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, palyginti su asmenimis, kurių kepenų funkcija normali. Vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimo įtaka gali būti nepakankamai įvertinta dėl duomenų apie pacientus, kurių organizme metabolizmas susilpnėjęs, stokos ir sustiprėjusio šių pacientų organizme klirenso pro inkstus. Taigi duomenis vertinti reikia atsargiai. Maraviroko farmakokinetika ligonių, sergančių sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, organizme netirta (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Rasė

Svarbių farmakokinetikos skirtumų baltaodžių, azijiečių ir juodaodžių asmenų organizme nenustatyta. Kitų rasių asmenų organizme farmakokinetika netirta.

Lytis

Svarbių farmakokinetikos skirtumų nenustatyta.

Farmakogenomika

Maraviroko farmakokinetika priklauso nuo CYP3A5 aktyvumo ir raiškos, kuri gali skirtis dėl genetinių skirtumų. Nustatyta, kad tiriamųjų, turinčių veiklius CYP3A5 (CYP3A5*1 alelį), organizme maraviroko ekspozicijos būna mažesnės, palyginti su tiriamaisiais, kurių aktyvumas CYP3A5 yra sutrikęs (t. y. CYP3A5*3, CYP3A5*6 ir CYP3A5*7). CYP3A5 alelio dažnis priklauso nuo etninės kilmės: daugumos (maždaug 90 %) baltaodžių organizme CYP3A5 substratų metabolizmas yra silpnas (t. y. šių asmenų organizme nėra veiklių CYP3A5 alelių kopijų), o maždaug 40 % afroamerikiečių ir 70 % į pietus nuo Sacharos gyvenančių afrikiečių organizme šis metabolizmas yra stiprus (t. y. šių asmenų organizme būna dviejų veiklių CYP3A5 alelių kopijos).

I fazės tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki savanoriai, duomenimis, vartojant 300 mg maraviroko dozę du kartus per parą, CYP3A5 genotipą, kuris užtikrina stiprų maraviroko metabolizmą (2 CYP3A5*1 aleliai; n = 12), turinčių juodaodžių organizme, palyginti su juodaodžiais (n = 11) ir baltaodžiais (n = 12) tiriamaisiais, turinčiais CYP3A5 genotipą, kurio atveju maravirokas yra metabolizuojamas silpnai (nėra CYP3A5*1 alelio), *AUC* buvo atitinkamai 37 % ir 26 % mažesni. Maraviroko ekspozicijos skirtumai asmenų, kurių organizme CYP3A5 veikiamas metabolizmas yra stiprus arba silpnas, skirtumas sumažėjo, maraviroką vartojant kartu su stipraus poveikio CYP3A inhibitoriumi: 150 mg maraviroko dozę vieną kartą per parą kartu su darunaviru/kobicistatu (800/150 mg) vartojančių tiriamųjų, kurių organizme CYP3A5 veikiamas metabolizmas yra stiprus (n = 12), organizme maraviroko *AUC* buvo 17 % mažesnė, palyginti su tiriamųjų, kurių organizme CYP3A5 veikiamas metabolizmas yra silpnas (n = 11).

Visiems I fazės tyrime dalyvavusiems tiriamiesiems buvo pasiektos C_{avg} koncentracijos, kurios, kaip buvo įrodyta III fazės tyrimo, kuriame dalyvavo pirmiau negydyti suaugę pacientai, metu (*MERIT*), yra susijusios su beveik maksimaliu virusologiniu veiksmingumu vartojant maraviroką (75 ng/ml). Todėl, nepaisant susijusių CYP3A5 genotipo paplitimo skirtumų, CYP3A5 genotipo poveikis maraviroko ekspozicijai nelaikomas kliniškai reikšmingu ir, atsižvelgiant į CYP3A5 genotipą, rasę ar etninę priklausomybę, maraviroko dozės keisti nereikia.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Svarbiausias farmakologinis poveikis (afinitetas CCR5 receptoriams) nustatytas beždžionių (100 % prisijungimas prie receptorių) ir ribotas pelių, žiurkių, triušų ir šunų organizme. Pelėms ir žmonėms, kurių organizme dėl genetinės informacijos pašalinimo stinga CCR5 receptorių, nepageidaujamo poveikio nenustatyta.

In vitro ir *in vivo* tyrimai parodė, kad didesnės už gydomąją maraviroko dozės gali ilginti QTc intervalą, nepasireiškiant aritmijai.

Kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimai su žiurkėmis parodė, kad svarbiausiais toksinio poveikio organas taikiny yra kepenys (transaminazių suaktyvėjimas, tulžies latakų išvešėjimas ir nekrozė).

Maraviroko kancerogeninis poveikis buvo tiriamas 6 mėnesių tyrimo su pelėmis, turinčiomis paveldimos genetinės medžiagos, perkeltos iš kito organizmo, bei 24 mėnesių tyrimo su žiurkėmis metu. Tyrimo su pelėmis duomenimis, maravirokas, kai jo sisteminė ekspozicija buvo nuo 7 iki 39 kartų didesnė nei ekspozicija (pagrįsta $AUC_{0-24\text{val}}$ vertinimu) organizme žmogaus, vartojančio didžiausią rekomenduojamą 300 mg dozę du kartis per parą, statistiškai reikšmingai nedažnino jokios rūšies auglių. Tyrimo su žiurkėmis duomenimis, maravirokas, kai jo sisteminė ekspozicija buvo 21 kartą didesnė nei numatoma ekspozicija organizme žmogaus, sukėlė skydliaukės adenomų, susijusių su adaptaciniais kepenų pokyčiais. Manoma, kad šių reiškinių reikšmė žmogui maža. Be to, tiriamosioms žiurkėms, kurių organizme sisteminė ekspozicija buvo mažiausiai 15 kartų didesnė nei numatoma laisvo maraviroko ekspozicija žmogaus organizme, nustatytas tulžies latakų vėžys (2 iš 60 patinų, gavusių 900 mg/kg dozę) ir tulžies latakų auglys (1 iš 60 patelių, gavusių 500 mg/kg dozę).

Daugybė *in vitro* ir *in vivo* mėginių, įskaitant atvirkštines bakterijų mutacijas, chromosomų aberacijas su žmogaus limfocitais ir pelių kaulų čiulpų mikrobranduoliais, maraviroko mutageninio ar genotoksinio poveikio neparodė.

Iki 1 000 mg/kg maraviroko dozės netrikdė žiurkių patinų ir patelių poravimosi ar vislumo bei neveikė žiurkių patinų spermą. Tokios dozės ekspozicija yra 39 kartus didesnė nei klinikoje nustatoma AUC , vartojant 300 mg dozę du kartus per parą.

Embriono ir vaisiaus raidos tyrimai atlikti su žiurkėmis ir triušiais, duodant dozes, kurioms esant, AUC būna atitinkamai iki 39 ir 34 kartų didesnė nei klinikoje nustatoma, vartojant 300 mg dozę du kartus per parą dozę. Triušių patelėms toksinės dozės lėmė 7 triušiukų, o vidutinė 75 mg/kg dozė – vieno triušiuko išorinius apsigimimus.

Pre- ir postnatalinio vystymosi tyrimai atlikti su žiurkėmis ir triušiais, duodant dozes, kurioms esant, AUC būna iki 27 kartų didesnė nei klinikoje nustatoma, vartojant 300 mg dozę du kartus per parą. Vienintelis poveikis buvo šiek tiek padidėjęs motorinis aktyvumas mažiems ir suaugusiems žiurkių patinams duodant dideles dozes, nors duodant patelėms, jokio poveikio nepasireiškė. Kitų jauniklių raidos parametru, įskaitant vislumą ir reprodukcinę elgseną, patelei duodamas maravirokas neveikė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Mikrokristalinė celiuliozė
Bevandenis kalcio-vandenilio fosfatas,
Karboksimetilkrakmolo natrio druska
Magnio stearatas

Plėvelė

Polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E 171)
Makrogolis 3350
Talkas
Sojų lecitinas
Indigokarmino aliuminio kraplakas (E 132)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

CELSENTRI 25 mg plėvele dengtos tabletės

120 plėvele dengtų tablečių didelio tankio polietileno buteliukai (DTPE) su polipropileno vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, karščio indukcijos būdu užsandarinti aliuminio folijos / polietileno plomba.

CELSENTRI 75 mg plėvele dengtos tabletės

120 plėvele dengtų tablečių didelio tankio polietileno buteliukai (DTPE) su polipropileno vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, karščio indukcijos būdu užsandarinti aliuminio folijos / polietileno plomba.

CELSENTRI 150 mg plėvele dengtos tabletės

180 plėvele dengtų tablečių didelio tankio polietileno buteliukai (DTPE) su polipropileno vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, karščio indukcijos būdu užsandarinti aliuminio folijos / polietileno plomba.

30, 60, 90 plėvele dengtų tablečių ir sudėtinė pakuotė, kurioje yra 180 (2 pakuotės po 90) plėvele dengtų tablečių, polivinilo chlorido (PVC) ir vaikų sunkiai atidaromos aliuminio/polietileno tereftalato (PET) dengiančios folijos lizdinės plokštelės kartono dėžutėse.

CELSENTRI 300 mg plėvele dengtos tabletės

180 plėvele dengtų tablečių didelio tankio polietileno buteliukai (DTPE) su polipropileno vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, karščio indukcijos būdu užsandarinti aliuminio folijos / polietileno plomba.

30, 60, 90 plėvele dengtų tablečių ir sudėtinė pakuotė, kurioje yra 180 (2 pakuotės po 90) plėvele dengtų tablečių, polivinilo chlorido (PVC) ir vaikų sunkiai atidaromos aliuminio/polietileno tereftalato (PET) dengiančios folijos lizdinės plokštelės kartono dėžutėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

CESENTRI 25 mg plėvele dengtos tabletės
EU/1/07/418/011

CESENTRI 75 mg plėvele dengtos tabletės
EU/1/07/418/012

CESENTRI 150 mg plėvele dengtos tabletės
EU/1/07/418/001 (180 tablečių)
EU/1/07/418/002 (30 tablečių)
EU/1/07/418/003 (60 tablečių)
EU/1/07/418/004 (90 tablečių)
EU/1/07/418/005 (2 x 90 tablečių – sudėtinė pakuotė)

CESENTRI 300 mg plėvele dengtos tabletės
EU/1/07/418/006 (180 tablečių)
EU/1/07/418/007 (30 tablečių)
EU/1/07/418/008 (60 tablečių)
EU/1/07/418/009 (90 tablečių)
EU/1/07/418/010 (2 x 90 tablečių – sudėtinė pakuotė)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2007 m. rugsėjo 18 d.
Paskutinio perregistravimo data 2012 m. liepos 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CELSENTRI 20 mg/ml geriamasis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename geriamojo tirpalo mililitre yra 20 mg maraviroko.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: kiekviename geriamojo tirpalo mililitre yra 1 mg natrio benzoato (E211).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamasis tirpalas.

Skaidrus, bespalvis geriamasis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Jau gydytų suaugusiųjų, paauglių ir 2 metų bei vyresnių vaikų, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 10 kg, užsikrėtusių tik CCR5 tropiniu ŽIV-1, gydymas CELSENTRI kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

4.3 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Dozavimas

Prieš pradėdant vartoti CELSENTRI, atitinkamais patvirtintais metodais ištyrus naujai paimtus kraujo mėginius, turi būti nustatyta, kad pacientas užsikrėtęs tik CCR5 tropiniu ŽIV-1 (t. y. nenustatoma CXCR4 arba dvejetainio tropizmo [mišrių] virusų). Klinikinių CELSENTRI tyrimų metu buvo naudojamas *Monogram Trofile* tyrimas (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Įvertinus gydymo istoriją ir saugomus mėginius, virusų tropizmo tiksliai numatyti negalima.

Duomenų apie pakartotinį CELSENTRI vartojimą pacientams, kuriems šiuo metu nustatomas tik CCR5 tropinis ŽIV-1, bet anksčiau CXCR4 ar dvejetainio tropizmo (mišrių) virusų infekcijos gydymas CELSENTRI (ar kitais CCR5 antagonistais) buvo neveiksmingas, šiuo metu nėra. Duomenų apie skirtingų grupių antiretrovirusinių vaistinių preparatų pakeitimą CELSENTRI pacientams, kurių virusologinis atsakas nuslopintas, duomenų nėra. Reikia numatyti kitas gydymo galimybes.

Suaugusieji

Rekomenduojama CELSENTRI dozė – 150 mg (vartojant kartu su stipraus poveikio CYP3A inhibitoriumi kartu su stipraus poveikio CYP3A sužadinančiu vaistiniu preparatu arba be stipraus poveikio CYP3A sužadinančio vaistinio preparato), 300 mg (vartojant be stipraus poveikio CYP3A inhibitorių ar sužadinančių vaistinių preparatų) arba 600 mg (vartojant kartu su stipraus poveikio CYP3A sužadinančiu vaistiniu preparatu be stipraus poveikio CYP3A inhibitoriaus) du kartus per

parą, atsižvelgiant į sąveiką su kartu vartojamais kitais antiretrovirusiniais ar kitokiais vaistiniais preparatais (žr. 4.5 skyrių).

Vaikai nuo 2 metų, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 10 kg

Rekomenduojama CELSENTRI dozė turi būti skiriama, atsižvelgiant į kūno masę (kg) ir negali būti didesnė už suaugusiesiems rekomenduojamą dozę. Jeigu vaikas negali patikimai nuryti CELSENTRI tablečių, reikia skirti geriamąjį tirpalą (20 mg viename mililitre).

Rekomenduojama CELSENTRI dozė skiriasi priklausomai nuo sąveikos su kartu vartojamais antiretrovirusiniais ir kitais vaistiniais preparatais. Atitinkamą dozavimą suaugusiesiems žr. 4.5 skyriuje.

Dauguma vaistinių preparatų dėl sąveikos daro didelę įtaką maraviroko ekspozicijai. Prieš nustatant CELSENTRI dozę pagal kūno masę, reikia atidžiai nustatyti suaugusiųjų dozę pagal 2 lentelę 4.5 skyriuje. Tada pagal toliau esančią 1 lentelę galima nustatyti atitinkamą dozę vaikų populiacijos pacientams. Jeigu vis dar lieka abejonių, reikia kreiptis konsultacijos į vaistininką.

1 lentelė. Rekomenduojamas dozavimo planas 2 metų ir vyresniems vaikams, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 10 kg

Dozavimas suaugusiesiems*	Kartu vartojami vaistiniai preparatai	CELSENTRI dozė vaikams, atsižvelgiant į kūno masę			
		Nuo 10 iki mažiau kaip 20 kg	Nuo 20 iki mažiau kaip 30 kg	Nuo 30 iki mažiau kaip 40 kg	Ne mažiau kaip 40 kg
150 mg du kartus per parą	CELSENTRI su vaistiniais preparatais, kurie yra stipraus poveikio CYP3A inhibitoriai (su CYP3A sužadinančiu vaistiniu preparatu ar be CYP3A sužadinančio vaistinio preparato)	50 mg du kartus per parą	75 mg du kartus per parą	100 mg du kartus per parą	150 mg du kartus per parą
300 mg du kartus per parą	CELSENTRI su vaistiniais preparatais, kurie nėra stipraus poveikio CYP3A inhibitoriai ar stipraus poveikio CYP3A sužadinantys vaistiniai preparatai	Trūksta duomenų, kurie pagrįstų tokių dozių vartojimą.		300 mg du kartus per parą	300 mg du kartus per parą
600 mg du kartus per parą	CELSENTRI su vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A sužadinantys vaistiniai preparatai (be stipraus poveikio CYP3A inhibitoriaus)	Trūksta duomenų, kurie pagrįstų tokių dozių vartojimą, ir todėl CELSENTRI nerekomenduojama vartoti vaikams, kurie kartu vartoja sąveikaujančių vaistinių preparatų, kuriuos vartojantiems suaugusiesiems reikėtų vartoti 600 mg dozę du kartus per parą.			

* Remiantis vaistinių preparatų tarpusavio sąveika (žr. 4.5 skyrių).

Ypatingosios populiacijos

Senyvi pacientai

Vyresnių nei 65 metų pacientų gydymo patirtis ribota (žr. 5.2 skyrių), todėl šios grupės pacientus gydyti CELSENTRI reikia atsargiai.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Suaugusiems pacientams, kurių kreatinino klirensas yra < 80 ml/min., jau vartojantiems stipraus poveikio CYP3A4 inhibitorius, maraviroko dozės intervalą reikia koreguoti iki 150 mg vieną kartą per parą (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Vaistinių preparatų ar gydymo planų, kuriems būdingas toks stiprus CYP3A4 slopinimas, pavyzdžiai yra:

- ritonaviru sustiprinti proteazės inhibitoriai (išskyrus tipranavirą ir ritonavirą);
- kobicistatas;
- itrakonazolas, vorikonazolas, klaritromicinas ir telitromicinas;
- telapreviras ir bocepreviras.

CELSENTRI reikia vartoti atsargiai suaugusiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($KL_{\text{kreatinino}} < 30$ ml/min.), vartojantiems stipraus poveikio CYP3A4 inhibitorius (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Nėra duomenų, kuriais remiantis būtų galima rekomenduoti specifinę dozę vaikų populiacijos pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, todėl šios populiacijos pacientams CELSENTRI vartoti reikia atsargiai.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Duomenų apie suaugusius pacientus, kurie serga kepenų funkcijos sutrikimu, yra mažai ir nėra duomenų, kuriais remiantis būtų galima rekomenduoti specifinę dozę vaikų populiacijos pacientams. Todėl pacientams, kuriems pasireiškia kepenų funkcijos sutrikimas, CELSENTRI vartoti reikia atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacijos pacientai (jaunesni kaip 2 metų kūdikiai arba vaikai, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 10 kg)

CELSENTRI saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 metų kūdikiams ar vaikams, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 10 kg, neištirti (žr. 5.2 skyrių). Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

CELSENTRI galima gerti valgant arba be maisto.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrieji

Nors įrodytas antiretrovirusinio gydymo virusų slopinimo veiksmingumas reikšmingai sumažinant kitų asmenų užkrėtimo virusais lytiniu keliu riziką, liekamosios rizikos paneigti negalima. Kad būtų išvengta kitų asmenų užkrėtimo virusais, reikia laikytis atsargumo priemonių pagal nacionalines rekomendacijas.

Kepenų liga

Specialių maraviroko saugumo ir veiksmingumo tyrimų su ligoniais, sergančiais svarbiomis gretutinėmis kepenų ligomis, neatlikta.

Užregistruota toksinio poveikio kepenims ir kepenų pažeidimo su alergijos požymiais, kuriuos sukėlė maravirokas, atvejų. Be to, tyrimų, kuriuose dalyvavo gydyti ŽIV užsikrėtę ligoniai, metu vartojant maraviroką, nustatytas kepenų nepageidaujimų reakcijų padažnėjimas, visgi 3 ar 4 laipsnio kepenų funkcijos tyrimų rodmenų sutrikimų iš viso nepadaugėjo (žr. 4.8 skyrių). Anksčiau negydytiems pacientams kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai pasireiškė nedažnai ir tiriamųjų grupėse dažnis buvo panašus (žr. 4.8 skyrių). Ligonius, kurie prieš pradedant gydymą sirgo kepenų funkcijos sutrikimu, įskaitant lėtinį aktyvų hepatitą, taikant sudėtinę antiretrovirusinę terapiją, kepenų funkcijos tyrimų rodmenų sutrikimai gali padažnėti, taigi tokius ligonius reikia stebėti įprasta tvarka.

Jeigu ligoniui atsiranda ūminio hepatito požymių ar simptomų, ypač, jeigu įtariamas su vaistinio preparato vartojimu susijęs jautrumo padidėjimas arba padaugėja kepenų transaminazių ir kartu atsiranda išbėrimas ar kitų galimo sisteminio jautrumo padidėjimo simptomų (pvz., niežtintysis išbėrimas, eozinofilija ar IgE padaugėjimas), labai atidžiai apsvarsčius, maraviroko vartojimą reikia nutraukti.

Duomenys apie pacientus, kurie kartu yra užsikrėtę B ir (arba) C hepatito virusų infekcija, yra riboti (žr. 5.1 skyrių). Tokius pacientus gydyti reikia atsargiai. Tais atvejais, jeigu kartu vartojama antivirusinių preparatų nuo B ir (arba) C hepatito, žr. atitinkamų vaistinių preparatų charakteristikų santraukas.

Ligonių, kurių kepenų funkcija susilpnėjusi, gydymo patirtis ribota, taigi maraviroką šios grupės pacientams reikia vartoti atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Sunkios odos ir padidėjusio jautrumo reakcijos

Buvo pranešta apie pacientams, vartojantiems maraviroką, pasireiškusias padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant sunkius ir gyvybei pavojų galinčius kelti reiškinius, daugeliu atvejų kartu vartojant kitus vaistinius preparatus, susijusius su šiomis reakcijomis. Tokios reakcijos buvo bėrimas, karščiavimas ir kartais organų funkcijos sutrikimas bei kepenų nepakankamumas. Jeigu atsiranda sunkių odos ar padidėjusio jautrumo reakcijų požymių ir simptomų, reikia nedelsiant nutraukti maraviroko ir kitų įtariamų vaistinių preparatų vartojimą. Reikia stebėti klinikinę būklę ir svarbius biocheminių tyrimų rodmenis bei pradėti atitinkamą simptominių gydymą.

Saugumas širdies ir kraujagyslių sistemai

Duomenys apie maraviroko vartojimą pacientams, sergantiems sunkia širdies ir kraujagyslių liga, riboti, taigi tokius pacientus gydyti maraviroku reikia labai atsargiai. Pagrindžiamųjų tyrimų, kuriuose dalyvavo anksčiau gydyti pacientai, duomenimis, išeminės širdies ligos reiškiniai dažniau nustatyta pacientams, gydytiems maraviroku nei placebo (11 iš 609 pacientų metų, palyginti su 0 iš 111 pacientų metų). Negydytiems pacientams tokie reiškiniai maraviroko ir kontrolinio vaistinio preparato (efavirenzo) grupėje pasireiškė panašiu dažniu.

Ortostatinė hipotenzija

Sveikiems savanoriams, tyrimų metu vartojusiems didesnes nei rekomenduojamas maraviroko dozes, ortostatinės hipotenzijos simptomų atsirado dažniau nei vartojusiems placebo. Reikia būti atsargiems, skiriant vartoti maraviroko pacientams, kartu vartojantiems vaistinių preparatų, kurie gali mažinti kraujospūdį. Be to, maraviroko reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems pasireiškia sunkus inkstų funkcijos nepakankamumas, kurie turi ortostatinės hipotenzijos atsiradimo rizikos veiksnių arba anksčiau buvo patyrę ortostatinę hipotenziją. Pacientams, kurie serga gretutine širdies ir kraujagyslių

liga, gali būti didesnė kardiovaskulinių nepageidaujamų reakcijų, kuriuos sukelia ortostatinė hipotenzija, rizika.

Inkštų funkcijos sutrikimas

Sergantiems sunkiu inkštų funkcijos nepakankamumu pacientams, kurie gydomi stipraus poveikio CYP3A inhibitoriais arba sustiprintais proteazės inhibitoriais (PI) ir maraviroku, gali padidėti ortostatinės hipotenzijos rizika. Ši rizika susijusi su galimu didžiausios maraviroko koncentracijos padidėjimu pacientų, maraviroką vartojančių kartu su stipraus poveikio CYP3A inhibitoriais arba sustiprintais PI, organizme.

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV užsikrėtusiems pacientams, kuriems pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG) buvo sunkus imunodeficitas, gali pasireikšti uždegiminė reakcija į besimptomius ar likusius sąlyginai patogeninius mikroorganizmus ir sukelti sunkias būkles arba simptomų pasunkėjimą. Pradėjus KARG, paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis savaitėmis ar mėnesiais. Tai buvo citomegalo viruso sukeltas retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterijų sukeltos infekcijos, *Pneumocystis jiroveci* (anksčiau buvo vadinama *Pneumocystis carinii*) sukelta pneumonija. Reikia įvertinti uždegimo simptomus ir, jeigu reikia, pradėti gydymą. Buvo pranešta, kad autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas) pasireiškia ir imuninės reaktyvacijos metu, tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Tropizmas

Maraviroku gali būti gydomi tik pacientai, kuriems atitinkamai patvirtintais jautriais metodais nustatyta, kad jie užsikrėtę tik CCR5 tropiniu ŽIV-1 (t. y. nenustatoma CXCR4 arba dvejojo tropizmo [mišrių] virusų) (žr. 4.1, 4.2 ir 5.1 skyrius). Klinikinių maraviroko tyrimų metu buvo naudojamas *Monogram Trofile* tyrimas. Įvertinus gydymo istoriją ir saugomus mėginius, virusų tropizmo numatyti negalima.

ŽIV-1 užsikrėtusių pacientų virusų tropizmas bėgant laikui kinta. Taigi gydymą būtina pradėti iš karto, kai tik tropizmas nustatomas.

Atsparumas kitų klasių antiretrovirusiniams preparatams mažoje virusų populiacijoje, kurioje anksčiau CXCR4 tropinių virusų nenustatyta, buvo panašus į pacientų, kuriems nustatyti CCR5 tropiniai virusai.

Remiantis klinikinių tyrimų su anksčiau negydytais pacientais duomenimis, šios grupės pacientų gydyti maraviroku nerekomenduojama (žr. 5.1 skyrių).

Dozės keitimas

Gydytojas turi užtikrinti atitinkamą maraviroko dozės keitimą, maraviroką vartojant kartu su kitais stipraus poveikio CYP3A4 inhibitoriais ir (arba) CYP3A4 sužadinančiais vaistiniais preparatais, nes gali būti veikiamas maraviroko koncentracija ir gydomasis poveikis (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius). Žr. ir atitinkamas kitų kartu vartojamų antiretrovirusinių vaistinių preparatų charakteristikų santraukas.

Osteonekrozė

Nustatyta osteonekrozės, nors manoma, kad ją gali lemti įvairios priežastys (įskaitant, gydymą kortikosteroidais, alkoholio vartojimą, sunkų imuniteto nuslopimą ir didelį kūno masės indeksą), atvejų, ypač pacientams, kurie sirgo progresavusia ŽIV sukelta liga ir (arba) buvo taikomas ilgalaikis kombinuotas antiretrovirusinis gydymas (KARG). Pacientus reikia perspėti, kad kreiptųsi į gydytoją, jeigu atsiranda sąnarių dieglių ar skausmas, sąnarių sąstingis ar pasunkėja judėjimas.

Galimas poveikis imunitetui

CCR5 antagonistai gali sutrikdyti imuninį atsaką į įvairias infekcijas. Į tai reikia atsižvelgti gydant tokias užkrečiamąsias ligas, kaip aktyvi tuberkuliozė, invazinė grybelių sukelta užkrečiamoji liga. Pagrindžiamųjų tyrimų duomenimis, *AIDS* būdingų infekcijų dažnis maraviroko ir placebo grupėse buvo panašus.

Pagalbinės medžiagos

Kiekviename CELSENTRI geriamojo tirpalo mililitre yra 1 mg natrio benzoato (E211).

Kiekviename CELSENTRI geriamojo tirpalo mililitre yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Maravirokas yra metabolizuojamas veikiant citochromo P450 CYP3A4 ir CYP3A5 izofermentams. Maraviroką vartojant kartu su vaistiniaisiais preparatais, kurie sužadina CYP3A4, maraviroko koncentracijos plazmoje gali sumažėti ir susilpnėti gydomas poveikis. Maraviroką vartojant kartu su vaistiniaisiais preparatais, kurie slopina CYP3A4, maraviroko koncentracijos plazmoje gali padidėti. Maraviroko, vartojamo kartu su vaistiniaisiais preparatais, kurie yra stipraus poveikio CYP3A4 inhibitoriai ir (arba) sužadinantys vaistiniai preparatai, dozę rekomenduojama keisti. Išsami informacija apie kartu vartojamus vaistinius preparatus pateikiama toliau (žr. 2 lentelę).

Maravirokas yra P-glikoproteino ir *OATP1B1* (angl. *organic anion transporter*, *OAT* – organinių anijonų nešiklis) nešiklių substratas, bet šių nešiklių poveikis maraviroko ekspozicijai nežinomas.

Remiantis tyrimų *in vitro* ir klinikinių tyrimų duomenimis, galimybė, kad maravirokas paveiktų kartu vartojamų vaistinių preparatų farmakokinetiką, yra maža. Tyrimai *in vitro* atskleidė, kad kliniškai reikšmingos maraviroko koncentracijos neslopina *OATP1B1* ir *MRP2* (angl. *multidrug resistance-associated protein* – atsparumo įvairiems vaistams baltymas) ar kurių nors pagrindinių P450 izofermentų (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4). Maravirokas kliniškai reikšmingai neveikė midazolamo, geriamųjų kontraceptikų etinilestradiolio ir levonorgestrelio farmakokinetikos ar 6β-hidroksikortizolio ir kortizolio santykio šlapime. Tai rodo, kad vaistinis preparatas neslopina ir nesužadina CYP3A4 *in vivo*. Kad didesnė maraviroko ekspozicija gali slopinti CYP2D6, paneigti negalima.

Klirensas per inkstus sudaro maždaug 23 % bendrojo maraviroko, vartojamo be CYP3A4 inhibitorių, klirenso. Tyrimai *in vitro* atskleidė, kad maravirokas neslopina jokių pagrindinių pasisavinimo inkstuose nešiklių, esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms (*OAT1*, *OAT3*, *OCT2*, *OCTN1* ir *OCTN2*). Be to, maraviroko vartojimas kartu su tenofoviru (eliminuojamas per inkstus) ir kotrimoksazolu (sudėtyje yra trimetoprino, kuris yra katijonų pernašos inkstuose inhibitorius) poveikio maraviroko farmakokinetikai neparodė. Be to, maraviroko vartojimas kartu su lamivudinu / zidovudinu maraviroko poveikio lamivudino (daugiausia šalinamas pro inkstus) ar zidovudino (su P450 nesusijęs metabolizmas ir klirensas pro inkstus) farmakokinetikai neparodė. Maravirokas slopina P-glikoproteiną *in vitro* (IC_{50} yra 183 μM). Vis dėlto maravirokas reikšmingai neveikia digoksino farmakokinetikos *in vivo*. Paneigti, kad maravirokas gali didinti P-glikoproteino substrato dabigatrano eteksilato ekspoziciją, negalima.

2 lentelė. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir suaugusiems^a rekomenduojamos dozės

Vaistiniai preparatai pagal vartojimo sritis (tyrimo metu vartota CELSENTRI dozė)	Poveikis veikliosios medžiagos koncentracijai Vidutinis geometrinis pokytis, jeigu nenurodyta kitaip	Vartojimo kartu rekomendacijos suaugusiems
ANTIINFEKCINIAI PREPARATAI		
Antiretrovirusiniai preparatai		
Farmakokinetiką sustiprinantys vaistiniai preparatai		
Kobicistatas	Sąveika netirta. Kobicistatas yra stipraus poveikio CYP3A inhibitorius.	Gydant pagal gydymo planus, kurių sudėtyje yra kobicistato, kartu vartojamo CELSENTRI dozę reikia sumažinti iki 150 mg du kartus per parą.
Nukleozidų / nukleotidų atgalinės transkriptazės inhibitoriai (NATI)		
150 mg lamivudino du kartus per parą (300 mg maraviroko du kartus per parą)	Lamivudino AUC_{12} : \leftrightarrow 1,13 Lamivudino C_{max} : \leftrightarrow 1,16 Maraviroko koncentracijos netirtos, poveikio nesitikima.	Reikšmingos sąveikos nenustatyta ir nesitikima. CELSENTRI 300 mg du kartus per parą ir NATI galima vartoti kartu nekeičiant dozės.
300 mg tenofoviro vieną kartą per parą (300 mg maraviroko du kartus per parą)	Maraviroko AUC_{12} : \leftrightarrow 1,03 Maraviroko C_{max} : \leftrightarrow 1,03 Tenofoviro koncentracijos netirtos, poveikio nesitikima.	
300 mg zidovudino du kartus per parą (300 mg maraviroko du kartus per parą)	Zidovudino AUC_{12} : \leftrightarrow 0,98 Zidovudino C_{max} : \leftrightarrow 0,92 Maraviroko koncentracijos netirtos, poveikio nesitikima.	
Integrazės inhibitoriai		
150 mg/100 mg elvitegraviro/ritonaviro vieną kartą per parą (150 mg maraviroko du kartus per parą)	Maraviroko AUC_{12} : \uparrow 2,86 (2,33-3,51) Maraviroko C_{max} : \uparrow 2,15 (1,71-2,69) Maraviroko C_{12} : \uparrow 4,23 (3,47-5,16) Elvitegraviro AUC_{24} : \leftrightarrow 1,07 (0,96-1,18) Elvitegraviro C_{max} : \leftrightarrow 1,01 (0,89-1,15) Elvitegraviro C_{24} : \leftrightarrow 1,09 (0,95-1,26)	Elvitegraviras kaip vienintelis vaistinis preparatas skiriamas tik kartu su kai kuriais ritonaviru sustiprintais PI. Nesitikima, kad pats elvitegraviras kliniškai reikšmingai veiktų maraviroko ekspoziciją, o stebėtas poveikis yra priskiriamas ritonavirui. Taigi, CELSENTRI dozę reikia keisti, atsižvelgiant į atitinkamo PI ir ritonaviro derinio vartojimo kartu rekomendacijas (žr. skyrelį „Proteazės inhibitoriai“).
400 mg raltegraviro du kartus per parą (300 mg maraviroko du kartus per parą)	Maraviroko AUC_{12} : \downarrow 0,86 Maraviroko C_{max} : \downarrow 0,79 Raltegraviro AUC_{12} : \downarrow 0,63 Raltegraviro C_{max} : \downarrow 0,67 Raltegraviro C_{12} : \downarrow 0,72	Kliniškai reikšmingos sąveikos nenustatyta. CELSENTRI 300 mg du kartus per parą ir raltegravirą galima vartoti kartu nekeičiant dozės.

<i>Nenukleozidų atgalinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI)</i>		
600 mg efavirenzo vieną kartą per parą (100 mg maraviroko du kartus per parą)	Maraviroko AUC_{12} : ↓ 0,55 Maraviroko C_{max} : ↓ 0,49 Efavirenzo koncentracijos netirtos, poveikio nesitikima.	Jeigu kartu vartojama efavirenzo ir nevartojama stiprių CYP3A4 inhibitorių, CELSENTRI dozė reikia padidinti iki 600 mg du kartus per parą. Apie vartojimą kartu su efavirenzu + PI, žr. toliau esančias atskiras rekomendacijas.
200 mg etravirino du kartus per parą (300 mg maraviroko du kartus per parą)	Maraviroko AUC_{12} : ↓ 0,47 Maraviroko C_{max} : ↓ 0,40 Etravirino AUC_{12} : ↔ 1,06 Etravirino C_{max} : ↔ 1,05 Etravirino C_{12} : ↔ 1,08	Patvirtintas tik etravirino vartojimas kartu su veikimą stimuliuojančiais proteazės inhibitoriais. Apie etravirino + PI derinį žr. toliau.
200 mg nevirapino du kartus per parą (vienkartinė 300 mg maraviroko dozė)	Maraviroko AUC_{12} : ↔, palyginti su anksčiau buvusiais Maraviroko C_{max} : ↑ ↔, palyginti su anksčiau buvusiais Nevirapino koncentracijos netirtos, poveikio nesitikima.	Palyginimas su anksčiau buvusia ekspozicija rodo, kad CELSENTRI 300 mg du kartus per parą galima vartoti kartu su nevirapinu nekeičiant dozės.
<i>Proteazės inhibitoriai (PI)</i>		
400 mg atazanaviro vieną kartą per parą (300 mg maraviroko du kartus per parą)	Maraviroko AUC_{12} : ↑ 3,57 Maraviroko C_{max} : ↑ 2,09 Atazanaviro koncentracijos netirtos, poveikio nesitikima.	Jeigu kartu vartojama PI, CELSENTRI dozė reikia sumažinti iki 150 mg du kartus per parą, išskyrus atvejus, kai kartu vartojama tipranaviro/ritonaviro. Šiuo atveju reikia vartoti CELSENTRI 300 mg dozę du kartus per parą.
300 mg/100 mg atazanaviro/ritonaviro vieną kartą per parą (300 mg maraviroko du kartus per parą)	Maraviroko AUC_{12} : ↑ 4,88 Maraviroko C_{max} : ↑ 2,67 Atazanaviro/ritonaviro koncentracijos netirtos, poveikio nesitikima.	
400 mg/100 mg lopinaviro/ritonaviro du kartus per parą (300 mg maraviroko du kartus per parą)	Maraviroko AUC_{12} : ↑ 3,95 Maraviroko C_{max} : ↑ 1,97 Lopinaviro/ritonaviro koncentracijos netirtos, poveikio nesitikima.	
1 000 mg/100 mg sakvinaviro/ritonaviro du kartus per parą (100 mg maraviroko du kartus per parą)	Maraviroko AUC_{12} : ↑ 9,77 Maraviroko C_{max} : ↑ 4,78 Sakvinaviro/ritonaviro koncentracijos netirtos, poveikio nesitikima.	
600 mg/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą (150 mg maraviroko du kartus per parą)	Maraviroko AUC_{12} : ↑ 4,05 Maraviroko C_{max} : ↑ 2,29 Darunaviro ir ritonaviro koncentracijos atitinka anksčiau buvusius duomenis.	
Nelfinaviras	Duomenys apie nelfinaviro vartojimą kartu riboti. Nelfinaviras yra stiprus CYP3A4 inhibitorius ir galima tikėtis maraviroko koncentracijos padidėjimo.	

Indinaviras	Duomenys apie indinaviro vartojimą kartu riboti. Indinaviras yra stiprus CYP3A4 inhibitorius. III fazės tyrimų populiacijos farmakokinetikos duomenų analizė rodo, kad sumažinus kartu su indinaviru vartojamo maraviroko dozę, būna tinkama maraviroko ekspozicija.	
500 mg/200 mg tipranaviro/ritonaviro du kartus per parą (150 mg maraviroko du kartus per parą)	Maraviroko AUC_{12} : ↔ 1,02 Maraviroko C_{max} : ↔ 0,86 Tipranaviro ir ritonaviro koncentracijos atitinka anksčiau buvusius duomenis.	
700 mg/100 mg fosamprenaviro/ritonaviro du kartus per parą (300 mg maraviroko du kartus per parą)	Maraviroko AUC_{12} : ↑ 2,49 Maraviroko C_{max} : ↑ 1,52 Maraviroko C_{12} : ↑ 4,74 Amprenaviro AUC_{12} : ↓ 0,65 Amprenaviro C_{max} : ↓ 0,66 Amprenaviro C_{12} : ↓ 0,64 Ritonaviro AUC_{12} : ↓ 0,66 Ritonaviro C_{max} : ↓ 0,61 Ritonaviro C_{12} : ↔ 0,86	Vartoti kartu nerekomenduojama. Stebėtas reikšmingas amprenaviro C_{min} koncentracijų sumažėjimas gali lemti nepakankamą virusologinį atsaką pacientams.
NNATI + PI		
600 mg efavirenzo vieną kartą per parą + 400 mg/100 mg lopinaviro/ritonaviro du kartus per parą (300 mg maraviroko du kartus per parą)	Maraviroko AUC_{12} : ↑ 2,53 Maraviroko C_{max} : ↑ 1,25 Efavirenzo, lopinaviro/ritonaviro koncentracijos netirtos, poveikio nesitikima.	Jeigu kartu vartojama efavirenzo, ir PI (išskyrus tipranavirą/ritonavirą, kai reikia vartoti 600 mg dozę du kartus per parą), CELSENTRI dozę reikia sumažinti iki 150 mg du kartus per parą.
600 mg efavirenzo vieną kartą per parą + 1000 mg/100 mg sakvinaviro/ritonaviro du kartus per parą (100 mg maraviroko du kartus per parą)	Maraviroko AUC_{12} : ↑ 5,00 Maraviroko C_{max} : ↑ 2,26 Efavirenzo, sakvinaviro/ritonaviro koncentracijos netirtos, poveikio nesitikima.	CELSENTRI vartoti kartu su fosamprenaviru/ritonaviru nerekomenduojama.
Efavirenzas ir atazanaviras/ritonaviras arba darunaviras/ritonaviras	Netirta. Atsižvelgiant į atazanaviro/ritonaviro arba darunaviro/ritonaviro, vartojamų be efavirenzo, slopinimo dydį, poveikio nesitikima.	

Etravirinas ir darunaviras/ritonaviras (150 mg maraviroko du kartus per parą)	<p>Maraviroko AUC_{12}: ↑ 3,10 Maraviroko C_{max}: ↑ 1,77</p> <p>Etravirino AUC_{12}: ↔ 1,00 Etravirino C_{max}: ↔ 1,08 Etravirino C_{12}: ↓ 0,81</p> <p>Darunaviro AUC_{12}: ↓ 0,86 Darunaviro C_{max}: ↔ 0,96 Darunaviro C_{12}: ↓ 0,77</p> <p>Ritonaviro AUC_{12}: ↔ 0,93 Ritonaviro C_{max}: ↔ 1,02 Ritonaviro C_{12}: ↓ 0,74</p>	<p>Jeigu kartu vartojama etravirino ir PI, CELSENTRI dozę reikia sumažinti iki 150 mg du kartus per parą.</p> <p>CELSENTRI vartoti kartu su fosamprenaviru/ritonaviru nerekomenduojama.</p>
Etravirinas ir lopinaviras/ritonaviras, sakvinaviras/ritonaviras ar atazanaviras/ritonaviras	Netirta. Atsižvelgiant į lopinaviro/ritonaviro, sakvinaviro/ritonaviro ar atazanaviro/ritonaviro sukeliama slopinimo laipsnį, nevartojant etravirino, tikimasi ekspozicijos padidėjimo.	
ANTIBIOTIKAI		
800 mg/160 mg sulfametoksazolo/trimetoprimo du kartus per parą (300 mg maraviroko du kartus per parą)	<p>Maraviroko AUC_{12}: ↔ 1,11 Maraviroko C_{max}: ↔ 1,19</p> <p>Sulfametoksazolo/trimetoprimo koncentracijos netirtos, poveikio nesitikima.</p>	CELSENTRI 300 mg du kartus per parą ir sulfametoksazolą/trimetoprimą galima vartoti kartu nekeičiant dozės.
600 mg rifampicino per parą (100 mg maraviroko du kartus per parą)	<p>Maraviroko AUC: ↓ 0,37 Maraviroko C_{max}: ↓ 0,34</p> <p>Rifampicino koncentracijos netirtos, poveikio nesitikima.</p>	Jeigu kartu vartojama rifampicino ir nevartojama stiprių CYP3A4 inhibitorių, CELSENTRI dozę reikia padidinti iki 600 mg du kartus per parą. Tokio dozės keitimo tyrimai su ŽIV ligoniais neatlikti. Taip pat žr. 4.4 skyrių.
Rifampicinas + efavirenasas	Vartojimas kartu su dviem induktoriais netirtas. Yra rizika, kad atsirastų mažesnės už optimalias koncentracijos ir susilpnės virusologinis atsakas bei pasireikš atsparumas.	CELSENTRI vartoti kartu su rifampicinu + efavirensu nerekomenduojama.
Rifabutinas + PI	Netirta. Manoma, kad rifabutinas yra silpnas induktorius nei rifampicinas. Rifabutiną vartojant kartu su proteazės inhibitoriais, kurie yra stiprūs CYP3A4 inhibitoriai, tikimasi bendro slopinamojo poveikio sustiprėjimo.	<p>Jeigu kartu vartojama rifabutino ir PI (išskyrus tipranavirą/ritonavirą, kai reikia vartoti 300 mg CELSENTRI dozę du kartus per parą), dozę reikia sumažinti iki 150 mg du kartus per parą. Taip pat žr. 4.4 skyrių.</p> <p>CELSENTRI vartoti kartu su fosamprenaviru/ritonaviru nerekomenduojama.</p>
Klaritromicinas Telitromicinas	Netirta, bet abu vaistiniai preparatai yra stiprūs CYP3A4 inhibitoriai, taigi tikimasi maraviroko koncentracijos padidėjimo.	Jeigu kartu vartojama klaritromicino ir telitromicino, CELSENTRI dozę reikia sumažinti iki 150 mg du kartus per

		parą.
ANTIPILEPSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Karbamazepinas Fenobarbitalis Fenitoinas	Netirta, bet šie vaistiniai preparatai yra stipraus poveikio CYP3A4 sužadinantys vaistiniai preparatai ir galima numatyti, kad mažins maraviroko koncentracijas.	Jeigu vartojamas kartu su karbamazepinu, fenobarbitaliu ar fenitoinu nevirtojant kartu stipraus poveikio CYP3A4 inhibitoriaus, CELSENTRI dozę reikia padidinti iki 600 mg du kartus per parą.
PRIEŠGRYBELINIAI PREPARATAI		
400 mg ketokonazolo per parą (100 mg maraviroko du kartus per parą)	Maraviroko AUC_{0-24} : ↑ 5,00 Maraviroko C_{max} : ↑ 3,38 Ketokonazolo koncentracijos netirtos, poveikio nesitikima.	Jeigu kartu vartojama ketokonazolo, CELSENTRI dozę reikia sumažinti iki 150 mg du kartus per parą.
Itrakonazolas	Netirta. Itrakonazolas yra stiprus CYP3A4 inhibitorius, taigi tikimasi maraviroko koncentracijos padidėjimo.	Jeigu kartu vartojama itrakonazolo, CELSENTRI dozę reikia sumažinti iki 150 mg du kartus per parą.
Flukonazolas	Manoma, kad flukonazolas yra vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius. Populiarijoms farmakokinetikos tyrimai rodo, kad maraviroko dozės keisti neprireikia.	Jeigu kartu vartojama flukonazolo, CELSENTRI 300 mg dozę du kartus per parą reikia vartoti atsargiai.
ANTIVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
HBV veikiantys vaistiniai preparatai		
Pegiliuotas interferonas	Pegiliuotas interferonas netirtas, sąveikos nesitikima.	CELSENTRI 300 mg du kartus per parą ir pegiliuotą interferoną galima vartoti kartu nekeičiant dozės.
HCV veikiantys vaistiniai preparatai		
Ribavirinas	Ribavirinas netirtas, sąveikos nesitikima.	CELSENTRI 300 mg du kartus per parą ir ribaviriną galima vartoti kartu nekeičiant dozės.
NARKOMANIJA		
Metadonas	Netirtas, sąveikos nesitikima.	CELSENTRI 300 mg du kartus per parą ir metadoną galima vartoti kartu nekeičiant dozės.
Buprenorfinas	Netirtas, sąveikos nesitikima.	CELSENTRI 300 mg du kartus ir buprenorfiną galima vartoti kartu nekeičiant dozės.
LIPIDŲ KONCENTRACIJĄ KRAUJYJE MAŽINANTYS VAISTINIAI PREPARATAI		
Statinai	Netirta, sąveikos nesitikima.	CELSENTRI 300 mg du kartus per parą ir statinus galima vartoti kartu nekeičiant dozės.
ANTIARITMINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Vienkartinė 0,25 mg digoksino dozė (300 mg maraviroko du kartus per parą)	Digoksino AUC_0-24 : ↔ 1,00 Digoksino C_{max} : ↔ 1,04 Maraviroko koncentracijos nematuotos, sąveikos nesitikima.	CELSENTRI 300 mg du kartus per parą ir digoksiną galima vartoti kartu nekeičiant dozės. 600 mg maraviroko dozės vartojimas du kartus per parą kartu su digoksinu netirtas.
GERIAMIEJI KONTRACEPTIKAI		
30 mikrogramų etinilestradiolio vieną kartą per parą	Etinilestradiolio AUC_0-24 : ↔ 1,00 Etinilestradiolio C_{max} : ↔ 0,99 Maraviroko koncentracijos netirtos,	CELSENTRI 300 mg du kartus per parą ir etinilestradiolį galima vartoti kartu nekeičiant dozės.

(100 mg maraviroko du kartus per parą)	sąveikos nesitikima.	
150 mikrogramų levonorgestrelio vieną kartą per parą (100 mg maraviroko du kartus per parą)	Levonorgestrelio AUC_{12} : \leftrightarrow 0,98 Levonorgestrelio C_{max} : \leftrightarrow 1,01 Maraviroko koncentracijos netirtos, sąveikos nesitikima.	CELSENTRI 300 mg du kartus per parą ir levonorgestrelį galima vartoti kartu nekeičiant dozės.
SEDACIJA SUKELIANTYS VAISTINIAI PREPARATAI		
Benzodiazepinai		
Vienkartinė 7,5 mg midazolamo dozė (300 mg maraviroko du kartus per parą)	Midazolamo AUC : \leftrightarrow 1,18 Midazolamo C_{max} : \leftrightarrow 1,21 Maraviroko koncentracijos netirtos, sąveikos nesitikima.	CELSENTRI 300 mg du kartus per parą ir midazolamą galima vartoti kartu nekeičiant dozės.
VAISTAŽOLIŲ PREPARATAI		
Jonažolės preparatai (<i>Hypericum perforatum</i>)	Maraviroką vartojant kartu su jonažolės preparatais, tikimasi žymaus maraviroko koncentracijos sumažėjimo ir gali atsirasti mažesnės nei optimalios maraviroko koncentracijos, dėl to susilpnėti virusologinis atsakas ir pasireikšti atsparumas maravirokui.	CELSENTRI vartoti kartu su jonažolės preparatais ar preparatais, kuriuose yra jonažolės, nerekomenduojama.

^a Maraviroko dozavimo rekomendacijas vaikų populiacijos pacientams, vartojant kartu su kitais antiretrovirusiniais ar kitokiais vaistiniais preparatais, žr. 1 lentelėje.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie maraviroko vartojimą moterims nėštumo metu yra nedaug. Nėštumo metu vartojamo maraviroko poveikis žmogui nežinomas. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad didelė ekspozicija daro toksišną poveikį reprodukcijai. Tirtų rūšių gyvūnams pasireiškė tik svarbiausias farmakologinis poveikis (afinitetas CCR5 receptoriams) (žr. 5.3 skyrių). Maraviroką nėštumo metu vartoti galima tik tada, kai laukiama nauda persveria galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar maravirokas išsiskiria į motinos pieną. Turimi su gyvūnais atliktų toksikologijos tyrimų duomenys rodo, kad į pieną išsiskiria didelis maraviroko kiekis. Tirtų rūšių gyvūnams pasireiškė tik svarbiausias farmakologinis poveikis (afinitetas CCR5 receptoriams) (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus naujagimiui ar kūdikiui paneigti negalima.

Rekomenduojama, kad ŽIV infekuotos moterys nežindyty jokiais aplinkybėmis, kad neperduoty ŽIV kūdikiams.

Vaisingumas

Duomenų apie maraviroko poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Tyrimų su žiurkėmis duomenimis, nepageidaujamo poveikio patinų ar patelių vislumui nebuvo (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Maravirokas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Vis dėlto pacientams reikia pasakyti, kad gauta pranešimų apie gydymo maraviroku metu pasireiškusių galvos svaigimą. Sprendžiant apie paciento gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu arba valdyti mechanizmus, reikia atsižvelgti į paciento klinikinę būklę ir duomenis apie nepageidaujamas reakcijas į maraviroką.

4.9 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Suaugusieji

Su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos įvertintos remiantis IIb/III fazės tyrimų, kuriuose dalyvavo anksčiau gydyti suaugusieji (*MOTIVATE 1* ir *MOTIVATE 2*), ir vieno tyrimo, kuriame dalyvavo anksčiau negydyti suaugusieji (*MERIT*), užsikrėtę CCR5 tropiniu ŽIV, bendrais duomenimis (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

IIb/III fazės tyrimų metu dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo pykinimas, viduriavimas, nuovargis ir galvos skausmas. Šios nepageidaujamos reakcijos buvo dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$).

Nepageidaujamų reakcijų lentelė

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klases (OSK) ir dažnį. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Naudojami tokie dažnio apibūdinimai: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Nepageidaujamos reakcijos ir laboratorinių tyrimų rodmenų sutrikimai išvardyti toliau, neatsižvelgiant į ekspoziciją.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo stebėtos klinikinių tyrimų metu arba po vaistinio preparato patekimo į rinką

Organų sistemų klasės	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Pneumonija, stemplės kandidamikozė	nedažni
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Tulžies latakų vėžys, difuzinė stambųjų B ląstelių limfoma, Hodžkino liga, metastazės kauluose, metastazės pilvaplėvėje, nazofaringinis vėžys, stemplės vėžys	reti
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Anemija	dažni
	Pancitopenija, granulocitopenija	reti
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija	dažni
Psichikos sutrikimai	Depresija, nemiga	dažni
Nervų sistemos sutrikimai	Prieuoliai ir priepuolinis sutrikimas	nedažni
Širdies sutrikimai	Krūtinės angina	reti
Kraujagyslių sutrikimai	Ortostatinė hipotenzija (žr. 4.4 skyrių)	nedažni
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas, dujų susikaupimas virškinimo trakte, pykinimas	dažni
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Alaninaminotransferazės suaktyvėjimas, aspartataminotransferazės suaktyvėjimas	dažni
	Hiperbilirubinemija, gama gliutamiltransferazės suaktyvėjimas	nedažni
	Toksinis hepatitas, kepenų funkcijos nepakankamumas, kepenų cirozė, šarminės fosfatazės suaktyvėjimas kraujyje	reti
	Kepenų pažeidimas su alergijos požymiais	labai reti

Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Bėrimas	dažni
	Stivenso ir Džonsono sindromas / toksinė epidermio nekrolizė	reti / dažnis nežinomas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Miozitas, kreatinfosfokinazės suaktyvėjimas kraujyje	nedažni
	Raumenų atrofija	reti
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Inkstų funkcijos nepakankamumas, proteinurija	nedažni
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija	dažni

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Gauta pranešimų apie uždelsto tipo padidėjusio jautrumo reakcijas, kurios paprastai pasireiškė per 2-6 savaites nuo gydymo pradžios, įskaitant bėrimą, karščiavimą, eozinofiliją ir kepenų reakcijas (taip pat žr. 4.4 skyrių). Gali pasireikšti pavienės odos ar kepenų reakcijos arba jų deriniai.

ŽIV užsikrėtusiems pacientams, kuriems pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG) buvo sunkus imunodeficitas, gali pasireikšti uždegiminė reakcija į besimptomius ar likusius sąlyginai patogeninius mikroorganizmus. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninį hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Buvo pranešta apie kaulų nekrozės atvejus, ypač pacientams, kurie turėjo visuotinai pripažintų rizikos veiksnių, sirgo progresavusia ŽIV liga arba kuriems ilgą laiką buvo taikomas kombinuotas antiretrovirusinis gydymas (KARG). Šio reiškinio dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Buvo pranešta apie ortostatinės hipotenzijos sukkelto apalpimo atvejus.

Laboratorinių tyrimų rodmenų sutrikimai

4 lentelėje išvardyti ≥ 1 % dažnumu pasireiškę 3-4 laipsnio sutrikimai (pagal ŽIV klinikinių tyrimų grupės kriterijus), remiantis didžiausiu laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčiu, neatsižvelgiant į prieš tyrimą buvusius rodmenis.

4 lentelė. ≥ 1 % dažniu pasireiškusių 3-4 laipsnio sutrikimų (pagal ŽIV klinikinių tyrimų grupės kriterijus) didžiausias laboratorinių tyrimų rodmenų pokytis (neatsižvelgiant į buvusį prieš tyrimą), remiantis jungtiniais *MOTIVATE 1* ir *MOTIVATE 2* tyrimų duomenimis (jungtinė analizė, iki 48 savaičių)

Laboratorinių tyrimų rodmuo	Riba	300 mg maraviroko du kartus per parą + OPP n = 421* (%)	Placebas + OPP n = 207* (%)
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			
Aspartataminotransferazė	> 5,0 x VNR	4,8	2,9
Alaninaminotransferazė	> 5,0 x VNR	2,6	3,4
Bendras bilirubinas	> 5,0 x VNR	5,5	5,3
Virškinimo trakto sutrikimai			
Amilazė	> 2,0 x VNR	5,7	5,8
Lipazė	> 2,0 x VNR	4,9	6,3

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
Absoliutus neutrofilų kiekis	< 750/mm ³	4,3	1,9

VNR: viršutinė normos riba.

OPP: optimalus pagrindinis gydymo planas.

* Pacientų dalis procentais iš visų pacientų, kurie buvo vertinami pagal kiekvieną laboratorinių tyrimų rodmenį.

MOTIVATE tyrimai truko ilgiau kaip 96 savaites, stebėjimo fazė buvo pratęsta iki 5 metų, kad būtų galima įvertinti maraviroko ilgalaikį saugumą. Ilgalaikio saugumo / pasirinktos vertinamosios baigtys (ILS / PVB) apėmė mirtį, *AIDS* apibrėžiančius reiškinius, kepenų funkcijos nepakankamumą, miokardo infarktą / širdies išemiją, piktybinius navikus, rabdomiolizę ir kitus sunkius infekcijų reiškinius gydant maraviroku. Šių pasirinktų vertinamųjų baigčių dažnis maraviroką vartojantiems tiriamiesiems stebėjimo fazės metu atitiko dažnį, nustatytą ankstesniu tyrimo momentu.

Anksčiau negydytų pacientų grupėje 3 ar 4 sunkumo laipsnio laboratorinių tyrimų rodmenų sutrikimų pagal ACTG kriterijus dažnis maraviroko ir efavirenozo grupėje buvo panašus.

Vaikų populiacija

Duomenys apie vaikų populiacijos pacientams pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas yra pagrįsti 48 savaičių saugumo duomenimis, gautais A4001031 tyrimo, kurio metu pirmiau gydyti nuo 2 iki 18 metų ŽIV-1 užsikrėtę pacientai vartojo maraviroką du kartus per parą kartu gydant pagal optimalaus pagrindinio gydymo planą (OPP), metu. Apskritai, saugumo vaikams duomenys buvo panašūs į suaugusiųjų duomenis, stebėtus klinikinių tyrimų metu.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Didžiausia dozė, kuri buvo vartojama klinikinių tyrimų metu – 1 200 mg. Dozę ribojanti nepageidaujama reakcija buvo ortostatinė hipotenzija.

QT intervalo pailgėjimas buvo nustatytas šunims ir beždžionėms, kurių plazmoje koncentracijos buvo atitinkamai 6 ir 12 kartų didesnės nei tikimasi, kad atsiras organizme žmogaus, vartojančio didžiausią rekomenduojamą 300 mg dozę du kartus per parą. Visgi III fazės klinikinių tyrimų duomenimis, vartojant rekomenduojamą maraviroko dozę, ar specialių farmakokinetikos tyrimų, kuriais buvo vertinama maraviroko įtaka QT intervalo pailgėjimui, palyginti su placebo + OPP, kliniškai reikšmingo QT intervalo pailgėjimo nenustatyta.

Gydymas

Perdozavus maraviroko, specifinio priešnuodžio nėra. Perdozavus šio vaistinio preparato, reikia taikyti įprastines palaikomąsias priemones, įskaitant lignonio paguldymą ant nugaros, atidų lignonio gyvybinių požymių stebėjimą, kraujospūdžio matavimą ir EKG užrašymą.

Jeigu reikia, neabsorbuotą aktyvų maraviroką reikia šalinti skatinant vėmimą ar plaunant skrandį. Šalinant neabsorbuotą vaistinį preparatą, gali būti naudinga skirti vartoti aktyvintosios anglies.

Vidutinė dalis maraviroko prisijungia prie baltymų, taigi šalinant vaistinių preparatą, gali būti naudinga dializė. Kitas gydymas turi būti skiriamas pagal nacionalinio apsinuodijimų centro rekomendacijas, jeigu yra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio antivirusiniai preparatai, kiti antivirusiniai preparatai, ATC kodas – J05AX09.

Veikimo mechanizmas

Maravirokas priklauso vaistinių preparatų, vadinamų CCR5 antagonistais, grupei. Maravirokas selektyviai prisijungia prie žmogaus chemokinių CCR5 receptorių, neleidamas CCR5 tropiniams ŽIV-1 prasiskverbti į ląsteles.

Antivirusinis aktyvumas *in vitro*

Maravirokas *in vitro* neveikė virusų, kurie prasiskverbimui į ląstelę naudoja CXCR4 koreceptorius (dvigubo tropizmo ir CXCR4 tropiniai virusai toliau bendrai vadinami CXCR4 naudojančiais virusais). Serume koreguota EC90 vertė 43 pirminiuose ŽIV-1 klinikiniuose izoliatuose buvo 0,57 (0,06-10,7) ng/ml ir tarp skirtingų tiriamųjų potipių labai nesiskyrė. Maraviroko antivirusinis aktyvumas prieš ŽIV-2 netirtas. Išsamią informaciją žr. Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje CELESENTRI Europos viešojo vertinimo protokolo (EPAR) farmakologijos skyriuje.

Vartojant kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais ląstelių kultūroje, maraviroko antagonizmo su kartu vartojamais NATI, NNATI, PI ar ŽIV fuzijos inhibitoriumi enfuvirtidu, nepasireiškė.

Virusologinis „pabėgimas“

Yra du virusologinio „pabėgimo“ gydant maraviroku keliai: virusų, kurie prasiskverbimui į ląstelę gali naudoti CXCR4 koreceptorius (CXCR4 naudojančiais virusais), buvimas prieš pradėdant gydymą ir virusų, kurie ir toliau naudoja tik su vaistu susijusius CCR5 receptorių (CCR5 tropiniai virusai), selekcija.

In vitro

Dviejų CCR5 tropinių virusų (0 laboratorinių štamų, 2 klinikinių izoliatų) serijinio pasažo būdu *in vitro* buvo išskirti ŽIV-1 štamai, kurių jautrumas maravirokui buvo susilpnėjęs. Maravirokui atsparūs virusai ir toliau buvo CCR5 tropiniai, CCR5 tropiniai virusai netapo CXCR4 naudojančiais virusais.

Atsparumas, susijęs su fenotipu

Maravirokui atsparių virusų atsako priklausomybės nuo koncentracijos kreivės buvo apibūdintos fenotipiškai pagal kreives, kurios buvo gautos atliekant serijinių maraviroko praskiedimų mėginius, kuriuose nebuvo 100 % slopinimo (didžiausias procentinis slopinimas [DPS] < 100 %). Įprastinių vidutinės slopinamosios koncentracijos ir 90 % slopinamosios koncentracijos pokyčių rodmenų su fenotipu susijusiam atsparumui atspindėti naudoti negalima, nes šie rodmenys kartais nepakito dėl labai sumažėjusio jautrumo.

Atsparumas, susijęs su genotipu

Nustatyta, kad mutacijos kaupiasi gp120 apvalkalo glikoproteine (viruso baltymas, kuris prisijungia prie CCR5 koreceptorius). Skirtinguose izoliuotuose šių mutacijų buvimo vieta skiriasi. Taigi šių mutacijų reikšmė kitų virusų jautrumui maravirokui nežinoma.

Kryžminis atsparumas in vitro

Visi klinikiniai ŽIV-1 izoliatai, kurie atsparūs NATI, NNATI, PI ir enfuvirtidui, ląstelių kultūroje buvo jautrūs maravirokui. *In vitro* nustatyti maravirokui atsparūs virusai buvo atsparūs ir fuzijos inhibitoriui enfuvirtidui bei PI sakvinavirui.

Atsparumas in vivo

Pirmiau gydyti suaugę pacientai

Pagrindžiamųjų tyrimų (*MOTIVATE 1* ir *MOTIVATE 2*) duomenimis, 7,6 % pacientų organizme virusų tropizmas per stebėjimo laikotarpį (per 4-6 savaičių laikotarpį) nuo tyrimo pradžios pakito.

Gydymo nepakankamumas, kai nustatomi CXCR4 naudojančys virusai

CXCR4 naudojančių virusų nustatyta maždaug 60 % asmenų, kuriems gydymas maraviroku buvo nepakankamas, palyginti su 6 % asmenų, kuriems buvo nepakankama placebo + OPP. Tiriant CXCR4 naudojančių virusų atsiradimo gydymo metu priežastis, buvo atlikta išsami 20 reprezentatyviosios imties asmenų (16 asmenų maraviroko grupėje ir 4 asmenų placebo + OPP grupėje), kuriems gydymo nepakankamumo atveju buvo nustatyta CXCR4 naudojančių virusų, klonų analizė. Ši analizė parodė, kad CXCR4 naudojančys virusai greičiau atsirado iš prieš gydymą buvusių, bet prieš gydymą imtuose mėginiuose nenustatytų CXCR4 naudojančių virusų, nei dėl prieš gydymą buvusių CCR5 tropinių virusų mutacijos. Be to, CXCR4 naudojančių virusų tropizmo pacientų, kurių organizme prieš tyrimą rastas CCR5 virusas, organizme analizė po to, kai gydymas maraviroku tapo nepakankamu, parodė, kad 33 iš 36 pacientų organizme virusų populiacija per ilgesnį kaip 35 dienų stebėjimo laikotarpį vėl tapo CCR5 tropine.

Remiantis turimais duomenimis, tuo metu, kai gydymas tapo nepakankamu, CXCR4 naudojančių virusų atsparumo savybės kitiems antiretrovirusiniams preparatams buvo panašios į prieš pradedant gydymą buvusias CCR5 tropinių virusų populiacijos savybes. Taigi pasirenkant gydymo schemą, reikia numatyti, kokią dalį sudaro iš pradžių nenustatyti CXCR4 naudojančys virusai (t. y. nesvarbių virusų populiacija), turintys tas pačias atsparumo savybes, kaip CCR5 tropinių virusų populiacija.

Gydymo nepakankamumas, kai nustatomi CCR5 tropiniai virusai

Atsparumas, susijęs su fenotipu

Gydymo maraviroku nepakankamumo atveju 22 iš 58 pacientų, kuriems buvo nustatyti CCR5 tropiniai virusai, organizme buvo virusų, kurių jautrumas maravirokui buvo susilpnėjęs. Kitų 36 pacientų organizme susilpnėjusio jautrumo virusų neaptikta, kaip virusologiniais tyrimais nustatyta reprezentatyvioje grupėje. Šioje grupėje nustatyta žymeklių, kurie susiję su blogu nurodymų vykdymu (maža arba kintanti vaistinio preparato koncentracija ir dažnai apskaičiuotas didelis liekamasis jautrumas OPP). Galima manyti, kad maravirokas gali būti vis dar veiksmingas pacientams, kuriems pasireiškė gydymo nepakankamumas tik CCR5 tropinių virusų atžvilgiu, jeigu DPS rodmuo yra ≥ 95 % (*PhenoSense Entry* mėginys). Liekamasis aktyvumas *in vivo* virusams, kurių DPS rodmuo < 95 %, nenustatytas.

Atsparumas, susijęs su genotipu

Santykinai mažam skaičiui asmenų, gydytų pagal planus, pagal kuriuos buvo vartotas maravirokas, pasireiškė neveiksmingumas dėl su fenotipu susijusio atsparumo (t. y. gebėjimas naudoti su vaistu susijusius CCR5, kai DPS < 95 %). Nuskaitymo mutacija (-os) iki šiol nenustatyta (-os). Šiuo metu žinomos gp120 amino rūgšties pakeitimo mutacijos priklausomai nuo konteksto ir savaime neprognozuojamai yra susijusios su jautrumu maravirokui.

Pirmiau gydyti vaikų populiacijos pacientai

Remiantis 48 savaičių duomenų analize (N = 103), nepakankamo virusologinio veiksmingumo atveju ne CCR5 tropiniai virusai buvo nustatyti 5 iš 23 (22 %) tiriamųjų. Vienam papildomam tiriamajam nepakankamo virusologinio veiksmingumo atveju buvo nustatytas CCR5 tropinis virusas, kurio jautrumas maravirokui buvo sumažėjęs, nors tai neišliko gydymo pabaigoje. Atrodo, kad tiriamieji, kurių virusologinis gydymas yra nepakankamai veiksmingas, paprastai blogai laikosi nurodymų ir pagal gydymo maraviroku, ir pagal pagrindinio gydymo antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais planus. Apskritai, atsparumo maravirokui mechanizmai, stebėti šioje gydytų vaikų populiacijos pacientų grupėje, buvo panašūs į mechanizmus suaugusiųjų populiacijoje.

Klinikinių tyrimų duomenys

Pirmiau gydytų suaugusių pacientų, užsikrėtusių CCR5 tropiniais virusais, tyrimai

Maraviroko (vartojamo kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais) klinikinis veiksmingumas ŽIV RNR koncentracijai plazmoje ir CD4+ ląstelių kiekiui tirtas dviejuose klinikiniuose pagrindžiamuosiuose atsitiktinių imčių dvigubai akluose daugiacentriuose tyrimuose (*MOTIVATE 1* ir *MOTIVATE 2*, n = 1076), kuriuose dalyvavo pacientai, užsikrėtę CCR5 tropiniu ŽIV-1, kuris aptiktas *Monogram Trofile* tyrimu.

Tinkami šiam tyrimui pacientai anksčiau buvo gydyti mažiausiai trijų antivirusinių vaistinių preparatų klasių [≥ 1 NATI, ≥ 1 NNATI, ≥ 2 PI ir (arba) enfurvirtidu] vaistiniais preparatais arba buvo nustatytas atsparumas bent vienam kiekvienos šių klasių vaistiniam preparatui. Pacientai atsitiktiniu būdu santykiu 2:2:1 buvo suskirstyti į grupes ir vartojo 300 mg maraviroko dozę (dozės atitikmuo) vieną kartą per parą, du kartus per parą arba placebą ir kartu taikoma optimali nuo 3 iki 6 antiretrovirusinių vaistinių preparatų foninė terapija (išskyrus mažą ritonaviro dozę). OPP buvo parenkama, atsižvelgiant į asmens ankstesnio gydymo duomenis ir prieš gydymą nustatytą virusų genotipinį ir fenotipinį atsparumą.

5 lentelė. Pacientų demografiniai duomenys prieš pradėdant tyrimą (jungtiniai *MOTIVATE 1* ir *MOTIVATE 2* tyrimų duomenys)

Demografiniai duomenys prieš pradėdant tyrimą	300 mg maraviroko du kartus per parą + OPP n = 426	Placebas + OPP n = 209
Amžius (metais) (Ribos, metai)	46,3 21-73	45,7 29-72
Vyriška lytis	89,7 %	88,5 %
Rasė (baltaodžiai/juodaodžiai/kiti)	85,2 %/12 %/2,8 %	85,2 %/12,4 %/2,4 %
Vidutinis ŽIV-1 RNR kiekis prieš pradėdant tyrimą (log ₁₀ kopijų/ml)	4,85	4,86
CD4+ ląstelių kiekio mediana prieš pradėdant tyrimą (ląstelių/mm ³) (ribos, ląstelių/mm ³)	166,8 (2,0-820,0)	171,3 (1,0-675,0)
Patikros metu nustatyta ≥ 100 000 viruso kopijų/ml	179 (42,0 %)	84 (40,2 %)
Prieš pradėdant tyrimą CD4+ ląstelių kiekis buvo ≤ 200 ląstelių/mm ³	250 (58,7 %)	118 (56,5 %)
Pacientų dalis (procentais) pagal GSS balą ¹ :		
0	102 (23,9 %)	51 (24,4 %)
1	138 (32,4 %)	53 (25,4 %)
2	80 (18,8 %)	41 (19,6 %)
≥ 3	104 (24,4 %)	59 (28,2 %)

¹ Remiantis *GeneSeq* atsparumo mėginium.

Pagrindžiamajame tyrime dalyvavo nedaug kitokių etninių grupių nei baltaodžiai pacientai, taigi apie šias pacientų populiacijas duomenys riboti.

CD4+ ląstelių kiekio padidėjimo vidurkis, palyginti su buvusiu prieš tyrimą, pacientų, kuriems gydymas 300 mg maraviroko doze du kartus per parą + OPP (+56 ląstelių/mm³) dėl tropizmo pokyčių, pasireiškusių dviejopo (mišraus) tropizmo ar CXCR4 virusų atsiradimu, buvo nepakankamai veiksmingas, grupėje buvo didesnis, nei pacientų, kuriems buvo nepakankamai veiksmingi placebo + OPP (+13,8 ląstelių/mm³), neatsižvelgiant į tropizmą.

6 lentelė. Veiksmingumo baigtys 48-tą savaitę (jungtiniai *MOTIVATE 1* ir *MOTIVATE 2* tyrimų duomenys)

Baigtys	300 mg maraviroko du kartus per parą + OPP n = 426	Placebas + OPP n = 209	Skirtumas ¹ (patikimumo intervalas ²)
ŽIV-1 RNR Vidutinis pokytis, palyginti su buvusiu prieš tyrimą (log kopijų/ml)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327, -0,783)
Pacientų, kuriems nustatyta < 400 ŽIV-1 RNR kopijų/ml, procentinė dalis	56,1 %	22,5 %	Šansų santykis: 4,76 (3,24, 7,00)
Pacientų, kuriems nustatyta < 50 ŽIV-1 RNR kopijų/ml, procentinė dalis	45,5 %	16,7 %	Šansų santykis: 4,49 (2,96, 6,83)
CD4+ ląstelių kiekis			

Pokytis, palyginti su buvusiu prieš tyrimą (ląstelių/ μ l)	122,78	59,17	63,13 (44,28, 81,99) ²
--	--------	-------	--------------------------------------

¹ p reikšmė < 0,0001

² Visų veiksmingumo vertinamųjų baigčių patikimumo intervalai buvo 95 %, išskyrus ŽIV-1 RNR pokyčio, kuris palyginti su buvusiu prieš tyrimą buvo 97,5 %.

MOTIVATE tyrimų, kuriuose buvo naudoti jautresni tropizmo patikros mėginiai (*Trofile ES*), retrospektyviosios analizės duomenimis, atsako dažnis (< 50 kopijų/ml 48-ą savaitę) pacientams, kuriems prieš pradėdant tyrimą buvo nustatyti tik CCR5 tropiniai virusai, buvo 48,2 % vartojant maraviroką + OPP (n = 328) ir 16,3 % placebo + OPP gydytiems pacientams (n = 178).

300 mg maraviroko dozė du kartus per parą + OPP buvo pranašesnis už placebo + OPP visuose tiriamųjų pacientų pogrupiuose (žr. 7 lentelę). Pacientų, kuriems prieš pradėdant gydymą nustatomas mažas CD4+ ląstelių kiekis (t. y. < 50 ląstelių/ μ l), baigtys buvo mažiau palankios. Šiame pogrupyje buvo daugiau blogos prognozės žymenų, pavyzdžiui: labai didelis atsparumas ir didelis virusų kiekis prieš pradėdant gydymą. Visgi nustatyta žymi gydymo maraviroku nauda, palyginti su placebo + OPP taikymu (žr. 7 lentelę).

7 lentelė. Pacientų, kuriems 48-tą savaitę nustatyta < 50 kopijų/ml, dalis pogrupiuose (jungtiniai *MOTIVATE 1* ir *MOTIVATE 2* tyrimų duomenys)

Pogrupiai	ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml	
	300 mg maraviroko du kartus per parą + OPP n = 426	Placebas + OPP n = 209
ŽIV-1 RNR patikra (kopijų/ml)		
< 100 000	58,4 %	26,0 %
≥ 100 000	34,7 %	9,5 %
Prieš tyrimą CD4+ (ląstelių/ μ l)		
< 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 %
Aktyvių ARV kiekis taikant OPP ¹ :		
0	32,7 %	2,0 %
1	44,5 %	7,4 %
2	58,2 %	31,7 %
≥ 3	62 %	38,6 %

¹ Pagal GSS balą.

Pirmiau gydytu suaugusių pacientų, užsikrėtusių ne CCR5 tropiniais virusais, tyrimai

Dvigubai aklu būdu atliktas atsitiktinių imčių daugiacentris panašaus plano į *MOTIVATE 1* ir *MOTIVATE 2* bandomasis A4001029 tyrimas, kuriame dalyvavo lignonai, užsikrėtę dvejopo (mišraus) tropizmo arba CXCR4 tropiniais ŽIV-1. Maraviroko vartojimas nebuvo susijęs su reikšmingu ŽIV-1 RNR koncentracijų sumažėjimu, palyginti su placebo vartojimu, taip pat, šiems tiriamiesiems nebuvo pastebėta nepageidaujamo poveikio CD4+ ląstelių kiekiui.

Pirmiau negydytų suaugusių pacientų, užsikrėtusių CCR5 tropiniais virusais, tyrimai

Atsitiktinių imčių dvigubai aklu būdu atlikto tyrimo (*MERIT*) metu maravirokas buvo palygintas su efavirenzu, abu vaistinius preparatus vartojant kartu su zidovudinu / lamivudinu (n = 721, 1:1). Po 48 savaičių gydymo maravirokas nebuvo pranašesnis už efavirenzą pagal vertinamąją baigtį ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml (atitinkamai 65,3, palyginti su 69,3 %, mažesnė pasikliautinoji juosta -11,9 %). Vartojant maraviroką, daugiau gydytų pacientų nutraukė gydymą dėl nepakankamo veiksmingumo (43, palyginti su 15), o tarp pacientų, kuriems gydymas buvo nepakankamai veiksmingas, pacientų, kuriems pasireiškė įgytas atsparumas NRTI (daugiausiai lamivudinui), dalis buvo didesnė maraviroko grupėje. Mažiau pacientų nutraukė maraviroko vartojimą dėl nepageidaujamų reiškinių (15, palyginti su 49).

Tyrimai, kuriuose dalyvavo suaugę pacientai, kartu užsikrėtę B ir (arba) C hepatito virusų infekcija

Maraviroko, vartojamo kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniaisiais preparatais CCR5 tropiniais ŽIV-1 užsikrėtusiems tiriamiesiems, kurių ŽIV RNR yra < 50 kopijų/ml, kartu užsikrėtusiems B ir (arba) C hepatito virusų infekcija, saugumas kepenims buvo įvertintas keliuose centruose atlikto, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo tyrimo metu. 70 tiriamųjų (A klasės pagal Child-Pugh, n = 64; B klasės pagal Child-Pugh, n = 6) atsitiktiniu būdu buvo atrinkti į maraviroko grupę ir 67 tiriamieji (A klasės pagal Child-Pugh, n = 59; B klasės pagal Child-Pugh, n = 8) atsitiktiniu būdu buvo atrinkti į placebo grupę.

Pagrindinis tikslas buvo įvertinti 3 ir 4 laipsnio ALT aktyvumo pokyčių (> 5 kartus viršijančių viršutinę normos ribą [VNR], kai pradinis ALT aktyvumas yra ≤ VNR; arba > 3,5 karto viršijančių viršutinę normos ribą [VNR], kai pradinis ALT aktyvumas yra > VNR) 48-ąją savaitę dažnį. Po viena tiriamąjį kiekvienoje gydymo grupėje atitiko pagrindinę vertinamąją baigtį 48-ąją savaitę (8-ąją savaitę placebo grupėje ir 36-ąją savaitę maraviroko grupėje).

Tyrimai, kuriuose dalyvavo pirmiau gydyti vaikų populiacijos pacientai, užsikrėtę CCR5 tropiniais virusais

A4001031 tyrimas yra atviras, keliuose centruose atliktas tyrimas, kuriame dalyvavo vaikų populiacijos pacientai (nuo 2 metų iki mažiau kaip 18 metų), kuriems padidinto jautrumo *Trofile* mėginiu buvo diagnozuota CCR5 tropinių ŽIV-1 infekcija. Tiriamiesiems patikros metu turėjo būti nustatyta daugiau kaip 1 000 ŽIV-1 RNR kopijų mililitre.

Visi tiriamieji (n = 103) vartojo maraviroką du kartus per parą ir buvo gydyti pagal OPP. Maraviroko dozė buvo apskaičiuota pagal kūno paviršiaus plotą ir dozės koreguotos atsižvelgiant į tai, ar tiriamasis vartoja stipraus poveikio CYP3A inhibitorių ir (arba) sužadinančius vaistinius preparatus.

Vaikų populiacijos pacientų, turinčių palankų tropizmą, grupėje 40 % patikros mėginių buvo nustatytas dvejopas (mišrus) tropizmas ar CXCR4 tropiniai virusai (2-6 metų grupėje – 8 iš 27, 30 %, 6-12 metų grupėje – 31 iš 81, 38 % ir 12-18 metų grupėje – 41 iš 90, 46 %), o tai rodo tropizmo nustatymo ir vaikų populiacijos pacientams svarbą.

Populiaciją sudarė 52 % moteriškos lyties ir 69 % juodaodžiai tiriamieji, kurių vidutinis amžius – 10 metų (kitimo sritis – nuo 2 metų iki 17 metų). Pradedant tyrimą, ŽIV-1 RNR vidutinė koncentracija plazmoje buvo 4,3 \log_{10} kopijų/ml (kitimo sritis – nuo 2,4 iki 6,3 \log_{10} kopijų mililitre), CD4+ ląstelių vidutinis kiekis – 551 ląstelių/mm³ (kitimo sritis – nuo 1 iki 1 654 ląstelių/mm³) ir CD4+ vidutinė % dalis – 21 % (kitimo sritis – nuo 0 % to 42 %).

48-ąją savaitę išanalizavus dingusių, pakeitusių arba nutraukusių gydymą tiriamųjų, prilygintų nepakankamam gydymo veiksmingumui, duomenis, 48 % maraviroku ir pagal OPP gydytiems tiriamiesiems buvo pasiektos mažesnės kaip 48 kopijų/ml ŽIV-1 RNR koncentracijos, o 65 % tiriamųjų buvo pasiektos mažesnės kaip 400 kopijų mililitre ŽIV-1 RNR koncentracijos. CD4+ ląstelių

vidutinio kiekio (procentinės dalies) padidėjimas per laikotarpį nuo tyrimo pradžios iki 48 savaitės buvo 247 ląstelių/mm³ (5 %).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija

Maraviroko absorbcija kinta, būna keli absorbcijos pikai. Sveikų savanorių, išgėrusių vienkartinę 300 mg tiekiamų tablečių dozę, plazmoje vidutinė didžiausia maraviroko koncentracija atsiranda po 2 valandų (ribos 0,5-4 valandų). Išgertų didesnių nei rekomenduojamos maraviroko dozių farmakokinetika dozei neproporcinga. Absoliutus 100 mg dozės biologinis prieinamumas – 23 %, o numatomas 300 mg dozės – 33 %. Maravirokas yra P-glikoproteino pernašos substratas.

Sveikų suaugusių savanorių, išgėrusių 300 mg tabletes kartu su labai riebiais pusryčiais, plazmoje maraviroko C_{max} ir AUC sumažėja 33 %, o išgėrusių 75 mg geriamojo tirpalo kartu su labai riebiais pusryčiais plazmoje maraviroko AUC sumažėja 73 %. Tablečių tyrimai atskleidė mažesnę maisto įtaką vartojant didesnes dozes.

Tyrimų, kuriuose dalyvavo suaugę tiriamieji (vartojant tablečių formas), arba tyrimų vaikų populiacijoje (vartojant ir tablečių, ir geriamojo tirpalo formas), metu maisto apribojimų nebuvo. Duomenys nesukėlė kokių nors svarbių abejonių dėl veiksmingumo ar saugumo, susijusių su dozės vartojimu valgant arba be maisto. Taigi rekomenduojamas maraviroko tablečių ir geriamojo tirpalo dozės suaugusiesiems, paaugliams ir 2 metų ar vyresniems vaikams, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 10 kg, galima vartoti valgant ir be maisto (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

Maravirokas prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų (maždaug 76 %), jam būdingas vidutinio stiprumo afinitetas albuminui ir alfa 1 rūgšties glikoproteinui. Maraviroko pasiskirstymo tūris – maždaug 194 l.

Biotransformacija

Tyrimai su žmonėmis ir tyrimai *in vitro* su žmogaus kepenų mikrosomomis bei svarbiausiais fermentais parodė, kad daugiausia maraviroko biotransformuojama citochromo P450 sistemoje, susidaro iš esmės ŽIV-1 neveikiantys metabolitai. Tyrimai *in vitro* rodo, kad CYP3A4 yra svarbiausias izofermentas, veikiantis maraviroko biotransformaciją. Be to, tyrimai *in vitro* rodo, kad polimorfiniai CYP2C9, CYP2D6 ir CYP2C19 izofermentai didelės įtakos maraviroko biotransformacijai neturi.

Maravirokas yra svarbiausia kraujotakoje esanti medžiaga (maždaug 42 % radioaktyvumo) po vienkartinės 300 mg dozės išgėrimo. Svarbiausias žmogaus kraujotakoje esantis metabolitas yra antrinis aminas (maždaug 22 % radioaktyvumo), susidarantis N-dealkilinimo būdu. Šis poliarinis metabolitas svarbaus farmakologinio poveikio nedaro. Kiti metabolitai atsiranda monoooksidacijos būdu ir lemia mažą dalį plazmos radioaktyvumo.

Eliminacija

Atlikti vienkartinės 300 mg žymėtojo ¹⁴C maraviroko dozės masės pusiausvyros ir ekskrecijos tyrimai. Per 168 valandas maždaug 20 % radioaktyvumo pasišalino su šlapimu ir 76 % – su išmatomis. Daugiausia vaistinio preparato šalinama maraviroko pavidalu su šlapimu (vidutiniškai 8 % dozės) ir su išmatomis (vidutiniškai 25 % dozės). Kita dalis šalinama metabolitų pavidalu. Į veną sušvirkšto maraviroko (30 mg) pusinis periodas buvo 13,2 val., 22 % dozės pasišalino nepakitusio vaistinio preparato pavidalu su šlapimu, bendrasis klirensas buvo 44,0 l/val., klirensas pro inkstus 10,17 l/val.

Ypatingųjų populiacijų pacientai

Vaikų populiacija

Maraviroko farmakokinetikos duomenys buvo įvertinti klinikinio tyrimo A4001031 dozės nustatymo etapo metu, intensyviosios atrankos būdu ištyrus 50 gydytų, CCR5 tropiniais ŽIV-1 užsikrėtusių vaikų populiacijos pacientų nuo 2 iki 18 metų (kūno masė nuo 10,0 iki 57,6 kg). Dozės buvo vartotos valgant intensyvaus farmakokinetikos vertinimo dienomis ir optimizuojamos, kad būtų pasiekta didesnė kaip 100 ng/ml vidutinė koncentracija per dozavimo intervalą ($C_{vidutinė}$). Kitais atvejais maravirokas buvo vartotas valgant arba be maisto. Pradinė maraviroko dozė buvo apskaičiuota pagal suaugusiųjų dozes, atsižvelgiant į pagal kūno paviršiaus plotą (KPP) 1,73 m² nustatytas vaikų ir paauglių KPP (m²) ribas. Be to, dozuojuama buvo atsižvelgiant į tai, ar tiriamieji pagal OPP vartoja stipraus poveikio CYP3A inhibitorių (38 iš 50), stipraus poveikio CYP3A sužadinančius vaistinius preparatus (2 iš 50) arba kitus vaistinius preparatus, kurie nėra stipraus poveikio CYP3A inhibitoriai ar stipraus poveikio CYP3A sužadinantys vaistiniai preparatai (10 iš 50). Visų tiriamųjų, įskaitant papildomus 47 tiriamuosius, kurie vartojo stipraus poveikio CYP3A inhibitorius, nedalyvavusius dozės nustatymo etape, farmakokinetikos duomenys buvo vertinti išklaidytos atrankos būdu. Stipraus poveikio CYP3A inhibitorių ir (arba) sužadinančių vaistinių preparatų įtaka maraviroko farmakokinetikos rodmenims vaikų populiacijos pacientų organizme buvo panaši į stebėtą suaugusiesiems.

Pagal KPP (m²) nustatytos ribos buvo moduluojamos, atsižvelgiant į pagal kūno masę (kg) nustatytas ribas, norint supaprastinti dozavimą ir sumažinti dozavimo klaidas (žr. 4.2 skyrių). Vartojant pagal kūno masę (kg) nustatytas dozes pirmiau gydytiems, ŽIV-1 užsikrėtusiems vaikams ir paaugliams, maraviroko ekspozicijos buvo panašios į stebėtas pirmiau gydytiems suaugusiesiems, vartojantiems rekomenduojamas dozes kartu su kitais vaistiniais preparatais. Maraviroko farmakokinetika jaunesniū kaip 2 metų vaikų populiacijos pacientų organizme neištirta (žr. 4.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Atlikta I/IIa ir III fazės tyrimų populiacijos (16-75 metų) analizė parodė, kad amžius įtakos farmakokinetikai neturi (žr. 4.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Atliktas tyrimas, kurio metu 300 mg maraviroko dozės farmakokinetika asmenų, sergančių sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu ($KL_{kreatinino} < 30$ ml/min., n = 6) ir galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), organizme buvo palyginta su sveikų savanorių (n = 6). Geometrinis maraviroko AUC_{inf} vidurkis (CV%) buvo toks: sveikų savanorių organizme (normali inkstų funkcija) 1 348,4 ng val./ml (61 %), sergant sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu 4 367,7 ng val./ml (52 %), sergant GSIL (dozuojant po dializės seanso) 2 677,4 ng val./ml (40 %) ir sergant GSIL (dozuojant prieš dializės seansą) 2 805,5 ng val./ml (45 %). C_{max} (CV%) buvo 335,6 ng/ml (87 %) sveikų savanorių organizme (normali inkstų funkcija), 801,2 ng/ml (56 %) sergant sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, 576,7 ng/ml (51 %) sergant GSIL (dozuojant po dializės seanso) ir 478,5 ng/ml (38 %) sergant GSIL (dozuojant prieš dializės seansą). Dializė minimaliai veikė ekspoziciją tiriamųjų, sergančių GSIL, organizme. Ekspozicijos tiriamųjų, sergančių sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu ar GSIL, organizme buvo ribose, kurios nustatytos vienkartinės 300 mg maraviroko dozės tyrimų su sveikais savanoriais, kurių inkstų funkcija normali, metu. Taigi pacientams, kurie serga inkstų funkcijos sutrikimu ir maraviroką vartoja ne kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais, dozę keisti nebūtina (žr. 4.2, 4.4 ir 4.5 skyrius).

Be to, tyrimo metu kartotinių maraviroko dozių, vartojamų kartu su 1 000/100 mg sakvinauro/ritonaviro du kartus per parą (stiprus CYP3A4 inhibitorius) 7 paras, farmakokinetika tiriamųjų, kurie serga lengvu ($KL_{kreatinino} > 50$ ir ≤ 80 ml/min., n = 6) ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu ($KL_{kreatinino} \geq 30$ ir ≤ 50 ml/min., n = 6), organizme buvo palyginta su sveikų savanorių (n = 6). Tiriamieji vartojo 150 mg maraviroko dozes skirtingu dažnumu (sveiki savanoriai kas 12 valandų, sergantieji lengvu inkstų funkcijos sutrikimu kas 24 valandas, sergantieji vidutinio

sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu kas 48 valandas). Vidutinė maraviroko koncentracija ($C_{\text{vidutinė}}$) po 24 val. tiriamųjų, kurių inkstų funkcija normali, ir tų kurie serga lengvu inkstų funkcijos sutrikimu ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu, buvo atitinkamai 445,1 ng/ml, 338,3 ng/ml ir 223,7 ng/ml. Tiriamųjų, sergančių vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu, maraviroko $C_{\text{vidutinė}}$ praėjus 24-48 valandoms, buvo maža ($C_{\text{vidutinė}}$ 32,8 ng/ml). Taigi dozuojant vaistinį preparatą rečiau kaip kas 24 valandas, asmenų, kurie serga inkstų funkcijos sutrikimu, organizme vaistinio preparato ekspozicija laikotarpiu nuo 24 iki 48 valandos gali būti netinkama.

Pacientams, kurie serga inkstų funkcijos sutrikimu ir maraviroką vartoja kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais, būtina keisti dozę (žr. 4.2, 4.4 ir 4.5 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Didelė dalis maraviroko metabolizuojama kepenyse ir eliminuojama pro kepenis. Atliktas palyginamasis vienkartinės 300 mg maraviroko dozės tyrimas su pacientais, sergančiais lengvu (A klasės pagal Child-Pugh, $n = 8$) ir vidutinio sunkumo (B klasės pagal Child-Pugh, $n = 8$) kepenų funkcijos sutrikimu, palyginti su sveikais asmenimis ($n = 8$). C_{max} ir AUC_{last} geometrinis vidutinis santykis buvo atitinkamai bent 11 % ir 25 % didesnis asmenų, kurie sirgo lengvu kepenų funkcijos sutrikimu, ir atitinkamai 32 % ir 46 % didesnis asmenų, kurie sirgo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, palyginti su asmenimis, kurių kepenų funkcija normali. Vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimo įtaka gali būti nepakankamai įvertinta dėl duomenų apie pacientus, kurių organizme metabolizmas susilpnėjęs, stokos ir sustiprėjusio šių pacientų organizme klirenso pro inkstus. Taigi duomenis vertinti reikia atsargiai. Maraviroko farmakokinetika ligonių, sergančių sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, organizme netirta (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Rasė

Svarbių farmakokinetikos skirtumų baltaodžių, azijiečių ir juodaodžių asmenų organizme nenustatyta. Kitų rasių asmenų organizme farmakokinetika netirta.

Lytis

Svarbių farmakokinetikos skirtumų nenustatyta.

Farmakogenomika

Maraviroko farmakokinetika priklauso nuo CYP3A5 aktyvumo ir raiškos, kuri gali skirtis dėl genetinių skirtumų. Nustatyta, kad tiriamųjų, turinčių veiklius CYP3A5 (CYP3A5*1 alelį), organizme maraviroko ekspozicijos būna mažesnės, palyginti su tiriamaisiais, kurių aktyvumas CYP3A5 yra sutrikęs (t. y. CYP3A5*3, CYP3A5*6 ir CYP3A5*7). CYP3A5 alelio dažnis priklauso nuo etninės kilmės: daugumos (maždaug 90 %) baltaodžių organizme CYP3A5 substratų metabolizmas yra silpnas (t. y. šių asmenų organizme nėra veiklių CYP3A5 alelių kopijų), o maždaug 40 % afroamerikiečių ir 70 % į pietus nuo Sacharos gyvenančių afrikiečių organizme šis metabolizmas yra stiprus (t. y. šių asmenų organizme būna dviejų veiklių CYP3A5 alelių kopijos).

I fazės tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki savanoriai, duomenimis, vartojant 300 mg maraviroko dozę du kartus per parą, CYP3A5 genotipą, kuris užtikrina stiprų maraviroko metabolizmą (2 CYP3A5*1 aleliai; $n = 12$), turinčių juodaodžių organizme, palyginti su juodaodžiais ($n = 11$) ir baltaodžiais ($n = 12$) tiriamaisiais, turinčiais CYP3A5 genotipą, kurio atveju maravirokas yra metabolizuojamas silpnai (nėra CYP3A5*1 alelio), AUC buvo atitinkamai 37 % ir 26 % mažesni. Maraviroko ekspozicijos skirtumai asmenų, kurių organizme CYP3A5 veikiamas metabolizmas yra stiprus arba silpnas, skirtumas sumažėjo, maraviroką vartojant kartu su stipraus poveikio CYP3A inhibitoriumi: 150 mg maraviroko dozę vieną kartą per parą kartu su darunaviru/kobicistatu (800/150 mg) vartojančių tiriamųjų, kurių organizme CYP3A5 veikiamas metabolizmas yra stiprus ($n = 12$), organizme maraviroko AUC buvo 17 % mažesnė, palyginti su tiriamųjų, kurių organizme CYP3A5 veikiamas metabolizmas yra silpnas ($n = 11$).

Visiems I fazės tyrime dalyvavusiems tiriamiesiems buvo pasiektos C_{avg} koncentracijos, kurios, kaip buvo įrodyta III fazės tyrime, kuriame dalyvavo pirmiau negydyti suaugę pacientai, metu (*MERIT*), yra susijusios su beveik maksimaliu virusologiniu veiksmingumu vartojant maraviroką (75 ng/ml). Todėl, nepaisant susijusių CYP3A5 genotipo paplitimo skirtumų, CYP3A5 genotipo poveikis maraviroko ekspozicijai nelaikomas kliniškai reikšmingu ir, atsižvelgiant į CYP3A5 genotipą, rasę ar etninę priklausomybę, maraviroko dozės keisti nereikia.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Svarbiausias farmakologinis poveikis (afinitetas CCR5 receptoriams) nustatytas beždžionių (100 % prisijungimas prie receptorių) ir ribotas pelių, žiurkių, triušių ir šunų organizme. Pelėms ir žmonėms, kurių organizme dėl genetinės informacijos pašalinimo stinga CCR5 receptorių, nepageidaujamo poveikio nenustatyta.

In vitro ir *in vivo* tyrimai parodė, kad didesnės už gydomąją maraviroko dozės gali ilginti QTc intervalą, nepasireiškiant aritmijai.

Kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimai su žiurkėmis parodė, kad svarbiausiais toksinio poveikio organas taikinyis yra kepenys (transaminazių suaktyvėjimas, tulžies latakų išvesėjimas ir nekrozė).

Maraviroko kancerogeninis poveikis buvo tiriamas 6 mėnesių tyrimo su pelėmis, turinčiomis paveldimos genetinės medžiagos, perkeltos iš kito organizmo, bei 24 mėnesių tyrimo su žiurkėmis metu. Tyrimo su pelėmis duomenimis, maravirokas, kai jo sisteminė ekspozicija buvo nuo 7 iki 39 kartų didesnė nei ekspozicija (pagrįsta $AUC_{0-24\text{val}}$ vertinimu) organizme žmogaus, vartojančio didžiausią rekomenduojamą 300 mg dozę du kartis per parą, statistiškai reikšmingai nedažnino jokios rūšies auglių. Tyrimo su žiurkėmis duomenimis, maravirokas, kai jo sisteminė ekspozicija buvo 21 kartą didesnė nei numatoma ekspozicija organizme žmogaus, sukėlė skydliaukės adenomų, susijusių su adaptaciniais kepenų pokyčiais. Manoma, kad šių reiškinių reikšmė žmogui maža. Be to, tiriamosioms žiurkėms, kurių organizme sisteminė ekspozicija buvo mažiausiai 15 kartų didesnė nei numatoma laisvo maraviroko ekspozicija žmogaus organizme, nustatytas tulžies latakų vėžys (2 iš 60 patinų, gavusių 900 mg/kg dozę) ir tulžies latakų auglys (1 iš 60 patelių, gavusių 500 mg/kg dozę).

Daugybė *in vitro* ir *in vivo* mėginių, įskaitant atvirkštines bakterijų mutacijas, chromosomų aberacijas su žmogaus limfocitais ir pelių kaulų čiulpų mikrobranduoliais, maraviroko mutageninio ar genotoksinio poveikio neparodė.

Iki 1 000 mg/kg maraviroko dozės netrikdė žiurkių patinų ir patelių poravimosi ar vislumo bei neveikė žiurkių patinų spermą. Tokios dozės ekspozicija yra 39 kartus didesnė nei klinikoje nustatoma AUC , vartojant 300 mg dozę du kartus per parą.

Embriono ir vaisiaus raidos tyrimai atlikti su žiurkėmis ir triušiais, duodant dozes, kurioms esant, AUC būna atitinkamai iki 39 ir 34 kartų didesnis nei klinikoje nustatomas, vartojant 300 mg dozę du kartus per parą dozę. Triušių patelėms toksinės dozės lėmė 7 triušiukų, o vidutinė 75 mg/kg dozė – vieno triušiuko išorinius apsigimimus.

Pre- ir postnatalinio vystymosi tyrimai atlikti su žiurkėmis ir triušiais, duodant dozes, kurioms esant, AUC būna iki 27 kartų didesnė nei klinikoje nustatomos, vartojant 300 mg dozę du kartus per parą. Vienintelis poveikis buvo šiek tiek padidėjęs motorinis aktyvumas mažiems ir suaugusiems žiurkių patinams duodant dideles dozes, nors duodant patelėms, jokio poveikio nepasireiškė. Kitų jauniklių raidos parametrų, įskaitant vislumą ir reprodukcinę elgseną, patelei duodamas maravirokas neveikė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Citrinų rūgštis (bevandėnė)
Natrio citratas dihidratas
Sukralozė
Natrio benzoatas (E211)
Žemuogių skonio kvapioji medžiaga
Išgrynintas vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

Po pirmojo atidarymo: 60 dienų.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Datą, kada reikia išmesti geriamąjį tirpalą, reikia užrašyti ant kartono dėžutės tam skirtoje vietoje. Šią datą reikia užrašyti iš karto po to, kai buteliukas atidaromas pirmąjį kartą.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, kuriame yra 230 ml maraviroko 20 mg/ml tirpalo. Pakuotėje taip pat yra termoplastinis elastomerinis į buteliuką įspaudžiamas adapteris ir 10 ml geriamasis aplikatorius, kurio cilindras pagamintas iš polipropileno (su ml padalomis), o stūmoklis – iš polietileno.

Aplikatorius yra tiekiamas tam, kad būtų galima tiksliai išmatuoti paskirtąjį geriamojo tirpalo dozę.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/418/013

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2007 m. rugsėjo 18 d.
Paskutinio perregistravimo data 2012 m. liepos 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Tabletės

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Vokietija

Geriamasis tirpalas

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B 1930 Zeventem
Belgija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos orientacinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Buteliuko, kuriame yra 25 mg plėvele dengtos tabletės, kartono dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CELSENTRI 25 mg plėvele dengtos tabletės
Maravirokas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 25 mg maraviroko.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sojų lecitino. Išsamią informaciją žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

120 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mm-MMMM}
EXP {mm-MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/07/418/011

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs {numeris}
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

celsentri 25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

Buteliuko, kuriame yra 25 mg plėvele dengtos tabletės, etiketė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CELSENTRI 25 mg plėvele dengtos tabletės
Maravirokas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 25 mg maraviroko.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sojų lecitino. Išsamią informaciją žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

120 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mm-MMMM}
EXP {mm-MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/07/418/011

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs {numeris}
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Buteliuko, kuriame yra 75 mg plėvele dengtos tabletės, kartono dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CELSENTRI 75 mg plėvele dengtos tabletės
Maravirokas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg maraviroko.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sojų lecitino. Išsamią informaciją žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

120 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mm-MMMM}
EXP {mm-MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/07/418/012

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs {numeris}
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

celsentri 75 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

Buteliuko, kuriame yra 75 mg plėvele dengtos tabletės, etiketė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CELSENTRI 75 mg plėvele dengtos tabletės
Maravirokas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg maraviroko.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sojų lecitino. Išsamią informaciją žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

120 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mm-MMMM}
EXP {mm-MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/07/418/012

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs {numeris}
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Buteliukų, kuriuose yra 150 mg plėvele dengtos tabletės, kartono dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CELSENTRI 150 mg plėvele dengtos tabletės
Maravirokas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg maraviroko.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sojų lecitino. Išsamią informaciją žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

180 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mm-MMMM}
EXP {mm-MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/07/418/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs {numeris}
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

celsentri 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

Buteliuko etiketė - 150 mg plėvele dengtos tabletės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CELSENTRI 150 mg plėvele dengtos tabletės
Maravirokas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg maraviroko.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sojų lecitino. Išsamią informaciją žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

180 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mm-MMMM}
EXP {mm-MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/07/418/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs {numeris}
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

celsentri 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Buteliukų, kuriuose yra 300 mg plėvele dengtos tabletės, kartono dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CELSENTRI 300 mg plėvele dengtos tabletės
Maravirokas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg maraviroko.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sojų lecitino. Išsamią informaciją žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

180 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mm-MMMM}
EXP {mm-MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/07/418/006

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs {numeris}
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Celsentri 300 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

Buteliuko etiketė – 300 mg plėvele dengtos tabletės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CELSENTRI 300 mg plėvele dengtos tabletės
Maravirokas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg maraviroko.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sojų lecitino. Išsamią informaciją žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

180 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mm-MMMM}
EXP {mm-MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/07/418/006

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs {numeris}
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

celsentri 300 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

150 mg maraviroko plėvele dengtų tablečių lizdinių plokštelių kartono dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CELSENTRI 150 mg plėvele dengtos tabletės
Maravirokas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg maraviroko.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sojų lecitino. Išsamią informaciją žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių
60 plėvele dengtų tablečių
90 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mm-MMMM}
EXP {mm-MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs {numeris}
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

celsentri 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

300 mg maraviroko plėvele dengtų tablečių lizdinių plokštelių kartono dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CELSENTRI 300 mg plėvele dengtos tabletės
Maravirokas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg maraviroko.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sojų lecitino. Išsamią informaciją žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių
60 plėvele dengtų tablečių
90 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mm-MMMM}
EXP {mm-MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs {numeris}
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

celsentri 300 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

180 tablečių (2 pakuotės po 90 plėvele dengtų tablečių), įpakuotų į permatomą foliją, sudėtinės pakuotės išorinės folijos etiketė - įskaitant mėlynąjį langelį - 150 mg plėvele dengtų tablečių pakuotė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CELSENTRI 150 mg plėvele dengtos tabletės
Maravirokas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg maraviroko.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sojų lecitino. Išsamią informaciją žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Sudėtinė pakuotė: 180 (2 x 90) plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mm-MMMM}
EXP {mm-MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/418/005

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs {numeris}
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

celsentri 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

180 tablečių (2 pakuotės po 90 plėvele dengtų tablečių), įpakuotų į permatomą foliją, sudėtinės pakuotės išorinės folijos etiketė - įskaitant mėlynąjį langelį - 300 mg plėvele dengtų tablečių pakuotė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CELSENTRI 300 mg plėvele dengtos tabletės
Maravirokas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg maraviroko.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sojų lecitino. Išsamią informaciją žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Sudėtinė pakuotė: 180 (2 x 90) plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mm-MMMM}
EXP {mm-MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/07/418/010

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs {numeris}
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

celsentri 300 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

150 mg maraviroko plėvele dengtų tablečių sudėtinės pakuotės (2 kartono dėžutės) lizdinių plokštelių kartono dėžutė – be mėlyno langelio

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CELSENTRI 150 mg plėvele dengtos tabletės
Maravirokas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg maraviroko.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sojų lecitino. Išsamią informaciją žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

90 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės dalis, kuri negali būti parduodama atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mm-MMMM}
EXP {mm-MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMEJIMO NUMERIS

EU/1/07/418/005

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs {numeris}
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

celsentri 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

300 mg maraviroko plėvele dengtų tablečių sudėtinės pakuotės (2 kartono dėžutės) lizdinių plokštelių kartono dėžutė – be mėlyno langelio

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CELSENTRI 300 mg plėvele dengtos tabletės
Maravirokas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg maraviroko.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sojų lecitino. Išsamią informaciją žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

90 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės dalis, kuri negali būti parduodama atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mm-MMMM}
EXP {mm-MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMEJIMO NUMERIS

EU/1/07/418/010

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs {numeris}
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

celsentri 300 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

150 mg maraviroko 10 plėvele dengtų tablečių lizdinės plokštelės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CESENTRI 150 mg plėvele dengtos tabletės
Maravirokas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

ViiV Healthcare (logo)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {mm-MMMM}

4. SERIJOS NUMERIS

Lot {numeris}

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

300 mg maraviroko 10 plėvele dengtų tablečių lizdinės plokštelės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CESENTRI 300 mg plėvele dengtos tabletės
Maravirokas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

ViiV Healthcare (logo)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {mm-MMMM}

4. SERIJOS NUMERIS

Lot {numeris}

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Buteliuko, kuriame yra 20 mg/ml maraviroko geriamasis tirpalas, kartono dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CELSENTRI 20 mg/ml geriamasis tirpalas
Maravirokas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename geriamojo tirpalo mililitre yra 20 mg maraviroko.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra natrio benzoato (E211). Išsamią informaciją žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Buteliuko turinys
230 ml geriamojo tirpalo
Pakuotėje yra geriamasis aplikatorius ir buteliuko adapteris.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mm-MMMM}
EXP {mm-MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Išmesti praėjus 60 parų po pirmojo atidarymo.
Išmetimo data:

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/07/418/013

13. SERIJOS NUMERIS

Serija {numeris}
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

celsentri 20 mg/ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

Buteliuko, kuriame yra 20 mg/ml maraviroko geriamasis tirpalas, etiketė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CELSENTRI 20 mg/ml geriamasis tirpalas
Maravirokas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename geriamojo tirpalo mililitre yra 20 mg maraviroko.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra natrio benzoato (E211). Išsamią informaciją žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Buteliuko turinys
230 ml geriamojo tirpalo

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPAŠTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mm-MMMM}
EXP {mm-MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Išmesti praėjus 60 parų po pirmojo atidarymo.
Išmetimo data:

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/07/418/013

13. SERIJOS NUMERIS

Serija {numeris}
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

CESENTRI 25 mg plėvele dengtos tabletės
CESENTRI 75 mg plėvele dengtos tabletės
CESENTRI 150 mg plėvele dengtos tabletės
CESENTRI 300 mg plėvele dengtos tabletės
Maravirokas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra CESENTRI ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant CESENTRI
3. Kaip vartoti CESENTRI
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti CESENTRI
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra CESENTRI ir kam jis vartojamas

CESENTRI sudėtyje yra vaisto, kuris vadinamas maraviroku. Maravirokas priklauso vaistų, vadinamų *CCR5 antagonistais*, grupei. CESENTRI blokuoja vadinamuosius *CCR5* receptorius, kuriuos ŽIV naudoja prisiskverbdamas į kraujo ląsteles ir jas užkrėsdamas.

CESENTRI vartojamas suaugusiesiems, paaugliams ir 2 metų ar vyresniems vaikams, kurių kūno masė yra didesnė kaip 10 kg, pirmojo tipo žmogaus imunodeficito virusų (ŽIV-1) infekcijai gydyti.

CESENTRI reikia vartoti kartu su kitais vaistais, kuriais taip pat gydoma ŽIV infekcija. Šie visi vaistai vadinami *vaistais nuo ŽIV* arba *antiretrovirusiniais vaistais*.

CESENTRI, kaip sudėtinio gydymo dalis, mažina virusų kiekį Jūsų organizme ir padeda palaikyti mažą virusų koncentraciją. Tai padeda Jūsų organizmui padidinti CD4 ląstelių kiekį Jūsų kraujyje. CD4 ląstelės yra vienos iš baltųjų kraujo ląstelių, kurios yra svarbios Jūsų organizmui kovojant su infekcijomis.

2. Kas žinotina prieš vartojant CESENTRI

CESENTRI vartoti negalima

- jeigu Jums (arba Jūsų vaikui, kai pacientas yra vaikas) yra **alergija** maravirokui, žemės riešutams ar sojai arba bet kuriai pagalbinei CESENTRI medžiagai (*jos išvardytos 6 skyriuje*).
- Jeigu galvojate, kad Jums arba Jūsų vaikui tinka kuri nors iš šių aplinkybių, **pasitarkite su gydytoju.**

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pradėdami vartoti ar skirdami CELSENTRI, pasitarkite su Jūsų gydytoju ar vaistininku.

Gydytojas turi paimti kraujo mėginius, kad nustatytų, ar gydymas CELSENTRI Jums (arba Jūsų vaikui, kai pacientas yra vaikas) tinka.

Kai kuriems CELSENTRI vartojantiems žmonėms gali pasireikšti sunkios alerginės arba odos reakcijos (*taip pat žr. 4 skyriuje skyrelį „Sunkus šalutinis poveikis“*).

Prieš pradėdami vartoti šį vaistą, įsitikinkite, ar gydytojas žino, kad Jums (arba Jūsų vaikui) šiuo metu yra arba anksčiau buvo pasireiškusi kuri nors iš toliau išvardytų būklių:

- **kepenų sutrikimai**, įskaitant B ar C **hepatitą**, nes mažas skaičius žmonių, sergančių kepenų ligomis, buvo gydyti CELSENTRI. Gali prireikti atidžiai stebėti Jūsų kepenų funkciją (*taip pat žr. 4 skyriuje skyrelį „Kepenų sutrikimai“*);
 - **kraujospūdžio sumažėjimas**, įskaitant galvos svaigimą staigiai atsistojus ar atsisėdus, arba vartojate kraujospūdį mažinančių vaistų. Taip atsitinka dėl staigaus kraujospūdžio sumažėjimo. Jeigu pasireiškia toks poveikis, atsigulkite ir pagulėkite (arba vaikas turi atsigulti ir pagulėti), kol pasijusite (arba vaikas pasijus) geriau. Keliantis, tai daryti reikia kiek galima lėčiau;
 - **tuberkuliozė (TBC)** arba sunki **grybelių sukelta užkrečiamoji liga**. CELSENTRI gali didinti užkrečiamųjų ligų atsiradimo riziką;
 - **inkstų sutrikimai**. Tai **ypač svarbu**, jeigu kartu vartojate kai kuriuos kitus vaistus (*žr. toliau 2 skyriuje esantį skyrelį „Kiti vaistai ir CELSENTRI“*);
 - **širdies arba kraujagyslių sistemos sutrikimai**. Tik labai mažas skaičius žmonių, sergančių širdies ar kraujagyslių sutrikimais, buvo gydyti CELSENTRI.
- Jeigu galvojate, kad Jums (arba Jūsų vaikui) tinka kuri nors iš šių aplinkybių, apie tai **pasakykite savo gydytojui** prieš pradėdami gydymą.

Būklės, į kurias reikia atkreipti dėmesį

Kai kuriems vaistų nuo ŽIV infekcijos vartojantiems žmonėms pasireiškia kitos būklės, kurios gali būti sunkios. Tokios būklės yra:

- užkrečiamųjų ligų ir uždegimo simptomai;
- sąnarių skausmas, sąstingis ir kaulų sutrikimai.

Turite žinoti apie toliau išvardytus svarbius požymius ir simptomus, kad galėtumėte juos pastebėti vartodami CELSENTRI.

- **Perskaitykite šio pakuotės lapelio 4 skyriuje skyrelyje „Kitas galimas kombinuotojo ŽIV gydymo šalutinis poveikis“ esančią informaciją.**

Apsaugokite kitus žmones

ŽIV infekcija užsikrečiama lytinių kontaktų metu nuo infekuoto žmogaus arba per užkrėstą kraują (pvz., keičiantis injekcinėmis adatomis). Vartodami šį vaistą, Jūs (arba Jūsų vaikas) vis dar galite užkrėsti ŽIV kitus žmones, nors rizika dėl efektyvaus gydymo yra sumažėjusi.

- Pasitarkite su gydytoju, kaip apsaugoti kitus žmones nuo užkrėtimo.

Senyvi žmonės

CELSENTRI buvo gydyta tik labai mažai 65 metų ar vyresnių žmonių. Jeigu esate šios grupės pacientas, pasitarkite su gydytoju, ar galite vartoti CELSENTRI.

Vaikai

CELSENTRI vartojimas jaunesniems kaip 2 metų kūdikiams ar vaikams, kurie sveria mažiau kaip 10 kg, netirtas. Todėl CELSENTRI nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 2 metų kūdikiams arba vaikams, kurie sveria mažiau kaip 10 kg.

Kiti vaistai ir CELSENTRI

Jeigu vartojate (arba Jūsų vaikas vartoja) ar neseniai vartojote (arba Jūsų vaikas vartojo) kitų vaistų, apie tai pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui.

Jeigu ketinate pradėti (arba Jūsų vaikui ketinama skirti) vartoti naują vaistą, pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui, kad vartojate CELSENTRI.

Vaistažolių preparatai, kurių sudėtyje yra **jonažolių** (*Hypericum perforatum*), gali sutrikdyti CELSENTRI veikimą. **Jų negalima vartoti vartojant CELSENTRI.**

Kai kurie kartu su CELSENTRI vartojami vaistai gali keisti CELSENTRI kiekį organizme. Tokie vaistai yra:

- kiti vaistai **ŽIV** arba **hepatito C** infekcijai gydyti (pvz.: atazanaviras, kobicistatas, darunaviras, efavirenzas, etravirinas, fosamprenaviras, indinaviras, lopinaviras, nelfinaviras, ritonaviras, sakvinaviras, bocepreviras, telapreviras);
 - **antibiotikai** (klaritromicinas, telitromicinas, rifampicinas, rifabutinas);
 - **priešgrybeliniai** vaistai (ketakonazolas, itrakonazolas, flukonazolas);
 - **antiepilepsiniai** vaistai (karbamazepinas, fenitoinas, fenobarbitalis).
- Jeigu vartojate (arba Jūsų vaikas vartoja) kurį nors iš šių vaistų, apie tai **pasakykite savo gydytojui**. Tada Jūsų gydytojas galės skirti teisingą CELSENTRI dozę.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, pastojote vartodama šį vaistą arba planuojate pastoti

→ **pasikalbėkite su savo gydytoju** apie CELSENTRI vartojimo keliamą riziką ir naudą.

ŽIV užsikrėtusioms moterims žindyti negalima, nes per motinos pieną ŽIV infekcija galima užkrėsti kūdikį.

Nežinoma, ar CELSENTRI sudėtyje esančios medžiagos gali išsiskirti į motinos pieną. Jei žindote kūdikį arba ruošiatės žindyti,

→ nedelsdama **pasitarkite su savo gydytoju**.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

CELSENTRI gali sukelti galvos svaigimą.

→ **Vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti mechanizmų negalima** tol, kol įsitikinsite, kad nesate taip paveikti.

CELSENTRI sudėtyje yra sojų lecitino ir natrio

Jei esate alergiškas (alergiška) žemės riešutams arba sojai, šio vaisto vartoti negalima.

Kiekvienoje CELSENTRI tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti CELSENTRI

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gydytojas patars, ar Jums (arba Jūsų vaikui) geriau vartoti CELSENTRI geriamąjį tirpalą tuo atveju, jeigu negalite (arba Jūsų vaikas negali) nuryti tablečių.

Kiek vaisto reikia gerti?

Suaugusiesiems

Rekomenduojama CELSENTRI dozė yra 150 mg, 300 mg arba 600 mg du kartus per parą ir priklauso nuo kitų kartu vartojamų vaistų. Visada vartokite Jūsų gydytojo rekomenduotą dozę.

Žmonėms, kurių inkstų veikla yra sutrikusi

Jeigu yra sutrikusi Jūsų inkstų veikla, gydytojas gali keisti dozę.

→ Jeigu taip yra, **pasakykite gydytojui.**

Paaugliams ir vaikams nuo 2 metų, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 10 kg

Gydytojas nuspręs, kokia CELSENTRI dozė yra tinkama, atsižvelgdamas į kūno masę ir kitus kartu vartojamus vaistus.

CELSENTRI galima gerti valgant ar be maisto. CELSENTRI visada reikia vartoti per burną.

CELSENTRI turi būti vartojamas kartu su kitais vaistais ŽIV gydyti. Perskaitykite ir šių kitų vaistų pakuočių lapelius, kad žinotumėte, kaip juos vartoti.

Ką daryti pavartojus arba vaikui sugirdžius per didelę CELSENTRI dozę?

Jeigu atsitiktinai išgėrėte arba vaikui sugirdėte per daug CELSENTRI,

→ **nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba artimiausią ligoninę.**

Pamiršus pavartoti arba vaikui sugirdyti CELSENTRI

Jeigu praleidote (arba Jūsų vaikas praleido) CELSENTRI dozę, išgerkite arba sugirdykite ją, kai tik prisiminsite. Kitą dozę reikia išgerti reikiamu laiku.

Jeigu jau greitai kitos dozės vartojimo laikas, pamirštąją dozę praleiskite. Palaukite įprasto kitos dozės vartojimo laiko.

Negalima vartoti arba vaikui sugirdyti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jums arba Jūsų vaikui nustojus vartoti CELSENTRI

CELSENTRI turite vartoti tol, kol gydytojas nurodys nutraukti gydymą.

Svarbu išgerti vaistus reikiamu laiku kiekvieną dieną, nes tai užtikrintai sustabdo ŽIV infekcijos

plitimą organizme. Todėl svarbu teisingai vartoti CELSENTRI taip, kaip yra aprašyta pirmiau, išskyrus atvejus, kai gydytojas nurodys Jums (arba Jūsų vaikui) nutraukti gydymą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Jeigu pastebėjote neįprastų savo arba vaiko sveikatos pokyčių, pasakykite gydytojui.

Sunkus šalutinis poveikis – kreipkitės pagalbos nedelsdami

Sunkios alerginės arba odos reakcijos

Kai kuriems CELSENTRI vartojantiems žmonėms pasireiškė sunkios ir gyvybei pavojingos odos ir alerginės reakcijos. Tokios reakcijos pasireiškia retai (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 1 000 CELSENTRI vartojančių žmonių).

Jeigu vartojant CELSENTRI atsiranda kuris nors toliau nurodytas simptomas:

- veido, lūpų ar liežuvio patinimas;
- kvėpavimo pasunkėjimas;
- išplitęs odos bėrimas;
- karščiavimas (aukšta kūno temperatūra);
- odos pūslės ar lupimasis, ypač aplink burną, nosį, akis arba lytinius organus,

→ **nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos. Nustokite vartoti CELSENTRI.**

Kepenų sutrikimai

Tokie sutrikimai pasireiškia retai (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 1 000 CELSENTRI vartojančių žmonių). Požymiai yra:

- apetito netekimas;
- pykinimas ar vėmimas;
- odos ar akių baltymo pageltimas;
- odos bėrimas arba niežulys;
- labai didelio nuovargio jautimas;
- pilvo skausmas arba tempimas;
- tamsus šlapimas;
- mieguistumas arba sumišimas;
- karščiavimas (aukšta kūno temperatūra).

→ Jeigu atsirado tokių simptomų, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Nustokite vartoti CELSENTRI.**

Kitas šalutinis poveikis

Dažnas šalutinis poveikis

Toks poveikis gali pasireikšti **nuo 1 iki 10 iš 100 žmonių**:

- viduriavimas, pykinimas, pilvo skausmas, dujų kaupimasis virškinimo trakte (vidurių pūtimas);
- apetito netekimas;
- galvos skausmas, miego sutrikimai, depresija;
- bėrimas (*taip pat žr. 4 skyriuje pirmiau esantį skyrelį „Sunkios alerginės arba odos reakcijos“*);

- silpnumo arba energijos trūkumo pojūtis, mažakraujystė (diagnozuojama pagal kraujo tyrimo duomenis);
- kepenų fermentų suaktyvėjimas (diagnozuojamas pagal kraujo tyrimo duomenis), kuris gali būti kepenų sutrikimų požymis (*taip pat žr. 4 skyriuje pirmiau esantį skyrelį „Kepenų sutrikimai“*).

Nedažnas šalutinis poveikis

Toks poveikis gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 100 žmonių**

- plaučių infekcinė liga;
- grybelių sukelta stemplės infekcinė liga;
- traukuliai (*priepuoliai*);
- svaigulys, alpimas arba galvos apsvaigimo pojūtis staigiai atsistojus;
- inkstų funkcijos nepakankamumas, baltymas šlapime;
- medžiagos, vadinamos KFK, suaktyvėjimas (diagnozuojamas pagal kraujo tyrimo duomenis), o tai yra raumenų uždegimo ar pažaidos požymis.

Retas šalutinis poveikis

Toks poveikis gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 1 000 žmonių**

- krūtinės skausmas (dėl kraujo pritekėjimo į širdį sumažėjimo);
- raumenų apimties sumažėjimas;
- tam tikro tipo piktybinis navikas, pavyzdžiui: stemplės ar tulžies latakų piktybinis navikas;
- kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (diagnozuojamas pagal kraujo tyrimo duomenis).

Kitas galimas kombinuotojo ŽIV gydymo šalutinis poveikis

Kombinuotojo ŽIV gydymo metu žmonėms gali pasireikšti ir kitas šalutinis poveikis.

Infekcijos ir uždegimo simptomai

Išplitusios ŽIV infekcijos (*AIDS*) atveju žmonėms, kurių imuninė sistema yra nusilpusi, yra didesnė tikimybė susirgti sunkiomis (*sąlyginai patogeninių* mikroorganizmų sukeltomis) infekcinėmis ligomis. Pradėjus gydymą, imuninė sistema sustiprėja, todėl organizmas pradeda kovoti su infekcijomis.

Gali pasireikšti **infekcinės ligos ar uždegimo simptomai** dėl:

- seniai organizme esančios slaptos infekcijos, kuri paūmėja organizmui pradėjus su ja kovoti;
- imuninės sistemos poveikio sveikiems organizmo audiniams (*autoimuniniai sutrikimai*).

Autoimuninių sutrikimų simptomai gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo vaistų ŽIV infekcijai gydyti vartojimo pradžios. Gali pasireikšti tokie simptomai:

- raumenų silpnumas;
- silpnumas, kuris pirmiausia pasireiškia rankose ir kojose, o vėliau išplinta visame kūne;
- dažno širdies plakimo pojūtis (*palpitacijos*) ar drebulys;
- pernelyg didelis aktyvumas (pernelyg didelis neramumas ir judėjimas).

Jeigu atsirado kokių nors infekcinės ligos simptomų arba pastebėjote bet kurį pirmiau nurodytą simptomą:

→ apie tai **nedelsdami pasakykite gydytojui**. Nevartokite jokių kitų vaistų infekcinėms ligoms gydyti tol, kol tai daryti nenurodė gydytojas.

Sąnarių skausmas, sąstingis ir kaulų sutrikimai

Kai kuriems žmonėms, kuriems taikomas kombinuotasis gydymas nuo ŽIV, pasireiškė būklė, vadinama *kaulų nekroze*. Esant šiai būklei, dėl sumažėjusio kraujo pritekėjimo į kaulą žūsta dalis kaulo audinio.

Nežinoma, kokių dažnumu ši būklė pasireiškia. Tokios būklės pasireiškimo tikimybė yra didesnė,

- jeigu ilgą laiką gydotės keliais vaistais;
- jeigu kartu vartojate vaistų nuo uždegimo, vadinamų kortikosteroidais;
- jeigu geriate alkoholio;
- jeigu yra nusilpusi Jūsų imuninė sistema;
- jeigu turite antsvorio.

Požymiai, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį

- sąnarių sustingimas;
- diegliai ir skausmas (ypač klubo, kelio ar peties);
- judesių pasunkėjimas.

Jeigu pastebėjote kurį nors iš šių simptomų:

- **pasakykite savo gydytojui.**

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti CELSENTRI

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės, lizdinės plokštelės ar buteliuko etiketės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, CELSENTRI vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Jokių vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

CELSENTRI sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra maravirokas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 25 mg, 75 mg, 150 mg arba 300 mg maraviroko.
- Pagalbinės medžiagos

Tabletės branduolys. Mikrokristalinė celiuliozė, bevandenis kalcio-vandenilio fosfatas, karboksietilkrakmolo natrio druska, magnio stearatas.

Plėvelė. Polivinilo alkoholis, titano dioksidas (E 171), makrogolis 3350, talkas, sojų lecitinas, indigokarmino aliuminio kraplakas (E 132).

CELSENTRI išvaizda ir kiekis pakuotėje

CELSENTRI plėvele dengtos tabletės yra mėlynos, su užrašu „MVC 25“, „MVC 75“, „MVC 150“ arba „MVC 300“.

Tiekiami 120 CELSENTRI 25 mg ir 75 mg plėvele dengtų tablečių buteliukai.
Tiekiami 180 CELSENTRI 150 mg ir 300 mg plėvele dengtų tablečių buteliukai ar 30, 60, 90 plėvele dengtų tablečių ir sudėtinės pakuotės, kuriose yra 180 (2 pakuotės po 90) plėvele dengtų tablečių, lizdinių plokštelių pakuotės.

Į kai kurias šalis gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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: 10 85 65 00

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0

at.info@gsk.com

España

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

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

CELSENTRI 20 mg/ml geriamasis tirpalas Maravirokas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra CELSENTRI ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant CELSENTRI
3. Kaip vartoti CELSENTRI
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti CELSENTRI
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra CELSENTRI ir kam jis vartojamas

CELSENTRI sudėtyje yra vaisto, kuris vadinamas maraviroku. Maravirokas priklauso vaistų, vadinamų *CCR5 antagonistais*, grupei. CELSENTRI blokuoja vadinamuosius *CCR5* receptorius, kuriuos ŽIV naudoja prisiskverbdamas į kraujo ląsteles ir jas užkrėsdamas.

CELSENTRI vartojamas suaugusiesiems, paaugliams ir 2 metų ar vyresniems vaikams, kurių kūno masė yra didesnė kaip 10 kg, pirmojo tipo žmogaus imunodeficito virusų (ŽIV-1) infekcijai gydyti.

CELSENTRI reikia vartoti kartu su kitais vaistais, kuriais taip pat gydoma ŽIV infekcija. Šie visi vaistai vadinami *vaistais nuo ŽIV* arba *antiretrovirusiniais vaistais*.

CELSENTRI, kaip sudėtinio gydymo dalis, mažina virusų kiekį Jūsų organizme ir padeda palaikyti mažą virusų koncentraciją. Tai padeda Jūsų organizmui padidinti CD4 ląstelių kiekį Jūsų kraujyje. CD4 ląstelės yra vienos iš baltųjų kraujo ląstelių, kurios yra svarbios Jūsų organizmui kovojant su infekcijomis.

2. Kas žinotina prieš vartojant CELSENTRI

CELSENTRI vartoti negalima

- jeigu Jums (arba Jūsų vaikui, kai pacientas yra vaikas) yra **alergija** maravirokui arba bet kuriai pagalbinei CELSENTRI medžiagai (*jos išvardytos 6 skyriuje*).
- Jeigu galvojate, kad Jums arba Jūsų vaikui tinka kuri nors iš šių aplinkybių, **pasitarkite su gydytoju.**

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pradėdami vartoti ar skirdami CELSENTRI, pasitarkite su Jūsų gydytoju ar vaistininku.

Gydytojas turi paimti kraujo mėginius, kad nustatytų, ar gydymas CELSENTRI Jums (arba Jūsų vaikui, kai pacientas yra vaikas) tinka.

Kai kuriems CELSENTRI vartojantiems žmonėms gali pasireikšti sunkios alerginės arba odos reakcijos (*taip pat žr. 4 skyriuje skyrelį „Sunkus šalutinis poveikis“*).

Prieš pradėdami vartoti šį vaistą, įsitikinkite, ar gydytojas žino, kad Jums (arba Jūsų vaikui) šiuo metu yra arba anksčiau buvo pasireiškusi kuri nors iš toliau išvardytų būklių:

- **kepenų sutrikimai**, įskaitant B ar C **hepatitą**, nes mažas skaičius žmonių, sergančių kepenų ligomis, buvo gydyti CELSENTRI. Gali prireikti atidžiai stebėti Jūsų kepenų funkciją (*taip pat žr. 4 skyriuje skyrelį „Kepenų sutrikimai“*);
 - **kraujospūdžio sumažėjimas**, įskaitant galvos svaigimą staigiai atsistojus ar atsisėdus, arba vartojate kraujospūdį mažinančių vaistų. Taip atsitinka dėl staigaus kraujospūdžio sumažėjimo. Jeigu pasireiškia toks poveikis, atsigulkite ir pagulėkite (arba vaikas turi atsigulti ir pagulėti), kol pasijusite (arba vaikas pasijus) geriau. Keliantis, tai daryti reikia kiek galima lėčiau;
 - **tuberkuliozė (TBC)** arba sunki **grybelių sukelta užkrečiamoji liga**. CELSENTRI gali didinti užkrečiamųjų ligų atsiradimo riziką;
 - **inkstų sutrikimai**. Tai ypač svarbu, jeigu kartu vartojate kai kuriuos kitus vaistus (*žr. toliau 2 skyriuje esantį skyrelį „Kiti vaistai ir CELSENTRI“*);
 - **širdies arba kraujagyslių sistemos sutrikimai**. Tik labai mažas skaičius žmonių, sergančių širdies ar kraujagyslių sutrikimais, buvo gydyti CELSENTRI.
- Jeigu galvojate, kad Jums (arba Jūsų vaikui) tinka kuri nors iš šių aplinkybių, apie tai **pasakykite savo gydytojui** prieš pradėdami gydymą.

Būklės, į kurias reikia atkreipti dėmesį

Kai kuriems vaistų nuo ŽIV infekcijos vartojantiems žmonėms pasireiškia kitos būklės, kurios gali būti sunkios. Tokios būklės yra:

- užkrečiamųjų ligų ir uždegimo simptomai;
- sąnarių skausmas, sąstingis ir kaulų sutrikimai.

Turite žinoti apie toliau išvardytus svarbius požymius ir simptomus, kad galėtumėte juos pastebėti vartodami CELSENTRI.

- **Perskaitykite šio pakuotės lapelio 4 skyriuje skyrelyje „Kitas galimas kombinuotojo ŽIV gydymo šalutinis poveikis“ esančią informaciją.**

Apsaugokite kitus žmones

ŽIV infekcija užsikrečiama lytinių kontaktų metu nuo infekuoto žmogaus arba per užkrėstą kraują (pvz., keičiantis injekcinėmis adatomis). Vartodami šį vaistą, Jūs (arba Jūsų vaikas) vis dar galite užkrėsti ŽIV kitus žmones, nors rizika dėl efektyvaus gydymo yra sumažėjusi.

- Pasitarkite su gydytoju, kaip apsaugoti kitus žmones nuo užkrėtimo.

Senyvi žmonės

CELSENTRI buvo gydyti tik labai mažai 65 metų ar vyresnių žmonių. Jeigu esate šios grupės pacientas, pasitarkite su gydytoju, ar galite vartoti CELSENTRI.

Vaikai

CELSENTRI vartojimas jaunesniems kaip 2 metų kūdikiams ar vaikams, kurie sveria mažiau kaip 10 kg, netirtas. Todėl CELSENTRI nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 2 metų kūdikiams arba vaikams, kurie sveria mažiau kaip 10 kg.

Kiti vaistai ir CELSENTRI

Jeigu vartojate (arba Jūsų vaikas vartoja) ar neseniai vartojote (arba Jūsų vaikas vartojo) kitų vaistų, apie tai pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui.

Jeigu ketinate pradėti (arba Jūsų vaikui ketinama skirti) vartoti naują vaistą, pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui, kad vartojate CELSENTRI.

Vaistažolių preparatai, kurių sudėtyje yra **jonažolių** (*Hypericum perforatum*), gali sutrikdyti CELSENTRI veikimą. **Jų negalima vartoti vartojant CELSENTRI.**

Kai kurie kartu su CELSENTRI vartojami vaistai gali keisti CELSENTRI kiekį organizme. Tokie vaistai yra:

- kiti vaistai **ŽIV** arba **hepatito C** infekcijai gydyti (pvz.: atazanaviras, kobicistatas, darunaviras, efavirenzas, etravirinas, fosamprenaviras, indinaviras, lopinaviras, nelfinaviras, ritonaviras, sakvinaviras, bocepreviras, telapreviras);
 - **antibiotikai** (klaritromicinas, telitromicinas, rifampicinas, rifabutinas);
 - **priešgrybeliniai** vaistai (ketakonazolas, itrakonazolas, flukonazolas);
 - **antiepilepsiniai** vaistai (karbamazepinas, fenitoinas, fenobarbitalis).
- Jeigu vartojate (arba Jūsų vaikas vartoja) kurį nors iš šių vaistų, apie tai **pasakykite savo gydytojui**. Tada Jūsų gydytojas galės skirti teisingą CELSENTRI dozę.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, pastojote vartodama šį vaistą arba planuojate pastoti

→ **pasikalbėkite su savo gydytoju** apie CELSENTRI vartojimo keliamą riziką ir naudą.

ŽIV užsikrėtusioms moterims žindyti negalima, nes per motinos pieną ŽIV infekcija galima užkrėsti kūdikį.

Nežinoma, ar CELSENTRI sudėtyje esančios medžiagos gali išsiskirti į motinos pieną. Jei žindote kūdikį arba ruošiatės žindyti,

→ nedelsdama **pasitarkite su savo gydytoju**.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

CELSENTRI gali sukelti galvos svaigimą.

→ **Vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti mechanizmų negalima** tol, kol įsitikinsite, kad nesate taip paveikti.

CELSENTRI sudėtyje yra natrio benzoato ir natrio

Kiekviename CELSENTRI geriamojo tirpalo mililitre yra 1 mg natrio benzoato (E211).

Kiekviename CELSENTRI geriamojo tirpalo mililitre yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti CELSENTRI

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gydytojas patars, ar Jums (arba Jūsų vaikui) geriau vartoti CELSENTRI geriamąjį tirpalą tuo atveju, jeigu negalite (arba Jūsų vaikas negali) nuryti tablečių.

Kiek vaisto reikia gerti?

Suaugusiesiems

Rekomenduojama CELSENTRI dozė yra **150 mg (7,5 ml), 300 mg (15 ml) arba 600 mg (30 ml) du kartus per parą** ir priklauso nuo kitų kartu vartojamų vaistų. Visada vartokite Jūsų gydytojo rekomenduotą dozę.

Žmonėms, kurių inkstų veikla yra sutrikusi

Jeigu yra sutrikusi Jūsų inkstų veikla, gydytojas gali keisti dozę.

→ Jeigu taip yra, **pasakykite gydytojui.**

Paaugliams ir vaikams nuo 2 metų, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 10 kg

Gydytojas nuspręs, kokia CELSENTRI dozė yra tinkama, atsižvelgdamas į kūno masę ir kitus kartu vartojamus vaistus.

Kaip išmatuoti ir išgerti (ar sugirdyti) vaisto dozę, žr. diagramą ir instrukcijas šios skyriaus pabaigoje.

CELSENTRI galima gerti valgant ar be maisto. CELSENTRI visada reikia vartoti per burną.

CELSENTRI turi būti vartojamas kartu su kitais vaistais ŽIV gydyti. Perskaitykite ir šių kitų vaistų pakuočių lapelius, kad žinotumėte, kaip juos vartoti.

Ką daryti pavartojus arba vaikui sugirdžius per didelę CELSENTRI dozę?

Jeigu atsitiktinai išgėrėte arba vaikui sugirdėte per daug CELSENTRI,

→ **nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba artimiausią ligoninę.**

Pamiršus pavartoti arba vaikui sugirdyti CELSENTRI

Jeigu praleidote (arba Jūsų vaikas praleido) CELSENTRI dozę, išgerkite arba sugirdykite ją, kai tik prisiminsite. Kitą dozę reikia išgerti reikiamu laiku.

Jeigu jau greitai kitos dozės vartojimo laikas, pamirštąją dozę praleiskite. Palaukite įprasto kitos dozės vartojimo laiko.

Negalima vartoti arba vaikui sugirdyti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

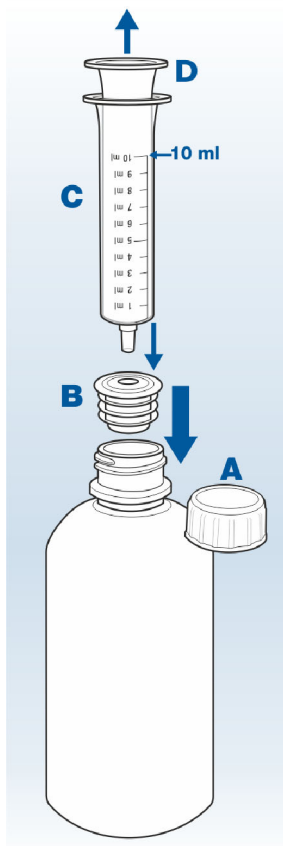
Jums arba Jūsų vaikui nustojus vartoti CELSENTRI

CELSENTRI turite vartoti tol, kol gydytojas nurodys nutraukti gydymą.

Svarbu išgerti vaistus reikiamu laiku kiekvieną dieną, nes tai užtikrintai sustabdo ŽIV infekcijos plitimą organizme. Todėl svarbu teisingai vartoti CELSENTRI taip, kaip yra aprašyta pirmiau, išskyrus atvejus, kai gydytojas nurodys Jums (arba Jūsų vaikui) nutraukti gydymą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kaip išmatuoti dozę ir išgerti vaisto?



Norėdami tiksliai išmatuoti dozę, naudokite kartu tiekiamą pakuotėje esantį geriamąjį aplikatorių.

1. **Nuimkite buteliuko dangtelį (A).** Jį saugiai pasidėkite.
2. Tvirtai laikydami buteliuką, **įspauskite plastiko adapterį (B) į buteliuko kaklelį** taip, kad būtų pilnai įstatytas.
3. **Įspauskite aplikatorių (C)** tvirtai į adapterį.
4. Buteliuką apverskite.
5. **Traukite aplikatoriaus stūmoklį (D)** tol, kol aplikatorius užsipildys pirmąja visos dozės dalimi.
6. Atverskite buteliuką į teisingą padėtį. **Ištraukite aplikatorių** iš adapterio.
7. **Įkiškite aplikatorių sau (arba vaikui) į burną** taip, kad aplikatoriaus galiukas burnoje būtų nukreiptas į vidinę skruosto pusę. **Lėtai spauskite stūmoklį** taip, kad būtų laiko nuryti vaistą. **Negalima** spausti per stipriai ar sušvirksėti tirpalą tiesiog į užpakalinę gerklės sienelę, nes taip galima užspringti.
8. Tokiu pat būdu **kartokite veiksmus nuo 3 iki 7** tol, kol bus suvartota visa dozė, pavyzdžiui: jeigu reikia išgerti 15 ml dozę, prireiks vieno pilno ir vieno iki pusės vaistu užpildytų aplikatorių.

9. **Nuimkite** ir kruopščiai **išplaukite** aplikatorių švari vandeniu iš karto po panaudojimo. Leiskite aplikatoriui visiškai išdžiūti iki kito vaisto vartojimo.
10. **Buteliuką sandariai uždarykite** dangteliu, neištraukę adapterio.

Visą nesuvarotą geriamąjį tirpalą reikia sunaikinti praėjus 60 parų po buteliuko atidarymo pirmąjį kartą.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Jeigu pastebėjote neįprastų savo arba vaiko sveikatos pokyčių, pasakykite gydytojui.

Sunkus šalutinis poveikis – kreipkitės pagalbos nedelsdami

Sunkios alerginės arba odos reakcijos

Kai kuriems CELSENTRI vartojantiems žmonėms pasireiškė sunkios ir gyvybei pavojingos odos ar alerginės reakcijos. Tokios reakcijos pasireiškia retai (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 1 000 CELSENTRI vartojančių žmonių).

Jeigu vartojant CELSENTRI atsiranda kuris nors toliau nurodytas simptomas:

- veido, lūpų ar liežuvio patinimas;
- kvėpavimo pasunkėjimas;
- išplitęs odos bėrimas;
- karščiavimas (aukšta kūno temperatūra);
- odos pūslės ar lupimasis, ypač aplink burną, nosį, akis arba lytinius organus,

→ **nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos. Nustokite vartoti CELSENTRI.**

Kepenų sutrikimai

Tokie sutrikimai pasireiškia retai (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 1 000 CELSENTRI vartojančių žmonių). Požymiai yra:

- apetito netekimas;
- pykinimas ar vėmimas;
- odos ar akių baltymo pageltimas;
- odos bėrimas arba niežulys;
- labai didelio nuovargio jautimas;
- pilvo skausmas arba tempimas;
- tamsūs šlapimas;
- mieguistumas arba sumišimas;
- karščiavimas (aukšta kūno temperatūra).

→ Jeigu atsirado tokių simptomų, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Nustokite vartoti CELSENTRI.**

Kitas šalutinis poveikis

Dažnas šalutinis poveikis

Toks poveikis gali pasireikšti **nuo 1 iki 10 iš 100 žmonių**:

- viduriavimas, pykinimas, pilvo skausmas, dujų kaupimasis virškinimo trakte (vidurių pūtimas);

- apetito netekimas;
- galvos skausmas, miego sutrikimai, depresija;
- bėrimas (*taip pat žr. 4 skyriuje pirmiau esantį skyrelį „Sunkios alerginės arba odos reakcijos“*);
- silpnumo arba energijos trūkumo pojūtis, mažakraujystė (diagnozuojama pagal kraujo tyrimo duomenis);
- kepenų fermentų suaktyvėjimas (diagnozuojamas pagal kraujo tyrimo duomenis), kuris gali būti kepenų sutrikimų požymis (*taip pat žr. 4 skyriuje pirmiau esantį skyrelį „Kepenų sutrikimai“*).

Nedažnas šalutinis poveikis

Toks poveikis gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 100 žmonių**

- plaučių infekcinė liga;
- grybelių sukelta stemplės infekcinė liga;
- traukuliai (*priepuoliai*);
- svaigulys, alpimas arba galvos apsvaigimo pojūtis staigiai atsistojus;
- inkstų funkcijos nepakankamumas, baltymas šlapime;
- medžiagos, vadinamos KFK, suaktyvėjimas (diagnozuojamas pagal kraujo tyrimo duomenis), o tai yra raumenų uždegimo ar pažeidimo požymis.

Retas šalutinis poveikis

Toks poveikis gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 1 000 žmonių**

- krūtinės skausmas (dėl kraujo pritekėjimo į širdį sumažėjimo);
- raumenų apimties sumažėjimas;
- tam tikro tipo piktybinis navikas, pavyzdžiui: stemplės ar tulžies latakų piktybinis navikas;
- kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (diagnozuojamas pagal kraujo tyrimo duomenis).

Kitas galimas kombinuotojo ŽIV gydymo šalutinis poveikis

Kombinuotojo ŽIV gydymo metu žmonėms gali pasireikšti ir kitas šalutinis poveikis.

Infekcijos ir uždegimo simptomai

Išplitusios ŽIV infekcijos (*AIDS*) atveju žmonėms, kurių imuninė sistema yra nusilpusi, yra didesnė tikimybė susirgti sunkiomis (*sąlyginai patogeninių* mikroorganizmų sukeltomis) infekcinėmis ligomis. Pradėjus gydymą, imuninė sistema sustiprėja, todėl organizmas pradeda kovoti su infekcijomis.

Gali pasireikšti **infekcinės ligos ar uždegimo simptomai** dėl:

- seniai organizme esančios slaptos infekcijos, kuri paūmėja organizmui pradėjus su ja kovoti;
- imuninės sistemos poveikio sveikiems organizmo audiniams (*autoimuniniai sutrikimai*).

Autoimuninių sutrikimų simptomai gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo vaistų ŽIV infekcijai gydyti vartojimo pradžios. Gali pasireikšti tokie simptomai:

- raumenų silpnumas;
- silpnumas, kuris pirmiausia pasireiškia rankose ir kojose, o vėliau išplinta visame kūne;
- dažno širdies plakimo pojūtis (*palpitacijos*) ar drebulys;
- pernelyg didelis aktyvumas (pernelyg didelis neramumas ir judėjimas).

Jeigu atsirado kokių nors infekcinės ligos simptomų arba pastebėjote bet kurią pirmiau nurodytą simptomą:

→ apie tai **nedelsdami pasakykite gydytojui**. Nevartokite jokių kitų vaistų infekcinėms ligoms gydyti tol, kol tai daryti nenurodė gydytojas.

Sąnarių skausmas, sąstingis ir kaulų sutrikimai

Kai kuriems žmonėms, kuriems taikomas kombinuotasis gydymas nuo ŽIV, pasireiškė būklė, vadinama *kaulų nekroze*. Esant šiai būklei, dėl sumažėjusio kraujo pritekėjimo į kaulą žūsta dalis kaulo audinio.

Nežinoma, kokių dažnumu ši būklė pasireiškia. Tokios būklės pasireiškimo tikimybė yra didesnė,

- jeigu ilgą laiką gydotės keliais vaistais;
- jeigu kartu vartojate vaistų nuo uždegimo, vadinamų kortikosteroidais;
- jeigu geriate alkoholio;
- jeigu yra nusilpusi Jūsų imuninė sistema;
- jeigu turite antsvorio.

Požymiai, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį:

- sąnarių sustingimas;
- diegliai ir skausmas (ypač klubo, kelio ar peties);
- judesių pasunkėjimas.

Jeigu pastebėjote kurį nors iš šių simptomų:

- pasakykite savo gydytojui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti CELSENTRI

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ar buteliuko etiketės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, CELSENTRI vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Geriamąjį tirpalą laikykite žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Geriamąjį tirpalą reikia išmesti praėjus 60 parų po pirmojo atidarymo. Ant kartono dėžutės tam skirtoje vietoje užrašykite datą, kada reikia išmesti geriamąjį tirpalą. Šią datą reikia užrašyti iš karto po to, kai buteliukas buvo atidarytas pirmąjį kartą.

Jokių vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

CELSENTRI sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra maravirokas. Kiekviename geriamojo tirpalo mililitre yra 20 mg maraviroko.
- Pagalbinės medžiagos: citrinų rūgštis (bevandėnė), natrio citratas dihidratas, sukralozė, natrio benzoatas (E211), žemuogių skonio kvapioji medžiaga (501440T), išgrynintas vanduo.

CELSENTRI išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tiekiami CELSENTRI geriamojo tirpalo didelio tankio poetileno buteliukai su vaikų sunkiai atidaromu dangteliu kartono dėžutėje. Tirpalas yra bespalvis, žemuogių kvapo. Buteliuke yra 230 ml maravirko tirpalo (20 mg/ml). Pakuotėje yra geriamasis aplikatorius ir buteliuko adapteris, kurį reikia įstatyti į buteliuką prieš pradėdant vartoti vaistą.

Registruotojas

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

Gamintojas

Pfizer Sevice Company, Hoge Wei 10, B 1930 Zaventem, Belgija.

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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: 10 85 65 00

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

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
repcia.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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.