

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CESENTRI 25 mg apvalkotās tabletes
CESENTRI 75 mg apvalkotās tabletes
CESENTRI 150 mg apvalkotās tabletes
CESENTRI 300 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

CESENTRI 25 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 25 mg maraviroka (*Maraviroc*).
Palīgviela ar zināmu iedarbību: viena 25 mg apvalkotā tablete satur 0,14 mg sojas lecitīna.

CESENTRI 75 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 75 mg maraviroka (*Maraviroc*).
Palīgviela ar zināmu iedarbību: viena 75 mg apvalkotā tablete satur 0,42 mg sojas lecitīna.

CESENTRI 150 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg maraviroka (*Maraviroc*).
Palīgviela ar zināmu iedarbību: viena 150 mg apvalkotā tablete satur 0,84 mg sojas lecitīna.

CESENTRI 300 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg maraviroka (*Maraviroc*).
Palīgviela ar zināmu iedarbību: viena 300 mg apvalkotā tablete satur 1,68 mg sojas lecitīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

CESENTRI 25 mg apvalkotās tabletes

Zilas, abpusēji izliektas, ovālas apvalkotās tabletes, aptuvenais izmērs 4,6 mm x 8,0 mm, ar gravējumu "MVC 25".

CESENTRI 75 mg apvalkotās tabletes

Zilas, abpusēji izliektas, ovālas apvalkotās tabletes, aptuvenais izmērs 6,74 mm x 12,2 mm, ar gravējumu "MVC 75".

CESENTRI 150 mg apvalkotās tabletes

Zilas, abpusēji izliektas, ovālas apvalkotās tabletes, aptuvenais izmērs 8,56 mm x 15,5 mm, ar gravējumu "MVC 150".

CESENTRI 300 mg apvalkotās tabletes

Zilas, abpusēji izliektas, ovālas apvalkotās tabletes, aptuvenais izmērs 10,5 mm x 19,0 mm, ar gravējumu "MVC 300".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

CELSENTRI, kombinējot ar citiem antiretrovīrusu līdzekļiem, ir indicēts vienīgi ar CCR5-tropisku HIV-1 inficētu (pierādītu) pieaugušo, pusaudžu un bērnu vecumā no 2 gadiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 10 kg, ar terapijas pieredzi ārstēšanai (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapiju drīkst uzsākt tikai HIV infekcijas terapijā pieredzējis ārsts.

Devas

Pirms CELSENTRI nozīmēšanas jāpierāda, ka pacients ir inficēts vienīgi ar CCR5—tropisku HIV-1 infekciju (tas ir, nav atrasts CXCR4-tropisks vai duāla/jaukta tropisma vīruss), izmantojot atbilstoši apstiprinātu un jutīgu diagnostikas metodi tikko paņemtā asins paraugā. CELSENTRI klīniskajos pētījumos tika izmantots *Monogram Trofile* tests (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Vīrusu tropismu nevar droši paredzēt, balstoties uz iepriekšējo ārstēšanu vai uzglabāto paraugu novērtēšanu.

Šobrīd nav pieejami dati par atkārtotu CELSENTRI lietošanu pacientiem, kuriem šobrīd pierādīts vienīgi CCR5-tropiskais HIV-1 vīruss, bet kuriem bijusi neveiksmīga terapija ar CELSENTRI (vai kādu citu CCR5 antagonistu), ārstējot CXCR4-tropisko vai duāla/jaukta tropisma vīrusu infekciju. Nav pieejami dati par citai antiretrovīrusu grupai piederošu zāļu nomainīšanu uz CELSENTRI viroloģiski supresētiem pacientiem. Jāapsver alternatīvu ārstēšanas līdzekļu izmantošana.

Pieaugušie

Ieteicamā CELSENTRI deva ir 150 mg (kopā ar spēcīgu CYP3A inhibitoru un ar spēcīgu CYP3A induktoru vai bez tā), 300 mg (bez spēcīgiem CYP3A inhibitoriem vai induktoriem) vai 600 mg divas reizes dienā (kopā ar spēcīgu CYP3A induktoru, bet bez spēcīga CYP3A inhibitora) atkarībā no mijiedarbības ar citiem vienlaikus nozīmētiem antiretrovīrusu līdzekļiem un citām zālēm (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Bērni vecumā no 2 gadiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 10 kg

CELSENTRI ieteicamajai devai jābūt atkarīgai no ķermeņa masas (kg), un tā nedrīkst pārsniegt pieaugušajiem ieteikto devu. Ja bērns nevar pārlicecinoši norīt CELSENTRI tabletes, jānozīmē šķīdums iekšķīgai lietošanai (20 mg/ml; skatīt CELSENTRI šķīduma iekšķīgai lietošanai zāļu aprakstu).

CELSENTRI ieteicamā deva atšķiras atkarībā no mijiedarbības ar vienlaikus izmantoto antiretrovīrusu terapiju un citām zālēm. Skatīt 4.5. apakšpunktā sniegto informāciju par atbilstošo pieaugušajiem paredzēto devu.

Daudzas zāles būtiski ietekmē maraviroka kopējo iedarbību zāļu mijiedarbības dēļ. Pirms lēmuma pieņemšanas par ķermeņa masai atbilstošo CELSENTRI devu lūdzam skatīt 2. tabulu 4.5. apakšpunktā, lai rūpīgi noteiktu atbilstošo pieaugušajiem paredzēto devu. Pēc tam, izmantojot tālāk esošo 1. tabulu, var izvēlēties atbilstošo devu bērniem. Neskaidrību gadījumā jākonsultējas ar farmaceitu.

1. tabula. Ieteicamā devu shēma bērniem vecumā no 2 gadiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 10 kg

Pieaugušajiem paredzētā deva*	Vienlaikus lietotās zāles	CELSENTRI deva bērniem atkarībā no ķermeņa masas			
		No 10 kg līdz mazāk nekā 20 kg	No 20 kg līdz mazāk nekā 30 kg	No 30 kg līdz mazāk nekā 40 kg	Vismaz 40 kg
150 mg divas reizes dienā	CELSENTRI kopā ar zālēm, kuras ir spēcīgi CYP3A inhibitori (ar spēcīgu CYP3A induktoru vai bez tā)	50 mg divas reizes dienā	75 mg divas reizes dienā	100 mg divas reizes dienā	150 mg divas reizes dienā
300 mg divas reizes dienā	CELSENTRI kopā ar zālēm, kuras nav spēcīgi CYP3A inhibitori vai spēcīgi CYP3A induktori	Nav pietiekamu datu, kas apstiprinātu šādas devas		300 mg divas reizes dienā	300 mg divas reizes dienā
600 mg divas reizes dienā	CELSENTRI kopā ar zālēm, kuras ir CYP3A induktori (bez spēcīga CYP3A inhibitora)	Nav pietiekamu datu, kas apstiprinātu šādas devas, un CELSENTRI nav ieteicams lietošanai bērniem, kuri vienlaikus lieto zāles, kurām raksturīga mijiedarbība, kuras dēļ pieaugušajiem būtu vajadzīga deva 600 mg divas reizes dienā.			

* Pamatojoties uz mijiedarbību ar citām zālēm (skatīt 4.5. apakšpunktu)

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Lietošanas pieredze ir ierobežota pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem (skatīt 5.2. apakšpunktu), tādēļ šādiem pacientiem CELSENTRI jālieto ar piesardzību.

Nieru darbības traucējumi

Pieaugušiem pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir <80 ml/min un kuri lieto arī spēcīgus CYP3A4 inhibitorus, maraviroka devas intervāls jākorrigē līdz 150 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Šādu spēcīgas CYP3A4 inhibējošas darbības līdzekļu/shēmu piemēri:

- ar ritonavīru kombinēti proteāzes inhibitori (izņemot tipranavīru/ritonavīru),
- kobicistats,
- itrakonazols, vorikonazols, klaritromicīns un telitromicīns,
- telaprevīrs un boceprevīrs.

CELSENTRI piesardzīgi jālieto pieaugušiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CLcr <30 ml/min), kuri saņem spēcīgus CYP3A4 inhibitorus (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Dati, kas ļautu ieteikt konkrētu devu pediatrikajiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, nav pieejami, tāpēc CELSENTRI šajā populācijā jālieto piesardzīgi.

Aknu darbības traucējumi

Pieejami ierobežoti dati par pieaugušiem pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, un nav pieejami dati, kas ļautu ieteikt konkrētu devu pediatriiskajiem pacientiem, tādēļ pacientiem ar aknu darbības traucējumiem CELSENTRI jālieto ar piesardzību (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Paediatriiskie pacienti (bērni vecumā līdz 2 gadiem vai ar ķermeņa masu līdz 10 kg)

CELSENTRI drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem vai ar ķermeņa masu līdz 10 kg, nav pierādīta (skatīt 5.2. apakšpunktu). Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

CELSENTRI var lietot kopā ar pārtiku vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, zemesriekstiem, soju vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīgi

Lai gan ir pierādīts, ka efektīva vīrusu supresija, lietojot pretretrovīrusu terapiju, būtiski mazina seksuālas transmisijas risku, nevar izslēgt noteiktu atlikušo risku. Jāveic piesardzības pasākumi transmisijas novēršanai saskaņā ar nacionālajām vadlīnijām.

Aknu slimība

Pacientiem ar ievērojamiem aknu darbības traucējumiem nav veikti specifiski maraviroka drošuma un efektivitātes pētījumi.

Ir ziņots par hepatotoksicitāti un aknu mazspēju ar alerģiskām iezīmēm, kas saistīta ar maraviroka lietošanu. Lietojot maraviroku pētījumos iepriekš ārstētiem pacientiem ar HIV infekciju, tika novērota ar aknām saistītu blakusparādību pieaugums, tomēr vispārēja 3./4. pakāpes (pēc ACTG kritērijiem) aknu funkcionālo testu noviržu palielināšanās netika novērota (skatīt 4.8. apakšpunktu). Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi iepriekš neārstētiem pacientiem tika novēroti retākos gadījumos un proporcionāli starp terapijas grupām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem ar jau esošiem aknu funkciju traucējumiem, tai skaitā hronisku aktīvu hepatītu, kombinētas antiretrovīrusu terapijas laikā var būt palielinātas aknu funkcionālās novirzes un nepieciešama standarta praksei atbilstoša uzraudzība.

Maraviroka lietošanas pārtraukšana būtu nopietni jāapsver pacientiem ar akūta hepatīta pazīmēm vai simptomiem, īpaši tad, ja ir aizdomas par paaugstinātas jutības reakciju, kas saistīta ar zāļu lietošanu, vai ir aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās kombinācijā ar izsitumiem vai citiem iespējamās sistēmiskās hipersensitivitātes simptomiem (piemēram, niezoši izsitumi, eozinofīlija vai paaugstināts IgE līmenis).

Datu par pacientiem ar vienlaicīgu B un/vai C hepatīta vīrusa infekciju ir maz (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ārstējot šādus pacientus, jāievēro piesardzība. Ja vienlaikus jāveic pretvīrusu terapija B un/vai C hepatīta ārstēšanai, lūdzu, iepazīstieties ar attiecīgo zāļu aprakstiem.

Pacientiem ar samazinātu aknu funkciju terapijas pieredze ir ierobežota, tāpēc šādiem pacientiem maraviroks jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Smagas ādas un paaugstinātas jutības reakcijas

Ir ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, to vidū arī par smagiem un iespējami dzīvībai bīstamiem notikumiem pacientiem, kuri lietojuši maraviroku; vairumā gadījumu tas lietots vienlaikus ar citām zālēm, kas saistītas ar šādām reakcijām. Šīs reakcijas ietvēra izsitumus, drudzi un dažkārt arī orgānu disfunkciju un aknu mazspēju. Ja rodas smagu ādas vai paaugstinātas jutības reakciju pazīmes vai simptomi, nekavējoties pārtrauciet lietot maraviroku un citus aizdomās turamos līdzekļus. Jāseko līdzi pacienta klīniskajam stāvoklim un atbilstošiem asiņu bioķīmiskajiem raksturlielumiem un jāuzsāk piemērota simptomātiska terapija.

Sirds un asinsvadu sistēmas slimības

Dati par maraviroka lietošanu pacientiem ar smagu sirds un asinsvadu slimību ir ierobežoti, tādēļ, ārstējot šādus pacientus ar maraviroku, jāievēro īpaša piesardzība. Pivotalos pētījumos ar iepriekš ārstētiem pacientiem koronārās sirds slimības notikumu skaits ar maraviroku ārstēto grupā bija lielāks nekā placebo grupā (vienpadsmit gadījumi uz 609 pacientu gadiem vs neviens gadījums uz 111 pacientu gadiem novērošanas laikā). Iepriekš neārstētiem pacientiem tika novērots vienlīdz mazs šādu notikumu skaits gan maraviroka, gan kontroles grupā (efavirens).

Ortostatiska hipotensija

Pētījuma laikā, ordinējot maraviroku veselīgiem brīvprātīgiem devās, kas pārsniedz ieteicamās devas, simptomātiskus ortostatiskas hipotensijas gadījumus novēroja biežāk nekā placebo grupā. Maraviroku lietojot pacientiem, kuri vienlaikus saņem zāles, kas var pazemināt asinsspiedienu, jāievēro piesardzība. Piesardzība jāievēro arī tad, ja maraviroku lieto pacienti ar smagu nieru mazspēju, kuriem ir ortostatiskas hipotensijas riska faktori vai ortostatiskā hipotensija ir anamnēzē. Pacientiem ar kardiovaskulārām blakusslimībām var būt palielināts ortostatiskās hipotensijas ierosinātu nevēlamu sirds un asinsvadu sistēmas blakusparādību risks.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagu nieru mazspēju, kas tiek ārstēti ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem vai kombinētiem proteāzes inhibitoriem (PI) un maraviroku, var novērot palielinātu ortostatiskās hipotensijas risku. Risks ir saistīts ar iespējamu maraviroka maksimālo koncentrāciju pieaugumu šiem pacientiem, kas vienlaicīgi saņem maraviroku un spēcīgus CYP3A inhibitorus vai kombinētus proteāzes inhibitorus.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu, uzsākot kombinētu antiretrovīrusu terapiju (KART), var parādīties iekaisuma reakcija pret asimptomātiskiem vai reziduāliem oportunistiskiem patogēniem mikroorganismiem un izraisīt nopietnas klīniskas patoloģijas vai pasliktināt simptomus. Tipiskos gadījumos šādas reakcijas novēro pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc KART uzsākšanas. Nozīmīgi piemēri ir citomegalovīrusu retinīts, ģeneralizētas un/vai fokālas mikobaktēriju infekcijas un *Pneumocystis jirovecii* (agrāk zināma kā *Pneumocystis carinii*) izraisīta pneimonija. Jebkurš iekaisuma simptoms ir jāizvērtē; ja nepieciešams, jāuzsāk terapija. Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts), kas notiek imūnsistēmas reaktivācijas apstākļos; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Tropisms

Maraviroks jālieto tikai pacientiem, kas inficēti vienīgi ar pierādītu CCR5-tropisku HIV-1 infekciju (tas ir, nav atrasts CXCR4-tropisks vai duāla/jaukta tropisma vīruss), izmantojot atbilstoši apstiprinātu un jutīgu diagnostikas metodi (skatīt 4.1., 4.2. un 5.1. apakšpunktu). Maraviroka klīniskajos pētījumos

tika izmantots *Monogram Trofile* tests. Vīrusu tropismu nevar paredzēt, balstoties uz iepriekšējo ārstēšanu vai uzglabāto paraugu novērtēšanu.

HIV-1 inficētiem pacientiem laika gaitā notiek vīrusu tropisma izmaiņas. Tādēļ ārstēšana ir jāuzsāk uzreiz pēc tropisma testa veikšanas.

Rezistence pret citas klases antiretrovīrusu līdzekļiem, kas tika novērota CCR5-tropiskam vīrusam, bija tāda pati kā iepriekš nediagnosticscētā CXCR4-tropiskam vīrusam minimālā vīrusu populācijā.

Balstoties uz klīnisko pētījumu rezultātiem šajā pacientu grupā, maraviroka lietošana nav ieteicama iepriekš neārstētiem pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Devas pielāgošana

Gadījumos, kad maraviroks tiek kombinēts ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem un/vai induktoriem, ārstam jānodrošina atbilstoša maraviroka devas pielāgošana, jo tas var ietekmēt maraviroka koncentrāciju un tā terapeitisko efektivitāti (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu). Lūdzu, skatīt arī citu kombinētā terapijā iekļauto antiretrovīrusu līdzekļu zāļu aprakstus.

Osteonekroze

Kaut arī tiek uzskatīts, ka etioloģija ir multifaktoriāla (ieskaitot kortikosteroīdu, alkohola lietošanu, smagu imūnsupresiju, paaugstinātu ķermeņa masas indeksu), par osteonekrozes gadījumiem ziņots galvenokārt pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai ilgstošu kombinētu antiretrovīrusu terapiju (KART). Pacientiem jāiesaka griezties pēc medicīniskas palīdzības, ja rodas sāpes locītavās, locītavu stīvums vai grūtības kustēties.

Iespējamā iedarbība uz imunitāti

Iespējams, ka CCR5 antagonisti var traucēt imūnās atbildes veidošanos pret dažām infekcijām. Tas jāņem vērā, ārstējot tādas infekcijas, kā aktīvu tuberkulozi un invazīvas sēnīšinfekcijas. Pivotālos pētījumos AIDS raksturīgo infekciju skaits bija līdzīgs gan maraviroka, gan placebo grupā.

Palīgvielas

CELSENTRI sastāvā ir sojas lecitīns. CELSENTRI nedrīkst lietot pacientiem ar paaugstinātu jutību pret zemesriekstiem vai soju.

CELSENTRI satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija vienā tabletē, t.i., tās praktiski nesatur nātriju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Maraviroku metabolizē citohroms P450 CYP3A4 un CYP3A5. Maraviroka ordinēšana vienlaikus ar zāļu līdzekļiem, kas inducē CYP3A4, var samazināt maraviroka koncentrāciju un tā terapeitisko efektu. Maraviroka ordinēšana vienlaikus ar zāļu līdzekļiem, kas inhibē CYP3A4, var palielināt maraviroka koncentrāciju plazmā. Maraviroka devas pielāgošana ieteicama gadījumos, kad maraviroks tiek ordinēts vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem un/vai inhibitoriem. Sīkāku informāciju par zāļu vienlaicīgu lietošanu skatīt tālāk (skatīt 2. tabulu).

Maraviroks ir transportproteīnu P-glikoproteīna un OATP1B1 substrāts, taču šo transportproteīnu ietekme uz maraviroka kopējo iedarbību nav zināma.

Pamatojoties uz *in vitro* un klīniskiem datiem, iespēja, ka maraviroks ietekmēs vienlaicīgi lietotu zāļu farmakokinētu, ir maza. *In vitro* pētījumos novēroja, ka maraviroks klīniski nozīmīgā koncentrācijā neinhibē OATP1B1, MRP2 un nevienu no galvenajiem P450 enzīmiem (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 un CYP3A4). Maravirokam nepiemīt klīniski nozīmīga iedarbība uz midazolāma, perorālo kontracepcijas līdzekļu etinilestradiola un levonorgestrela

farmakokinētiku vai urīna 6β-hidroksikortizola/kortizola attiecību, liecinot, ka CYP3A4 inhibīcija vai indukcija *in vivo* nenotiek. Spēcīgākas maraviroka iedarbības gadījumā nevar izslēgt iespējamu CYP2D6 inhibīciju.

Lietojot maraviroku bez CYP3A4 inhibitoriem, nieru klīrenss veido apmēram 23% no kopējā maraviroka klīrensa. *In vitro* pētījumos tika pierādīts, ka klīniski nozīmīgā koncentrācijā maraviroks neinhibē nevienu no galvenajiem nieru atpakaļsaistīšanas transportieriem (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 un OCTN2). Turklāt, ordinējot maraviroku vienlaikus ar tenofovīru (substrāts nieru eliminācijai) un kotrimoksazolu (satur trimetoprimu, renālā katjonu transporta inhibitoru), ietekmi uz maraviroka farmakokinētiku nekonstatēja. Bez tam, ordinējot maraviroku vienlaikus ar lamivudīnu/zidovudīnu, maraviroka ietekmi uz lamivudīna (izdalās galvenokārt caur nierēm) vai zidovudīna (nemetabolizējas ar P450 starpniecību, izdalās caur nierēm) farmakokinētiku nekonstatēja. Maraviroks *in vitro* inhibē P-glikoproteīnu (IC₅₀ ir 183 μM). Tomēr maraviroks būtiski neietekmē dīgoksīna farmakokinētiku *in vivo*. Nevar izslēgt, ka maraviroks varētu palielināt P-glikoproteīna substrāta dabīgātrāna eteksilāta iedarbību.

2. tabula: Mijiedarbība ar citām zālēm un rekomendācijas par devām pieaugušajiem^a

Zāļu līdzekļi pēc terapeitiskās iedarbības (pētījumā lietotā CELSENTRI deva)	Ietekme uz aktīvās vielas līmeni Vidējā ģeometriskā izmaiņa, ja nav noteikts savādāk	Ieteikumi par zāļu vienlaikus lietošanu pieaugušajiem
LĪDZEKĻI INFEKCIJU ĀRSTĒŠANAI		
Antiretrovīrusu līdzekļi		
Farmakokinētikas pastiprinātāji		
Kobicistats	Mijiedarbība nav pēģīta. Kobicistats ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors.	CELSENTRI deva jāsamazina līdz 150 mg divas reizes dienā, ja vienlaikus tiek lietota kobicistatu saturoša shēma.
Nukleozīdu/ nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NRTI)		
Lamivudīns 150 mg divas reizes dienā (maraviroks 300 mg divas reizes dienā)	Lamivudīna AUC ₁₂ : ↔ 1,13 Lamivudīna C _{max} : ↔ 1,16 Maraviroka koncentrācijas nav mērītas, nav sagaidāma iedarbība	Nav novērojama/sagaidāma nozīmīga mijiedarbība. CELSENTRI 300 mg divas reizes dienā un NRTI var lietot vienlaikus bez devu pielāgošanas.
Tenofovīrs 300 mg reizi dienā (maraviroks 300 mg divas reizes dienā)	Maraviroka AUC ₁₂ : ↔ 1,03 Maraviroka C _{max} : ↔ 1,03 Tenofovīra koncentrācijas nav mērītas, nav sagaidāma iedarbība	
Zidovudīns 300 mg divas reizes dienā (maraviroks 300 mg divas reizes dienā)	Zidovudīna AUC ₁₂ : ↔ 0,98 Zidovudīna C _{max} : ↔ 0,92 Maraviroka koncentrācijas nav mērītas, nav sagaidāma iedarbība	
Integrāzes inhibitori		
Elvitegravīrs/ritonavīrs 150/100 mg vienu reizi dienā (maraviroks 150 mg divas reizes dienā)	Maraviroka AUC ₁₂ : ↑ 2,86 (2,33 – 3,51) Maraviroka C _{max} : ↑ 2,15 (1,71 – 2,69) Maraviroka C ₁₂ : ↑ 4,23 (3,47 – 5,16) Elvitegravīra AUC ₂₄ : ↔ 1,07 (0,96 – 1,18) Elvitegravīra C _{max} : ↔ 1,01 (0,89 – 1,15) Elvitegravīra C ₂₄ : ↔ 1,09 (0,95 – 1,26)	Elvitegravīrs kā atsevišķs līdzeklis indicēts tikai kombinācijā ar noteiktiem PI un ritonavīru. Nav gaidāms, ka pats elvitegravīrs ietekmēs maraviroka kopējo iedarbību klīniski nozīmīgā apmērā, novērotā iedarbība ir attiecināma uz ritonavīru.

		Tādējādi CELSENTRI deva jāmaina saskaņā ar ieteikumiem par lietošanu vienlaikus ar attiecīgo PI/ritonavīra kombināciju (skatīt „Proteāzes inhibitori”).
Raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā (maraviroks 300 mg divas reizes dienā)	Maraviroka AUC ₁₂ : ↓ 0,86 Maraviroka C _{max} : ↓ 0,79 Raltegravīra AUC ₁₂ : ↓ 0,63 Raltegravīra C _{max} : ↓ 0,67 Raltegravīra C ₁₂ : ↓ 0,72	Nav novērojama klīniski nozīmīga mijiedarbība. CELSENTRI 300 mg divas reizes dienā un raltegravīru var lietot vienlaikus bez devu pielāgošanas.
<i>Nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)</i>		
Efavirens 600 mg reizi dienā (maraviroks 100 mg divas reizes dienā)	Maraviroka AUC ₁₂ : ↓ 0,55 Maraviroka C _{max} : ↓ 0,49 Efavirensa koncentrācijas nav mērītas, nav sagaidāma iedarbība	CELSENTRI deva jāpalielina līdz 600 mg divas reizes dienā, ja tiek nozīmēts vienlaicīgi ar efavirensu bez spēcīga CYP3A4 inhibitora. Par lietošanu kopā ar efavirensu un PI atsevišķas rekomendācijas skatīt tālāk.
Etravirīns 200 mg divas reizes dienā (maraviroks 300 mg divas reizes dienā)	Maraviroka AUC ₁₂ : ↓ 0,47 Maraviroka C _{max} : ↓ 0,40 Etravirīna AUC ₁₂ : ↔ 1,06 Etravirīna C _{max} : ↔ 1,05 Etravirīna C ₁₂ : ↔ 1,08	Etravirīns ir apstiprināts lietošanai tikai ar kombinētiem proteāzes inhibitoriem. Informāciju par etravirīna un PI vienlaikus lietošanu skatīt tālāk.
Nevirapīns 200 mg divas reizes dienā (maraviroks 300 mg vienreizēja deva)	Maraviroka AUC ₁₂ : ↔ salīdzinot ar iepriekšējiem mērījumiem Maraviroka C _{max} : ↑ salīdzinot ar iepriekšējiem mērījumiem Nevirapīna koncentrācijas nav mērītas, nav sagaidāma iedarbība	Salīdzinot ar iepriekš veiktajiem mērījumiem, var secināt, ka CELSENTRI 300 mg divas reizes dienā un nevirapīnu var lietot vienlaikus bez devu pielāgošanas.
<i>Proteāzes inhibitori (PI)</i>		
Atazanavīrs 400 mg reizi dienā (maraviroks 300 mg divas reizes dienā)	Maraviroka AUC ₁₂ ↑ 3,57 Maraviroka C _{max} : ↑ 2,09 Atazanavīra koncentrācijas nav mērītas, nav sagaidāma iedarbība	<u>Lietojot vienlaikus ar PI</u> , CELSENTRI deva jāsamazina līdz 150 mg divas reizes dienā; izņemot kombinācijā ar tipranavīru/ritonavīru, kur CELSENTRI devai jābūt 300 mg divas reizes dienā.
Atazanavīrs/ritonavīrs 300 mg/100 mg reizi dienā (maraviroks 300 mg divas reizes dienā)	Maraviroka AUC ₁₂ ↑ 4,88 Maraviroka C _{max} : ↑ 2,67 Atazanavīra/ritonavīra koncentrācijas nav mērītas, nav sagaidāma iedarbība	
Lopinavīrs/ritonavīrs 400 mg/100 mg divas reizes dienā (maraviroks 300 mg divas reizes dienā)	Maraviroka AUC ₁₂ ↑ 3,95 Maraviroka C _{max} : ↑ 1,97 Lopinavīra/ritonavīra koncentrācijas nav mērītas, nav sagaidāma iedarbība	
Sakvinavīrs/ritonavīrs 1000 mg/100 mg divas reizes dienā (maraviroks 100 mg divas reizes dienā)	Maraviroka AUC ₁₂ ↑ 9,77 Maraviroka C _{max} : ↑ 4,78 Sakvinavīra/ritonavīra koncentrācijas nav mērītas, nav sagaidāma iedarbība	

Darunavīrs/ritonavīrs 600 mg/100 mg divas reizes dienā (maraviroks 150 mg divas reizes dienā)	Maraviroka AUC ₁₂ ↑ 4,05 Maraviroka C _{max} : ↑ 2,29 Darunavīra/ritonavīra koncentrācijas saskan ar vēsturiskiem datiem.	
Nelfinavīrs	Pieejami ierobežoti dati par nelfinavīra vienlaicīgu lietošanu. Nelfinavīrs ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors un varētu paaugstināt maraviroka koncentrāciju.	
Indinavīrs	Pieejami ierobežoti dati par indinavīra vienlaicīgu lietošanu. Indinavīrs ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors. III fāzes pētījumos populācijas farmakokinētiskā analīze liecina, ka, lietojot vienlaicīgi ar indinavīru, pie samazinātas maraviroka devas iegūst atbilstošu maraviroka iedarbību.	
Tipranavīrs/ritonavīrs 500 mg/200 mg divas reizes dienā (maraviroks 150 mg divas reizes dienā)	Maraviroka AUC ₁₂ ↔ 1,02 Maraviroka C _{max} : ↔ 0,86 Tipranavīra/ritonavīra koncentrācija atbilst līdzšinējiem datiem.	
Fosamprenavīrs/ritonavīrs 700 mg/100 mg divas reizes dienā (maraviroks 300 mg divas reizes dienā)	Maraviroka AUC ₁₂ : ↑ 2,49 Maraviroka C _{max} : ↑ 1,52 Maraviroka C ₁₂ : ↑ 4,74 Amprenavīra AUC ₁₂ : ↓ 0,65 Amprenavīra C _{max} : ↓ 0,66 Amprenavīra C ₁₂ : ↓ 0,64 Ritonavīra AUC ₁₂ : ↓ 0,66 Ritonavīra C _{max} : ↓ 0,61 Ritonavīra C ₁₂ : ↔ 0,86	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Novērotā būtiskā amprenavīra C _{min} pazemināšanās pacientiem var izraisīt viroloģiski neveiksmīgu ārstēšanas rezultātu.
NNRTI + PI		
Efavirens 600 mg reizi dienā + lopinavīrs/ritonavīrs 400 mg/100 mg divas reizes dienā (maraviroks 300 mg divas reizes dienā)	Maraviroka AUC ₁₂ : ↑ 2,53 Maraviroka C _{max} : ↑ 1,25 Efavirensa, lopinavīra/ritonavīra koncentrācijas nav mērītas, nav sagaidāma iedarbība.	Lietojot kopā ar efavirensu un PI, CELSENTRI deva jāsamazina līdz 150 mg divas reizes dienā (izņemot kombināciju ar tipranavīru/ritonavīru, kad devai jābūt 600 mg divas reizes dienā).
Efavirens 600 mg reizi dienā + sakvinavīrs/ritonavīrs 1000 mg/100 mg divas reizes dienā (maraviroks 100 mg divas reizes dienā)	Maraviroka AUC ₁₂ : ↑ 5,00 Maraviroka C _{max} : ↑ 2,26 Efavirensa, sakvinavīra/ritonavīra koncentrācijas nav mērītas, nav sagaidāma iedarbība.	Vienlaicīga CELSENTRI un fosamprenavīra/ritonavīra lietošana nav ieteicama.
Efavirens un atazanavīrs/ritonavīrs vai darunavīrs/ritonavīrs	Nav pētījumu. Balstoties uz atazanavīra/ritonavīra vai darunavīra/ritonavīra inhibīcijas pakāpi bez efavirensa, sagaidāma pastiprināta iedarbība.	
Etravirīns un darunavīrs/ritonavīrs (maraviroks 150 mg divas reizes dienā)	Maraviroka AUC ₁₂ : ↑ 3,10 Maraviroka C _{max} : ↑ 1,77	Lietojot kopā ar etravirīnu un PI, CELSENTRI deva jāsamazina līdz 150 mg divas reizes dienā.

reizes dienā)	Etravirīna AUC ₁₂ : ↔ 1,00 Etravirīna C _{max} : ↔ 1,08 Etravirīna C ₁₂ : ↓ 0,81 Darunavīra AUC ₁₂ : ↓ 0,86 Darunavīra C _{max} : ↔ 0,96 Darunavīra C ₁₂ : ↓ 0,77 Ritonavīra AUC ₁₂ : ↔ 0,93 Ritonavīra C _{max} : ↔ 1,02 Ritonavīra C ₁₂ : ↓ 0,74	reizes dienā. Vienlaicīga CELSENTRI un fosamprenavīra/ritonavīra lietošana nav ieteicama.
Etravirīns un lopinavīrs/ritonavīrs, sakvinavīrs/ritonavīrs vai atazanavīrs/ritonavīrs	Nav pētījumu. Balstoties uz lopinavīra/ritonavīra, sakvinavīra/ritonavīra vai atazanavīra/ritonavīra inhibīcijas pakāpi bez etravirīna, sagaidāma pastiprināta iedarbība.	
ANTIBIOTIKAS		
Sulfametoksazols/trimetoprimis 800 mg/160 mg divas reizes dienā (maraviroks 300 mg divas reizes dienā)	Maraviroka AUC ₁₂ : ↔ 1,11 Maraviroka C _{max} : ↔ 1,19 Sulfametoksazola/trimetoprīma koncentrācijas nav mērītas, nav sagaidāma iedarbība.	CELSENTRI 300 mg divas reizes dienā un sulfametoksazolu/trimetoprimu var lietot vienlaikus bez devu pielāgošanas.
Rifampicīns 600 mg reizi dienā (maraviroks 100 mg divas reizes dienā)	Maraviroka AUC: ↓ 0,37 Maraviroka C _{max} : ↓ 0,34 Rifampicīna koncentrācijas nav mērītas, nav sagaidāma iedarbība.	Lietojot kopā ar rifampicīnu bez spēcīga CYP3A4 inhibitora, CELSENTRI deva jāpalielina līdz 600 mg divas reizes dienā. HIV pacientiem šī deva pielāgošana nav pētīta. Skatīt arī 4.4. apakšpunktu.
Rifampicīns + efavirenz	Divu induktoru kombinācija nav pētīta. Varētu sagaidīt maraviroka koncentrācijas pazemināšanos zem optimālās, kā rezultāts ir viroloģiskās atbildes zudums, un iespējamā rezistence pret maraviroku.	CELSENTRI vienlaicīga lietošana ar rifampicīnu + efavirenz netiek rekomendēta.
Rifabutīns + PI	Nav pētīts. Tiek uzskatīts, ka rifabutīns ir vājāks induktors nekā rifampicīns. Ja kombinē rifabutīnu ar proteāzes inhibitoriem, kas ir spēcīgi CYP3A4 inhibitori, varētu sagaidīt inhibējošu iedarbību uz maraviroku.	CELSENTRI deva jāsamazina līdz 150 mg divas reizes dienā, ja lieto kombinācijā ar rifabutīnu un PI (izņemot kombinācijas ar tipranavīru/ritonavīru, kad devai jābūt 300 mg divas reizes dienā). Skatīt arī 4.4. apakšpunktu. Vienlaicīga CELSENTRI un fosamprenavīra/ritonavīra lietošana nav ieteicama.
Klaritromicīns, telitromicīns	Nav pētījumu. Abi ir spēcīgi CYP3A4 inhibitori, un varētu sagaidīt maraviroka koncentrācijas palielināšanos.	Lietojot kopā ar klaritromicīnu un telitromicīnu, CELSENTRI deva jāsamazina līdz 150 mg divas reizes dienā.

<i>PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI</i>		
Karbamezepīns, fenobarbitāls, fenitoīns	Nav pētīta, bet tie ir spēcīgi CYP3A4 induktori un paredzams, ka tie pazemina maraviroka koncentrāciju.	Ja CELSENTRI bez spēcīga CYP3A4 inhibitora lieto vienlaikus ar karbamazepīnu, fenobarbitālu vai fenitoīnu, deva jāpalielina līdz 600 mg divas reizes dienā.
<i>PRETSĒNĪŠU LĪDZEKĻI</i>		
Ketokonazols 400 mg reizi dienā (maraviroks 100 mg divas reizes dienā)	Maraviroka AUC _{tau} : ↑ 5,00 Maraviroka C _{max} : ↑ 3,38 Ketokonazola koncentrācijas nav mērītas, nav sagaidāma iedarbība.	Lietojot kopā ar ketokonazolu, CELSENTRI deva ir jāsamazina līdz 150 mg divas reizes dienā.
Itrakonazols	Nav pētīts. Itrakonazols ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors, un varētu sagaidīt maraviroka iedarbības pastiprināšanos.	Lietojot kopā ar itrakonazolu, CELSENTRI deva ir jāsamazina līdz 150 mg divas reizes dienā.
Flukonazols	Flukonazols ir uzskatāms par mērenu CYP3A4 inhibitoru. Populācijas farmakokinētiskie pētījumi liecina, ka maraviroka devas pielāgošana nav nepieciešama.	Lietojot kopā ar flukonazolu, CELSENTRI 300 mg divas reizes dienā jānozīmē ar piesardzību.
<i>PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI</i>		
<i>LĪDZEKĻI PRET B HEPATĪTA VĪRUSU</i>		
Pegilēts interferons	Pegilēts interferons nav pētīts, mijiedarbība nav sagaidāma.	CELSENTRI 300 mg divas reizes dienā un pegilēto interferonu var lietot vienlaikus bez devu pielāgošanas.
<i>LĪDZEKĻI PRET C HEPATĪTA VĪRUSU</i>		
Ribavirīns	Ribavirīns nav pētīts, mijiedarbība nav sagaidāma.	CELSENTRI 300 mg divas reizes dienā un ribavirīnu var lietot vienlaikus bez devu pielāgošanas.
<i>LĪDZEKĻI, KAS VAR IZRAISĪT PIERSAŅĀNU</i>		
Metadons	Nav pētīts, mijiedarbība nav sagaidāma.	CELSENTRI 300 mg divas reizes dienā un metadonu var lietot vienlaikus bez devu pielāgošanas.
Buprenorfīns	Nav pētīts, mijiedarbība nav sagaidāma.	CELSENTRI 300 mg divas reizes dienā un buprenorfīnu var lietot vienlaikus bez devu pielāgošanas.
<i>LIPĪDU LĪMENI PAZEMINOŠIE LĪDZEKĻI</i>		
Statīni	Nav pētīti, mijiedarbība nav sagaidāma.	CELSENTRI 300 mg divas reizes dienā un statīnus var lietot vienlaikus bez devu pielāgošanas.

ANTIARITMISKIE LĪDZEKĻI		
Digoksīns 0,25 mg vienreizēja deva (maraviroks 300 mg divas reizes dienā)	Digoksīna AUC _t : ↔ 1,00 Digoksīna C _{max} : ↔ 1,04 Maraviroka koncentrācijas nav mērītas, nav sagaidāma mijiedarbība.	CESENTRI 300 mg divas reizes dienā un digoksīnu var lietot vienlaikus bez devu pielāgošanas. Maraviroka iedarbība uz digoksīnu, lietojot 600 mg divas reizes dienā, nav pētīta.
PERORĀLIE KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI		
Etinilestradiols 30 mkg reizi dienā (maraviroks 100 mg divas reizes dienā)	Etinilestradiola AUC _t : ↔ 1,00 Etinilestradiola C _{max} : ↔ 0,99 Maraviroka koncentrācijas nav mērītas, nav sagaidāma mijiedarbība.	CESENTRI 300 mg divas reizes dienā un etinilestradiolu var lietot vienlaikus bez devu pielāgošanas.
Levonorgestrels 150 mkg reizi dienā (maraviroks 100 mg divas reizes dienā)	Levonorgestrela AUC ₁₂ : ↔ 0,98 Levonorgestrela C _{max} : ↔ 1,01 Maraviroka koncentrācijas nav mērītas, nav sagaidāma mijiedarbība.	CESENTRI 300 mg divas reizes dienā un levonorgestrelu var lietot vienlaikus bez devu pielāgošanas.
SEDATĪVIE LĪDZEKĻI		
Benzodiazepīni		
Midazolāms 7,5 mg vienreizēja deva (maraviroks 300 mg divas reizes dienā)	Midazolāma AUC: ↔ 1,18 Midazolāma C _{max} : ↔ 1,21 Maraviroka koncentrācijas nav mērītas, nav sagaidāma mijiedarbība.	CESENTRI 300 mg divas reizes dienā un midazolāmu var lietot vienlaikus bez devu pielāgošanas.
AUGU VALSTS LĪDZEKĻI		
Asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>)	Vienlaicīgi lietojot maraviroku ar asinszāli, ir sagaidāma būtiska maraviroka koncentrācijas pazemināšanās zem optimālās, kā rezultāts ir virusoloģiskās atbildes zudums un iespējama rezistence pret maraviroku.	Nav ieteicams lietot CESENTRI vienlaicīgi ar asinszāli vai asinszāli saturošiem zāļu līdzekļiem.

^a Ieteikumus par maraviroka devām bērniem, lietojot to kopā ar antiretrovīrusu terapiju un citām zālēm, skatīt 1. tabulā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par maraviroka lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Maraviroka ietekme uz cilvēka grūtniecību nav zināma. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrādīja reproduktīvo toksicitāti pie augstas ekspozīcijas. Pētītajām sugām bija ierobežota primārā farmakoloģiskā aktivitāte (CCR5 receptoru afinitāte) (skatīt 5.3. apakšpunktu). Maraviroku grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja sagaidāmais ieguvums pārsniedz iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai maraviroks izdalās cilvēka pienā. Par dzīvniekiem pieejamie toksikoloģijas dati uzrādījuši apjomīgu maraviroka izdalīšanos pienā. Pētītajām sugām bija ierobežota primārā farmakoloģiskā aktivitāte (CCR5 receptoru afinitāte; skatīt 5.3. apakšpunktu). Risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem nevar izslēgt.

Mātēm, kuras inficētas ar HIV, tiek ieteikts nekādā gadījumā nebarot bērnus ar krūti, lai izvairītos no HIV transmisijas.

Fertilitāte

Nav datu par maraviroka ietekmi uz cilvēka fertilitāti. Žurku tēviņu un mātišu fertilitāti tas nevēlami neietekmēja (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Maravirokam var būt nenozīmīga ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāinformē, ka saistībā ar maraviroka lietošanu ir ziņots par reiboni. Izvērtējot pacienta spēju vadīt transportlīdzekli, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus, jāņem vērā pacienta klīniskais stāvoklis un maraviroka nevēlamās blakusparādības.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma datu apkopojums

Pieaugušie

Ar terapiju saistītu blakusparādību izvērtējums balstīts uz datiem, kas iegūti no diviem apkopotiem IIb/III fāzes pētījumiem pieaugušiem, iepriekš ārstētiem pacientiem (MOTIVATE 1 un MOTIVATE 2) un viena pētījuma pieaugušiem, iepriekš neārstētiem (MERIT) ar CCR5-tropisku HIV-1 inficētiem pacientiem (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības IIb/III fāzes klīniskos pētījumos bija slikta dūša, caureja, nogurums un galvassāpes. Šīs blakusparādības bija biežas ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$).

Blakusparādību uzskaitījums tabulā

Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu grupām un biežumam. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Biežuma apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Tālāk norādītās blakusparādības un novirzes laboratoriskajos rādītājos nav pielāgotas ekspozīcijai.

3. tabula. Klīniskajos pētījumos vai pēc zāļu reģistrācijas novērotās nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu grupas	Nevēlamās blakusparādības	Biežums
Infekcijas un infestācijas	Pneimoniya, barības vada kandidoze	retāk
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Žultsvadu vēzis, difūza lielo B-šūnu limfoma, Hodžkina slimība, metastāzes kaulos, metastāzes aknās, metastāzes vēderplēvē, nazofaringeāls vēzis, barības vada karcinoma.	reti
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija Pancitopēnija, granulocitopēnija	bieži reti
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija	bieži
Psihiskie traucējumi	Depresija, bezmiegs	bieži
Nervu sistēmas traucējumi	Krampji un krampju lēkmes	retāk
Sirds funkcijas traucējumi	Stenokardija	reti
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ortostatiska hipotensija (skatīt 4.4. apakšpunktu)	retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā, vēdera uzpūšanās, slikta dūša	bieži
Aknas un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes un aspartāta aminotransferāzes līmenis	bieži
	Hiperbilirubinēmija, paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes līmenis	retāk
	Toksisks hepatīts, aknu mazspēja, aknu ciroze, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs	reti
	Aknu mazspēja ar alergiskām iezīmēm	ļoti reti
Ādas un zemādas audu bojājumi*	Izsitumi	bieži
	Stīvensa-Džonsona sindroms/ Toksiska epidermāla nekrolīze	reti/ nav zināmi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Miozīts, paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs	retāk
	Muskuļu atrofija	reti
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Nieru mazspēja, proteīnūrija	retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija	bieži

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību raksturojums

Ir ziņots par vēlīnām paaugstinātas jutības reakcijām, kuras parasti parādījušās 2–6 nedēļu laikā pēc terapijas uzsākšanas un ietvērušas izsitumus, drudzi, eozinofiliju un aknu reakcijas (skatīt arī 4.4. apakšpunktu). Ādas un aknu reakcijas var rasties kā atsevišķi notikumi vai kombinētā veidā.

Ar HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu, uzsākot kombinētu antiretrovīrusu terapiju (KART), var parādīties iekaisuma reakcijas pret asimptomātiskiem vai reziduāliem oportunistiskiem patogēniem mikroorganismiem. Par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts) arī ir saņemti ziņojumi; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Saņemti ziņojumi par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārāzītiem riska faktoriem, progresējušu HIV infekciju vai ilgstošu kombinētās antiretrovīrusu terapijas (KART) ietekmi. Šīs komplikācijas biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Saņemti ziņojumi par ortostatiskas hipotensijas izraisītu ģīboni.

Laboratorisko rādītāju novirzes

4. tabulā atspoguļotas 3.-4. pakāpes novirzes (atbilstoši *ACTG* kritērijiem) ar sastopamību $\geq 1\%$, pamatojoties uz laboratorisko testu rādītāju maksimālo novirzi, neņemot vērā sākotnējos rādītājus.

4. tabula: 3.-4. pakāpes novirzes (atbilstoši *ACTG* kritērijiem) ar sastopamību $\geq 1\%$, pamatojoties uz laboratorisko testu rādītāju maksimālo novirzi, neņemot vērā sākotnējos rādītājus

Pētījumi MOTIVATE 1 un MOTIVATE 2 (apkopota analīze, līdz 48 nedēļām)

Laboratoriskie rādītāji	Limits	Maraviroks 300 mg divreiz dienā + OPTS N=421* (%)	Placebo + OPTS N=207* (%)
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			
Aspartāta aminotransferāze	>5,0x NAR	4,8	2,9
Alanīna aminotransferāze	>5,0x NAR	2,6	3,4
Kopējais bilirubīns	>5,0x NAR	5,5	5,3
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			
Amilāze	>2,0x NAR	5,7	5,8
Lipāze	>2,0x NAR	4,9	6,3
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
Absolūtais neitrofilo leikocītu skaits	<750/mm ³	4,3	1,9

NAR – normas augšējā robeža

OPTS – optimizēta terapijas shēma

* % aprēķināts, balstoties uz kopējo pacientu skaitu, kuriem izvērtēts katrs laboratoriskais rādītājs

MOTIVATE pētījumi tika pagarināti, pārsniedzot 96 nedēļas, un novērošanas fāze tika pagarināta līdz 5 gadiem, lai izvērtētu maraviroka ilgtermiņa drošumu. Ilgtermiņa drošuma/ atlasītie mērķa kritēriji (*Long Term Safety/Selected Endpoints*; LTS/SE) bija nāve, AIDS definējoši notikumi, aknu mazspēja, miokarda infarkts/sirds išēmija, ļaundabīgi audzēji, rabdomiolīze un citi nopietnu infekciju gadījumi, lietojot maraviroku. Šo izvēlēto mērķa kritēriju sastopamība maraviroka lietotājiem novērošanas fāzē atbilda iepriekš šajos pētījumos novērotajai sastopamībai.

Laboratorisko testu rādītāju 3.-4. pakāpes noviržu biežums (atbilstoši *ACTG* kritērijiem) iepriekš neārstētiem pacientiem bija līdzīgs gan maraviroka, gan efavirena terapijas grupās.

Pediatriskā populācija

Nevēlamo blakusparādību kopums pediatrikajiem pacientiem ir balstīts uz drošuma datiem no 48. nedēļas pētījumā A4001031, kurā 103 iepriekš ārstēti pacienti ar HIV-1 infekciju vecumā no 2 līdz <18 gadiem saņēma maraviroku divas reizes dienā kopā ar optimizētu pamata terapijas shēmu (OPTS). Kopumā drošuma rādītāji pediatrikajiem pacientiem bija līdzīgi tiem, kādi novēroti klīniskajos pētījumos ar pieaugušajiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Augstākā deva, kas ordinēta klīniskajos pētījumos, ir 1 200 mg. Devu limitējošā nevēlamā blakusparādība bija ortostatiska hipotensija.

Plazmas koncentrācijai 6 reizes pārsniedzot normu suņiem un 12 reizes pārsniedzot normu pērtiķiem, novēroja QT intervāla pagarināšanos. Šāda plazmas koncentrācija sagaidāma cilvēkam, ordinējot maksimālo ieteicamo devu 300 mg divas reizes dienā. Tomēr III fāzes pētījumos, lietojot ieteicamās maraviroka devas, salīdzinot ar placebo + OPTS, nekonstatēja klīniski nozīmīgu QT intervāla pagarināšanos. QT intervāla pagarināšanos nekonstatēja arī specifiskā farmakokinētikas pētījumā, kas tika veikts, lai izvērtētu maraviroka QT intervāla pagarināšanas potenciālu.

Ārstēšana

Nav pieejams specifisks antidots maraviroka pārdozēšanas gadījumam. Pārdozēšanas terapija ietver vispārējus atbalsta pasākumus, tai skaitā pacienta noguldīšanu guļus stāvoklī, dzīvībai svarīgu pazīmju, asinsspiediena un EKG kontroli.

Ja nepieciešams, neabsorbētais aktīvais maraviroks jāizvada ar vemšanas vai kuņģa skalošanas palīdzību. Lai izvadītu neabsorbētu aktīvo vielu, var ordinēt aktivēto ogli. Tā kā maraviroks ar olbaltumvielām saistās mēreni, dialīze var būt noderīga zāļu izvadīšanai. Turpmākā ārstēšana jāveic saskaņā ar nacionālā toksikoloģijas centra norādījumiem, ja tie ir pieejami.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojami pretvīrusu līdzekļi, citi pretvīrusu līdzekļi, ATĶ kods: J05AX09

Darbības mehānisms

Maraviroks pieder terapeitiskai klasei, ko sauc par CCR5 antagonistiem. Maraviroks selektīvi saistās ar cilvēka hemokīnu receptoriem CCR5, pasargājot šūnu no CCR5-tropiskā HIV-1 iekļūšanas.

Pretvīrusu aktivitāte *in vitro*

Maravirokam nav pretvīrusu aktivitātes *in vitro* pret vīrusiem, kas par ieejas ko-receptoriem var izmantot CXCR4 (duāla tropisma vai CXCR—tropiski vīrusi, kas tālāk apzīmēti kā “CXCR4-lietotārvīrusi”). Seruma pielāgošana līdz EC90 vērtībai 43 primāriem HIV-1 klīniskiem izolātiem bija 0,57 (0,06-10,7) ng/ml bez nozīmīgām izmaiņām dažādu testēto apakštipu vidū. Maraviroka pretvīrusu aktivitāte pret HIV-2 nav izvērtēta. Sīkāku informāciju skatīt Eiropas zāļu aģentūras (EMA) tīmekļa vietnē izvietotā CELSENTRI Eiropas publiskā novērtējuma ziņojuma (EPAR) nodaļā par farmakoloģiju.

Lietojot kopā ar citiem antiretrovīrusu līdzekļiem šūnu kultūrā, starp maraviroku un NRTI, NNRTI, PI vai HIV fūzijas inhibitoru enfuvirtīdu antagonismu nekonstatēja.

Vīrusa izvairīšanās

Vīruss var izvairīties no maraviroka ietekmes divējādi: sākot dominēt jau pirms terapijas esošam vīrusam, kas par ieejas ko-receptoriem var lietot CXCR4 (CXCR4-lietotājvīruss), vai selekcionējoties vīrusam, kas turpina lietot tikai ar zālēm saistījušos CCR5 (CCR5-tropiskais vīruss).

In vitro

Pēc divu CCR5-tropisku vīrusu sēriju (0 laboratoriski celmi, 2 klīniskie izolāti) pasāžas *in vitro* atlasīti HIV-1 varianti ar samazinātu jutību pret maraviroku. Pret maraviroku rezistentie vīrusi saglabāja CCR5-tropismu, CCR5-tropisku vīrusu konversiju par CXCR4-lietotājvīrusu nekonstatēja.

Fenotipiskā rezistence

Pret maraviroku rezistentu vīrusu atbildreakcijas-koncentrācijas līknes fenotipiski tika raksturotas ar līknēm, kas zāļu analīzēs, izmantojot maraviroka sērijveida atšķaidījumus, nerasniedza 100% inhibīciju (maksimālā procentuālā inhibīcija (MPI) < 100%). Tradicionālās IC₅₀/IC₉₀ izmaiņas nav piemērotas, lai izmērītu fenotipisko rezistenci, jo dažreiz, neraugoties uz būtiski samazinātu sensitivitāti, šie rādītāji palika nemainīgi.

Genotipiskā rezistence

Konstatēja, ka mutācijas akumulējas gp120 apvalka glikoproteīnos (vīrusu proteīns, kas saistās pie CCR5 ko-receptora). Šo mutāciju pozīcija dažādos izolātos nebija pastāvīga. Tādēļ šo mutāciju nozīme citu vīrusu jutībai pret maraviroku nav zināma.

Krustotā rezistence in vitro

HIV-1 klīniskie izolāti, kas bija rezistenti pret NRTI, NNRTI, PI un enfuvirtīdu, šūnu kultūrās visi bija jutīgi pret maraviroku. Pret maraviroku rezistenti vīrusi, kas parādījās *in vitro*, saglabāja jutību pret fūzijas inhibitoru enfuvirtīdu un PI sakvinavīru.

In vivo

Iepriekš ārstēti pieaugušie pacienti

Pivotālos pētījumos (MOTIVATE 1 un MOTIVATE 2) 7,6% pacientu 4-6 nedēļu laika periodā starp skrīningu un sākotnējiem rādītājiem novēroja tropisma izmaiņas no CCR5- tropisma uz CXCR4-tropismu vai duālu/jauktu tropismu.

Terapijas neveiksme ar CXCR4-lietotājvīrusu

CXCR4-lietotājvīruss tika atklāts aptuveni 60% pacientu ar neveiksmīgu maraviroka terapiju, bet 6% pacientu ar neveiksmīgu placebo + OPTS terapiju. Lai noskaidrotu terapijas laikā atklātā CXCR4-lietotājvīrusa iespējamo izcelsmi, tika veikta detalizēta klonālā analīze tiem 20 pacientiem (16 no maraviroku lietojošo grupas un 4 no grupas, kurā izmantoja placebo + OPTS), kuriem CXCR4-lietotājvīruss tika noteikts pie terapijas neveiksmes. Šī analīze noteica, ka visdrīzāk CXCR4-lietotājvīruss radies no sākotnēji neatklātā CXCR4-lietotājrezervuāra, nevis mutējoties sākotnēji noteiktajam CCR5-tropiskam vīrusam. Tropisma analīze pēc terapijas ar maraviroka neveiksmes ar CXCR4-lietotājvīrusu pacientiem ar CCR5 vīrusu terapijas sākumā parādīja, ka vīrusa populācija atgriezās pie CCR5-tropisma 33 no 36 pacientiem pēc vairāk nekā 35 dienu ilga apsekošanas perioda.

Pamatojoties uz pieejamiem datiem, terapijas neveiksmes ar CXCR4-lietotājvīrusu laikā rezistences veids pret citiem antiretrovīrusu līdzekļiem bija līdzīgs tam, kādu sākotnēji novēroja CCR5-tropiskā populācijā. Tādēļ, izvēloties terapijas shēmu, vajadzētu pieņemt, ka vīrusi, kas veido daļu no iepriekš nenoteiktās CXCR4-lietotājvīrusa populācijas (t.i., minimālā vīrusu populācijā) veido tādu pašu rezistences veidu kā CCR5-tropiskā populācija.

Terapijas neveiksme ar CCR5-tropisku vīrusu

Fenotipiskā rezistence

Divdesmit diviem no 58 pacientiem ar CCR5-tropisku vīrusu neveiksmīgas terapijas ar maraviroku brīdī konstatēja vīrusu ar samazinātu jutību pret maraviroku. Atlikušajiem 36 pacientiem netika pierādīts vīruss ar samazinātu jutību, nosakot to ar pētnieciski viroloģiskām analīzēm pārstāvju grupā. Šajā grupā konstatēja marķierus, kas korelēja ar sliktu līdzestību (zems un mainīgs zāļu līmenis un bieži augsts kalkulētais atlieku jutības radītājs atbilstoši OPTS. Pacientiem ar terapijas neveiksmi tikai CCR5-tropiska vīrusa gadījumā maraviroks tomēr vēl var tikt uzskatīts par aktīvu, ja MPI vērtība ir $\geq 95\%$ (*PhenoSense Entry tests*). Vīrusu ar MPI $< 95\%$ atlieku aktivitāte *in vivo* nav noteikta.

Genotipiskā rezistence

Salīdzinoši mazai daļai pacientu, kuri saņēma maraviroku saturošu terapijas shēmu, tā bija neveiksmīga fenotipiskas rezistences dēļ (t.i., dēļ spējas izmantot ar zālēm saistījušos CCR5, ja MPI $< 95\%$). Līdz šim tipiskā(-ās) mutācija(-as) nav atklāta(-as). Pašlaik gp120 atklātās aminoskābju substitūcijas ir atkarīgas no konteksta, un to ietekme uz vīrusa jutību pret maraviroku nav paredzama.

Iepriekš ārstēti pediatrikie pacienti

48. nedēļas analīzē (N=103) 5 no 23 pētāmajām personām (22%) ar viroloģisku neveiksmi tika konstatēts vīruss bez CCR5 tropisma. Vēl vienai pētāmajai personai viroloģiskas neveiksmes apstākļos tika konstatēts vīruss ar CCR5 tropismu un samazinātu jutību pret maraviroku, lai gan šī parādība nebija saglabājusies līdz ārstēšanas beigām. Pētāmajām personām ar viroloģisku neveiksmi parasti bija zema līdzestība gan maraviroka terapijai, gan pamata antiretrovīrusu terapijas daļai, kas ietilpa viņu ārstēšanas shēmā. Kopumā šajā iepriekš ārstēto pediatriko pacientu populācijā novērotie rezistences pret maraviroku mehānismi bija līdzīgi tiem, kādus novēroja pieaugušo populācijā.

Klīniskie rezultāti

Pētījumi par iepriekš ārstētiem pieaugušiem pacientiem, kas inficēti ar CCR5-tropisku vīrusu

Maraviroka klīniskā iedarbība (kombinācijā ar citiem antiretrovīrusu līdzekļiem) uz plazmas HIV RNS līmeni un CD4+ šūnu skaitu pētīta divos pivotālos, randomizētos, dubultmaskētos, daudzcentru klīniskos pētījumos (MOTIVATE 1 un MOTIVATE 2, n=1076), kuros iekļauti pacienti, kas inficēti ar CCR5-tropiskiem HIV-1 vīrusiem (noteikts ar *Monogram Trofile* testu).

Pētījumos tika iekļauti pacienti, kuri saņēmuši zāles no vismaz trīs antiretrovīrusu zāļu grupām [≥ 1 NRTI, \geq NNRTI, ≥ 2 PI un/vai enfuvirtīds] vai kam ir dokumentēta rezistence pret vismaz vienu pārstāvi no katras grupas. Pacienti tika randomizēti attiecībā 2:2:1 terapijai ar maraviroku 300 mg (ekvivalentās devās) vienreiz dienā, divreiz dienā vai placebo kombinācijā ar optimizētu pamata terapijas shēmu, kas sastāvēja no 3 - 6 antiretrovīrusu līdzekļiem (izņemot mazas devas ritonavīra). OPTS izvēlējās, balstoties uz pacienta iepriekšējās terapijas pieredzi, sākotnējiem genotipiskās un fenotipiskās vīrusu rezistences mērījumiem.

5. tabula: Pacientu vispārējais un demogrāfiskais raksturojums (apkopoti MOTIVATE 1 un MOTIVATE 2 pētījumi)

Demogrāfiskais un sākotnējais raksturojums	Maraviroks 300 mg divreiz dienā + OPTS N = 426	Placebo + OPTS N = 209
Vecums (gadi) (Diapazons, gadi)	46,3 21 - 73	45,7 29 - 72
Dzimums, vīrieši	89,7%	88,5%
Rase (baltā/melnā/cita)	85,2%/ 12%/ 2,8%	85,2% /12,4% /2,4%
Vidējais sākotnējais plazmas HIV-1 RNS līmenis (log ₁₀ kopijas/ml)	4,85	4,86
Vidējais sākotnējais CD4+ šūnu skaits (šūnas/mm ³) (Diapazons, šūnas/mm ³)	166,8 (2,0 - 820,0)	171,3 (1,0 - 675,0)
Pacienti ar vīrusu slodzi skrīninga izmeklējumos ≥100 000 kopijas/ml	179 (42,0%)	84 (40,2%)
Pacienti ar sākotnējo CD4+ šūnu skaitu ≤200 šūnas/mm ³	250 (58,7%)	118 (56,5%)
Pacientu skaits (%) ar attiecīgu punktu skaitu <i>GSS</i> skalā 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%)

¹Pamatojoties uz *GeneSeq* rezistences testu.

Pivotālos klīniskos pētījumos tika iekļauts neliels citas izcelsmes, neskaitot baltās rases, pacientu daudzums, tādēļ ir pieejami ļoti ierobežoti dati par šīm pacientu populācijām.

Pacientiem ar neveiksmīgu terapiju un tropisma izmaiņām uz duālu/jauktu tropismu vai CXCR4, vidējais CD4+ šūnu skaita pieaugums, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, maraviroka 300 mg divreiz dienā + OPTS grupā bija lielāks (+56 šūnas/mm³) nekā pacientiem ar neveiksmīgu terapiju placebo + OPTS grupā (+13,8 šūnas/mm³), neatkarīgi no tropisma.

6. tabula: Efektivitātes rezultāti 48. nedēļā (apkopoti MOTIVATE 1 un MOTIVATE 2 pētījumi)

Rezultāti	Maraviroks 300 mg divreiz dienā + OPTS N=426	Placebo + OPTS N=209	Diference¹ (Ticamības intervāls²)
HIV-1 RNS Vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem (log kopijas/ml)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327, -0,783)
Procentuālā pacientu daļa ar HIV-1 RNS <400 kopijas/ml	56,1%	22,5%	Izredžu attiecība (OR): 4,76 (3,24, 7,00)
Procentuālā pacientu daļa ar HIV-1 RNS <50 kopijas/ml	45,5%	16,7%	Izredžu attiecība (OR): 4,49 (2,96, 6,83)
CD4 ⁺ šūnu skaits Vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem (šūnas/ μ l)	122,78	59,17	63,13 (44,28, 81,99) ²

¹p-vērtība <0,0001

²Visiem efektivitātes mērķa parametriem ticamības intervāls bija 95%, izņemot HIV-1 RNS izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, kad ticamības intervāls bija 97,5%.

Retrospektīvā MOTIVATE pētījumu analīzē, tropisma noteikšanai izmantojot jutīgāku metodi (*Trofile ES*), atbildes reakcija (< 50 kopijas/ml 48. nedēļā) pacientiem, kuriem sākotnēji konstatēja tikai vīrusus ar CCR5 tropismu, bija 48,2%, lietojot maraviroku + OPTS (n=328), un 16,3% , izmantojot placebo + OPTS (n=178).

Maravirokam pa 300 mg divreiz dienā + OPTS bija labāki rezultāti nekā placebo + OPTS grupā visās analizētajās pacientu apakšgrupās (skatīt 7. tabulu). Pacienti ar ļoti mazu CD4+ skaitu (t.i., <50 šūnas/ μ l) terapiju uzsākot, bija mazāks labvēlīgais iznākums. Šai apakšgrupai bija augsts slikta iznākuma marķieru līmenis, tas ir, plaša rezistence un augsta sākotnējā vīrusu slodze. Tomēr tika demonstrēts ievērojams ārstēšanās ar maraviroku ieguvums, salīdzinot ar placebo + OPTS (skatīt 7. tabulu).

7. tabula: Pacientu proporcija (apakšgrupās), kas 48. nedēļā sasniedza <50 kopijas/ml (apkopotī pētījumi MOTIVATE 1 un MOTIVATE 2)

Apakšgrupas	HIV-1 RNS <50 kopijas/ml	
	Maraviroks 300 mg divreiz dienā + OPTS N=426	Placebo + OPTS N=209
HIV-1 RNS līmenis skrīninga laikā (kopijas/ml):		
<100 000	58,4%	26,0%
≥100 000	34,7%	9,5%
Sākotnējais CD4+ skaits (šūnas/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%
Aktīvu ARV līdzekļu skaits OPTS ¹ :		
0	32,7%	2,0%
1	44,5%	7,4%
2	58,2%	31,7%
≥3	62%	38,6%

¹Balstoties uz rezultātiem GSS punktu skalā.

Pētījumi par iepriekš ārstētiem pieaugušiem pacientiem, kuri inficēti ar ne-CCR5-tropisku vīrusu

Pētījums A4001029 bija pētniecisks un tajā tika iekļauti pacienti, kas inficēti ar duālu/jauktu vai CXCR4 tropisku HIV-1, ar līdzīgu plānojumu kā pētījumi MOTIVATE 1 un MOTIVATE 2. Šiem pacientiem maraviroka lietošana nebija saistīta ar nozīmīgu HIV-1 RNS daudzuma samazināšanos, salīdzinot ar placebo, un netika novērota nevēlama ietekme uz CD4+ šūnu skaitu.

Pētījumi par iepriekš neārstētiem pieaugušiem pacientiem, kuri inficēti ar CCR5-tropisku vīrusu

Dubultmaskētā, randomizētā pētījumā (MERIT) tika pārbaudīts maraviroks salīdzinājumā ar efavirenu, abi lietoti kombinācijā ar zidovudīnu/lamivudīnu (n=721, 1:1). Pēc 48 terapijas nedēļām netika atklāts maraviroka terapijas līdzvērtīgums efavirenam attiecībā uz mērķa kritēriju HIV-1 RNS <50 kopijas/ml (attiecīgi 65,3 vs 69,3%, zemāks ticamības intervāls (*confidence bound*) -11,9%). Skaitliski vairāk pacientu pārtrauca terapiju ar maraviroku efektivitātes trūkuma dēļ (43 vs 15) un starp pacientiem, kam terapija nebija efektīva, maraviroka grupā vairāk bija NRTI rezistenci ieguvušie (galvenokārt pret lamivudīnu). Skaitliski mazāk maraviroka grupā bija to pacientu, kas terapiju pārtrauca nevēlamo blakusparādību dēļ (15 vs 49).

Pētījumi par pieaugušiem pacientiem ar vienlaicīgu B hepatīta un/vai C hepatīta vīrusa infekciju

Maraviroka un citu antiretrovīrusu līdzekļu kombinācijas lietošanas drošums attiecībā uz aknām pacientiem ar CCR5-tropisku HIV-1 infekciju, kuriem HIV RNS līmenis bija <50 kopijas/ml un vienlaikus bija C hepatīta un/vai B hepatīta vīrusa infekcija, tika vērtēts daudzcentru nejaušinātā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā. Maraviroka grupā nejaušināti tika iedalītas 70 pētāmās personas (A pakāpe pēc *Child-Pugh*, n=64; B pakāpe pēc *Child-Pugh*, n=6), bet placebo grupā – 67 pētāmās personas (A pakāpe pēc *Child-Pugh*, n=59; B pakāpe pēc *Child-Pugh*, n=8).

Primārais mērķis bija noskaidrot 3. un 4. pakāpes ALAT novirzes ($>5x$ normas augšējā robeža (NAR), ja sākotnēji $ALAT \leq NAR$, vai $>3,5x$ sākotnējais līmenis, ja sākotnēji $ALAT > NAR$) sastopamības biežumu 48. nedēļā. Līdz 48. nedēļai primāro galauztādījumu sasniedza viena pētāmā persona katrā terapijas grupā (8. nedēļā placebo grupā un 36. nedēļā maraviroka grupā).

Pētījumi par iepriekš ārstētiem pediatriem pacientiem, kuri inficēti ar CCR5-tropisku vīrusu

Pētījums A4001031 ir nemaskēts daudzcentru pētījums, kurā piedalās pediatrie pacienti (vecumā no 2 līdz 18 gadiem), kuri inficēti ar CCR5-tropisku HIV-1, tropismu nosakot ar palielinātas jutības *Trofile* testu. Atlases laikā HIV-1 RNS kopiju skaitam pētāmajām personām vajadzēja pārsniegt 1000 kopiju mililitrā.

Visas pētāmās personas ($n = 103$) saņēma maraviroku divas reizes dienā un OPTS. Maraviroka devas noteica pēc ķermeņa virsmas laukuma, un devas pielāgoja atkarībā no tā, vai pētāmā persona saņēma spēcīgus CYP3A inhibitorus un/vai induktorus.

Pediatriekajiem pacientiem ar pozitīvu tropisma testa rezultātu aptuveni 40% atlases paraugu tika konstatēts duāls jaukts/CXCR4 tropisks vīruss (8/27, 30% 2–6 gadus vecu bērnu, 31/38, 38% 6-12 gadus vecu bērnu un 41/90, 46% 12–18 gadus vecu pusaudžu), kas akcentē tropisma noteikšanas nozīmīgumu arī pediatriekajā populācijā.

Populācija ietvēra 52% sieviešu dzimuma pētāmo personu un 69% pētāmo personu ar melnu ādas krāsu, un vidējais vecums bija 10 gadu (diapazons: no 2 līdz 17 gadiem). Pētījuma sākumā HIV-1 RNS kopiju vidējais daudzums plazmā bija $4,3 \log_{10}$ kopiju/ml (diapazons no $2,4$ līdz $6,2 \log_{10}$ kopijām/ml), CD4+ šūnu vidējais skaits bija 551 šūna/mm³ (diapazons no 1 līdz 1654 šūnām/mm³), un CD4+ šūnu vidējais procentuālais daudzums bija 21% (diapazons no 0 līdz 42%).

Pēc 48. nedēļām veiktā analīzē, trūkstošus datus, datus par terapijas maiņu vai ārstēšanas pārtraukšanu uzskatot par terapijas neveiksmi, konstatēja, ka 48% pētāmo personu, kuras bija saņēmušas maraviroku un OPTS, tika panākts stāvoklis, kad HIV-1 RNS kopiju skaits plazmā ir mazāks par 48 kopijām/ml, bet 65% pētāmo personu tika panākts stāvoklis, kad HIV-1 RNS kopiju skaits plazmā ir mazāks par 400 kopijām/ml. Vidējā CD4+ šūnu skaita (procentuālā daudzuma) pieaugums no pētījuma sākuma līdz 48. nedēļai bija 247 šūnas/mm³ (5%).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Maraviroka absorbcija ir mainīga ar vairākiem maksimumrādītājiem. Veseliem brīvprātīgajiem vidējā maksimālā maraviroka plazmas koncentrācija tika sasniegta 2 stundās (0,5 – 4 stundu robežās) pēc vienas iekšķīgi ieņemtās 300 mg devas komerciāli pieejamas tabletes veidā. Perorāli lietota maraviroka farmakokinētika pieļaujamo devu robežās nav proporcionāla devai. 100 mg devas absolūtā biopieejamība ir 23%, 300 mg devas sagaidāmā biopieejamība ir 33%. Maraviroks ir transporta proteīna P-glikoproteīna substrāts.

Pieaugušiem veseliem brīvprātīgajiem 300 mg tabletes lietošana vienlaikus ar treknām brokastīm samazināja maraviroka C_{max} un zemlīknes laukumu (AUC) par 33%, bet 75 mg šķīduma iekšķīgai lietošanai lietošana vienlaikus ar treknām brokastīm maraviroka AUC samazināja par 73%. Pētījumos ar tabletēm konstatēts, ka, lietojot lielākas devas, uztura ietekme bija mazāka.

Pētījumos ar pieaugušajiem (izmantojot tablešu zāļu formas) vai ar bērniem (izmantojot gan tabletes, gan šķīdumu iekšķīgai lietošanai) nebija uztura ierobežojumu. Rezulāti neliecināja ne par kādām vērtām nemamām bažām attiecībā uz efektivitāti vai drošumu, kas būtu saistītas ar zāļu lietošanu pēc ēšanas vai tukšā dūšā. Tāpēc pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem vecumā no 2 gadiem, kuru ķermeņa

masa ir vismaz 10 kg, ieteicamās devās maraviroka tabletes un šķīdumu iekšķīgai lietošanai var lietot gan ēšanas laikā, gan tukšā dūšā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Maraviroks saistās (apmēram 76%) ar cilvēka plazmas olbaltumvielām, tam ir mērena afinitāte pret albumīnu un alfa-1 skābo glikoproteīnu. Maraviroka izklijes tilpums ir apmēram 194 l.

Biotransformācija

Pētījumi ar cilvēkiem un *in vitro* pētījumi cilvēka aknu mikrosomās un izdalītos enzīmos parādīja, ka maraviroks galvenokārt metabolizējas ar citohroma P450 sistēmas starpniecību par metabolītiem, kas parasti ir neaktīvi pret HIV-1. Pētījumi *in vitro* liecina, ka CYP3A4 ir galvenais enzīms, kas ir atbildīgs par maraviroka metabolismu. Pētījumi *in vitro* liecina, ka polimorfiskiem enzīmiem CYP2C9, CYP2D6 un CYP2C19 nav lielas nozīmes maraviroka metabolismā.

Maraviroks ir galvenais cirkulējošais savienojums (apmēram 42% radioaktivitātes) pēc 300 mg perorālās reizes devas. Vissvarīgākais cirkulējošais metabolīts cilvēkam ir sekundārais amīns (apmēram 22% radioaktivitātes), kas veidojas N-dealkilēšanas rezultātā. Šim polārajam metabolītam nav būtiskas farmakoloģiskās aktivitātes. Pārējie metabolīti ir monooksidācijas produkti, kas sastāda tikai nelielu plazmas radioaktivitātes daļu.

Eliminācija

Ar ¹⁴C-marķētu maraviroka 300 mg reizes devu veica masas līdzsvara/ekskrēcijas pētījumu. 168 stundu laikā apmēram 20% no radioloģiski iezīmētās vielas nonāca urīnā, 76% - fēcēs. Maraviroks bija galvenā sastāvdaļa, ko konstatēja urīnā (vidēji 8% devas) un fēcēs (vidēji 25% devas). Pārējais tika izvadīts metabolītu veidā. Ievadot intravenozi (30 mg), maraviroka pusperiods bija 13,2 stundas, 22% devas izdalījās neizmainītā veidā ar urīnu, kopējā klīrensa un nieru klīrensa rādītāji bija attiecīgi 44,0 l/h un 10,17 l/h.

Īpašas pacientu grupas

Pediatrikā populācija

Maraviroka farmakokinētikas intensīvā novērtējumā klīniskā pētījuma A4001031 devu noteikšanas etapā piedalījās 50 iepriekš ārstēti pediatrikie pacienti vecumā no 2 līdz 18 gadiem (ķermeņa masa no 10,0 līdz 57,6 kg) ar HIV-1 infekciju un pierādītu CCR5 tropismu. Farmakokinētikas intensīvas novērtēšanas dienās zāles lietoja ēdienreīzu laikā, un zāļu lietošanu optimizēja, lai zāļu lietošanas laikā tiktu sasniegta par 100 ng/ml lielāka vidējā koncentrācija (C_{vid}); pārējā laikā maraviroku lietoja ēdienreīzu laikā vai neatkarīgi no tām. Maraviroka sākumdevu aprēķināja no pieaugušajiem paredzētajām devām, to atbilstoši samazinot un izmantojot ķermeņa virsmas laukuma (ĶVL) vērtību 1,73 m², ko salāgoja ar bērnu un pusaudžu ĶVL vērtībām (m²). Turklāt devu noteikšanā ņēma vērā to, vai pētāmās personas OPTS ietvaros saņēma spēcīgus CYP3A inhibitorus (38/50), spēcīgus CYP3A induktorus (2/50) vai citas vienlaikus lietotas zāles, kuras nebija spēcīgi CYP3A inhibitori vai spēcīgi CYP3A induktori (10/50). Atsevišķus farmakokinētiskos raksturlielumus novērtēja visām pētāmajām personām, tai skaitā 47 pētāmajām personām, kuras saņēma spēcīgus CYP3A inhibitorus un kuras nepiedalījās devu noteikšanas etapā. Spēcīgu CYP3A inhibitoru un/vai induktoru ietekme uz maraviroka farmakokinētiskajiem raksturlielumiem pediatrikajiem pacientiem bija līdzīga tai, kādu novēroja pieaugušajiem.

Ērtākai devu nozīmēšanai un nolūkā samazināt ar devu nozīmēšanu saistītās kļūdas ĶVL vērtības (izsakot m²) nomainītas ar ķermeņa masas vērtībām (izsakot kg; skatīt 4.2. apakšpunktu). Iepriekš ārstētiem bērniem un pusaudžiem ar HIV-1 infekciju lietojot devas atkarībā no ķermeņa masas (ko izsaka kg), tiek panākta līdzīga maraviroka kopējā iedarbība kā iepriekš ārstētiem pieaugušajiem, kuri

lieto ieteiktās devas kopā ar vienlaikus lietojamām zālēm. Maraviroka farmakokinētika bērniem vecumā līdz 2 gadiem nav noteikta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

I/IIa un III fāzes pētījumos tika veikta populācijas analīze (vecums 16 – 65 gadi). Vecuma ietekmi nekonstatēja (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pētījumā salīdzināja vienas maraviroka 300 mg devas farmakokinētiku pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($CL_{kr} < 30$ ml/min, n=6) un terminālu nieru slimību ar veseliem brīvprātīgiem (n=6). Novēroja šādu maraviroka vidējo ģeometrisko zemlīknes laukumu (AUC_{inf}) (CV%): veseliem brīvprātīgiem (normāla nieru funkcija) 1348,4 ng·h/ml (61%); smagi nieru darbības traucējumi – 4367,7 ng·h/ml (52%); termināla nieru slimība (deva pēc dialīzes) – 2677,4 ng·h/ml (40%) un termināla nieru slimība (deva pirms dialīzes) – 2805,5 ng·h/ml (45%). C_{max} (CV%) rādītāji bija šādi: veseliem brīvprātīgiem (normāla nieru funkcija) 335,6 ng/ml (87%); smagi nieru darbības traucējumi – 801,2 ng/ml (56%); termināla nieru slimība (deva pēc dialīzes) – 576,7 ng/ml (51%) un termināla nieru slimība (deva pirms dialīzes) – 478,5 ng/ml (38%). Pacientiem ar terminālu nieru slimību dialīze minimāli ietekmēja iedarbību. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un terminālu nieru slimību maraviroka iedarbība bija līdzvērtīga iedarbībai, ko novēroja pēc vienreizējas 300 mg maraviroka devas veseliem brīvprātīgiem ar normālu nieru funkciju. Tāpēc pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kas lieto maraviroku bez spēcīga CYP3A4 inhibitora, deva nav jāpielāgo (skatīt 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Bez tam pētījumā salīdzināja atkārtotu maraviroka devu farmakokinētiku, lietojot 7 dienas vienlaikus ar sakvinavīru/ritonavīru 1000/100 mg divas reizes dienā (spēcīgs CYP3A4 inhibitors) pacientiem ar viegliem ($CL_{kr} > 50$ un ≤ 80 ml/min, n=6) un vidēji smagiem ($CL_{kr} \geq 30$ un ≤ 50 ml/min, n=6) nieru darbības traucējumiem un veseliem brīvprātīgiem (n=6). Pacienti saņēma maraviroku 150 mg ar dažādiem dozēšanas intervāliem (veseli brīvprātīgie ik pa 12 stundām, pacienti ar viegliem nieru darbības traucējumiem – ik pa 24 stundām, pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem – ik pa 48 stundām). Maraviroka vidējā koncentrācija (C_{vid}) 24 stundu laikā bija 445,1 ng/ml, 338,3 ng/ml un 223,7 ng/ml attiecīgi pacientiem ar normālu nieru funkciju, viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem maraviroka vidējā koncentrācija (C_{vid}) 24 – 48 stundu laikā bija zema – 32,8 ng/ml. Tāpēc dozēšanas intervāls, kas garāks par 24 stundām, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem var nenodrošināt adekvātu iedarbību 24 – 48 stundas pēc zāļu lietošanas.

Devu jāpielāgo pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ja CELSENTRI tiek lietots vienlaikus ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (skatīt 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Maraviroks primāri metabolizējas un tiek izvadīts caur aknām. Pētījumā salīdzināja vienas 300 mg maraviroka devas farmakokinētiku pacientiem ar viegliem (A klase atbilstoši *Child-Pugh* klasifikācijai, n=8), mēreniem (B klase atbilstoši *Child-Pugh* klasifikācijai, n=8) aknu darbības traucējumiem un veseliem cilvēkiem (n=8). Vidējie ģeometriskie rādītāji C_{max} un AUC_{last} pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem bija par attiecīgi 11% un 25% augstāki, pacientiem ar mēreniem aknu darbības traucējumiem – attiecīgi par 32% un 46% augstāki, salīdzinot ar cilvēkiem, kuriem bija normāla aknu funkcija. Mērenu aknu darbības traucējumu ietekme var būt nepietiekami izvērtēta sakarā ar limitētiem datiem par pacientiem ar samazinātu metabolo kapacitāti un augstāku nieru klīrensu. Tādēļ šos rezultātus vajadzētu interpretēt ar piesardzību. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem maraviroka farmakokinētika nav pētīta (skatīt 4.2 un 4.4. apakšpunktu).

Rase

Būtiskas atšķirības baltās rases, aziātu vai melnās rases pacientu vidū nekonstatēja. Farmakokinētiskie pētījumi citām rasēm nav veikti.

Dzimums

Būtiskas farmakokinētikas atšķirības nekonstatēja.

Farmakoģenētika

Maraviroka farmakokinētika ir atkarīga no CYP3A5 aktivitātes un ekspresijas līmeņa, ko var ietekmēt ģenētiskā mainība. Pacientiem ar funkcionālu CYP3A5 (CYP3A5*1 alēle) pierādīta samazināta maraviroka kopējā iedarbība, salīdzinot ar pacientiem, kuriem CYP3A5 aktivitāte ir defektīva (piemēram, CYP3A5*3, CYP3A5*6 un CYP3A5*7). CYP3A5 alēļu sastopamība ir atkarīga no etniskās grupas: lielākā daļa (~90%) baltās rases pārstāvju ir CYP3A5 substrātu vājie metabolizētāji (t.i., indivīdi, kuriem nav nevienas funkcionālas CYP3A5 alēles), savukārt aptuveni 40% afroamerikāņu un 70% afrikāņu no Subsahāras Āfrikas ir intensīvie metabolizētāji (t.i., indivīdi ar divām funkcionālām CYP3A5 alēlēm).

I fāzes pētījumā, kurā piedalījās klīniski veseli brīvprātīgie, pēc maraviroka lietošanas pa 300 mg divas reizes dienā melnādainajiem dalībniekiem ar CYP3A5 genotipu, kas nodrošina intensīvu maraviroka metabolismu (divas CYP3A5*1 alēles; n=12), AUC bija par 37% un 26% mazāks nekā attiecīgi melnādainajiem (n=11) un baltādainajiem (n=12) dalībniekiem ar CYP3A5 genotipu, kas rada vāju maraviroka metabolismu (nav nevienas CYP3A5*1 alēles). Atšķirības starp maraviroka kopējo iedarbību CYP3A5 intensīvajiem un vājajiem metabolizētājiem samazinājās, ja tas tika lietots kopā ar stipru CYP3A inhibitoru – maraviroku lietojot pa 150 mg vienreiz dienā kopā ar darunavīru/kobicistatu (800/150 mg), intensīvajiem CYP3A5 metabolizētājiem (n=12) maraviroka AUC bija par 17% mazāks nekā vājajiem CYP3A5 metabolizētājiem (n=11).

Visiem I fāzes pētījuma dalībniekiem sasniegtā C_{vid} koncentrācija atbilda līmenim, kāds tika saistīts ar gandrīz maksimālu maraviroka virusoloģisko efektivitāti (75 ng/ml) III fāzes pētījumā par iepriekš neārstētiem pieaugušiem pacientiem (MERIT). Tādēļ, neraugoties uz atšķirīgu CYP3A5 genotipa izplatību dažādām rasēm, tā ietekmi uz maraviroka kopējo iedarbību nevar uzskatīt par klīniski nozīmīgu, un maraviroka deva nav jāpielāgo atkarībā no CYP3A5 genotipa, rases vai etniskās grupas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pilnīgu primāro farmakoloģisko aktivitāti (CCR5 receptoru afinitāti) konstatēja pērtiķiem (100% saistīšanās ar receptoriem), daļēju – pelēm, žurkām, trušiem un suņiem. Pelēm un cilvēkiem, kam ģenētisku iemeslu dēļ nebija CCR5 receptoru, nevēlamas sekas nekonstatēja.

Pētījumos *in vitro* un *in vivo* konstatēja, ka devās, kas pārsniedz terapeitiskās devas, maravirokam piemīt spēja pagarināt QTc intervālu bez pierādījumiem par aritmiju.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos žurkām konstatēja, ka toksicitātes primārais mērķa orgāns ir aknas (transamināžu līmeņa palielināšanās, žultsvadu hiperplāzija un nekroze).

Maraviroka kancerogēniskais potenciāls tika pētīts 6 mēnešu ilgā pētījumā ar transģeniskām pelēm un 24 mēnešu ilgā pētījumā ar žurkām. Nav ziņots, ka maraviroka sistēmiskā iedarbība pelēm, kas 7-39 reizes pārsniedza iedarbību uz cilvēku, lietojot devu 300 mg divreiz dienā (balstoties uz nesaistītā AUC_{0-24} stundas mērījumu), izraisītu statistiski ticamu jebkāda tipa audzēja biežuma palielināšanos. Žurkām maraviroka sistēmiskā iedarbība, kas 21 reizi pārsniedza gaidāmo iedarbību uz cilvēku, izraisīja vairogdziedzera adenomas, kas bija saistītas ar adaptīvām aknu izmaiņām. Tiek uzskatīts, ka šiem atklājumiem nav būtiskas nozīmes cilvēkiem. Pie tam, pētījumos ar žurkām ir ziņots par

holangiokarcinomas (2 no 60 tēviņiem pie 900 mg/kg) un holangiomas (1 no 60 mātītēm pie 500 mg/kg) gadījumiem pie iedarbības, kas 15 reizes pārsniedza paredzamo iedarbību uz cilvēku.

Pētījumos *in vitro* un *in vivo*, arī baktēriju reversās mutācijas, hromosomu aberāciju testos cilvēka limfocītos un peļu kaulu smadzeņu šūnu kodoliņos, maravirokam nebija mutagēniskas vai genotoksiskas iedarbības.

Maraviroks neietekmēja pārošanos vai auglību žurku tēviņiem vai mātītēm, tas neietekmēja arī ārstētu žurku tēviņu spermā, lietojot līdz 1000 mg/kg. Iedarbība šādā devu līmenī 39 reizes pārsniedz brīvu klīnisko *AUC* pie devas 300 mg divreiz dienā.

Žurkām un trušiem veica embriju/augļa attīstības pētījumus devās, kas 39 un 34 reizes pārsniedza brīvu klīnisko *AUC* pie devas 300 mg divreiz dienā. Grūsnām trušu mātītēm novēroja ārējas anomālijas 7 embrijiem pie māītei toksiskās devas un 1 embrijam pie vidējās devas 75 mg/kg.

Žurkām veica pre- un postnatālās attīstības pētījumus, kuros izmantotās devas 27 reizes pārsniedza brīvu klīnisko *AUC* pie devas 300 mg divreiz dienā. Konstatēja nedaudz paaugstinātu motorisko aktivitāti vīriešu dzimuma žurku mazulīem, atšķirot no krūts un pieaugušo vecumā, kamēr sievietes dzimuma žurku mazulīem iedarbību nekonstatēja. Ordinējot mātītēm maraviroku, citi pēcnācēju attīstības parametri, ieskaitot fertilitāti un reproduktīvo funkciju, netika traucēti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Bezūdens kalcija hidrogēnfosfāts
Nātrija cietes glikolāts
Magnija stearāts

Apvalks

Poli (vinilspirts)
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols 3350
Talks
Sojas lecīfīns
Indigokarmīna alumīnija laka (E132)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

CELSENTRI 25 mg apvalkotās tabletes

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelēs ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu un termiski aizvalcētu alumīnija folijas/polietilēna aizdari ir 120 apvalkotās tabletes.

CELSENTRI 75 mg apvalkotās tabletes

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelēs ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu un termiski aizvalcētu alumīnija folijas/polietilēna aizdari ir 120 apvalkotās tabletes.

CELSENTRI 150 mg apvalkotās tabletes

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelēs ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu un termiski aizvalcētu alumīnija folijas/polietilēna aizdari ir 180 apvalkotās tabletes.

Polivinilhlorīda (PVH) blisteri ar bērniem neatveramu alumīnija/polietilēna tereftalāta (PET) folijas pārklājumu kartona kastītē pa 30, 60, 90 apvalkotām tabletēm un vairāku kastīšu iepakojums pa 180 (2 x 90) apvalkotām tabletēm.

CELSENTRI 300 mg apvalkotās tabletes

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelēs ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu un termiski aizvalcētu alumīnija folijas/polietilēna aizdari ir 180 apvalkotās tabletes.

Polivinilhlorīda (PVH) blisteri ar bērniem neatveramu alumīnija/polietilēna tereftalāta (PET) folijas pārklājumu kartona kastītē pa 30, 60, 90 apvalkotām tabletēm un vairāku kastīšu iepakojums pa 180 (2 x 90) apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

CELSENTRI 25 mg apvalkotās tabletes
EU/1/07/418/011

CELSENTRI 75 mg apvalkotās tabletes
EU/1/07/418/012

CELSENTRI 150 mg apvalkotās tabletes
EU/1/07/418/001 (180 tabletes)
EU/1/07/418/002 (30 tabletes)
EU/1/07/418/003 (60 tabletes)

EU/1/07/418/004 (90 tabletes)

EU/1/07/418/005 (2 x 90 tabletes – vairāku kastīšu iepakojums)

CELSENTRI 300 mg apvalkotās tabletes

EU/1/07/418/006 (180 tabletes)

EU/1/07/418/007 (30 tabletes)

EU/1/07/418/008 (60 tabletes)

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

EU/1/07/418/010 (2 x 90 tabletes – vairāku kastīšu iepakojums)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. gada 18. septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2012. gada 20. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CELENTRI 20 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 20 mg maraviroka (*Maraviroc*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību: viens ml šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 1 mg nātrija benzoāta (E211).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums iekšķīgai lietošanai.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

CELENTRI, kombinējot ar citiem antiretrovīrusu līdzekļiem, ir indicēts vienīgi ar CCR5—tropisku HIV-1 infekciju (pierādītu) pieaugušo, pusaudžu un bērnu vecumā no 2 gadiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 10 kg, ar terapijas pieredzi ārstēšanai (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapiju drīkst uzsākt tikai HIV infekcijas terapijā pieredzējis ārsts.

Devas

Pirms CELENTRI nozīmēšanas jāpierāda, ka pacients ir inficēts vienīgi ar CCR5—tropisku HIV-1 infekciju (tas ir, nav atrasts CXCR4-tropisks vai duāla/jaukta tropisma vīruss), izmantojot atbilstoši apstiprinātu un jutīgu diagnostikas metodi tikko paņemtā asins paraugā. CELENTRI klīniskajos pētījumos tika izmantots *Monogram Trofile* tests (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Vīrusu tropismu nevar droši paredzēt, balstoties uz iepriekšējo ārstēšanu vai uzglabāto paraugu novērtēšanu.

Šobrīd nav pieejami dati par atkārtotu CELENTRI lietošanu pacientiem, kuriem šobrīd pierādīts vienīgi CCR5-tropiskais HIV-1 vīruss, bet kuriem bijusi neveiksmīga terapija ar CELENTRI (vai kādu citu CCR5 antagonistu), ārstējot CXCR4-tropisko vai duāla/jaukta tropisma vīrusu infekciju. Nav pieejami dati par citai antiretrovīrusu grupai piederošu zāļu nomaiņu uz CELENTRI viroloģiski supresētiem pacientiem. Jāapsver alternatīvu ārstēšanas līdzekļu izmantošana.

Pieaugušie

Ieteicamā CELENTRI deva ir 150 mg (ar spēcīgu CYP3A inhibitoru un ar spēcīgu CYP3A induktoru vai bez tā), 300 mg (bez spēcīgiem CYP3A inhibitoriem vai induktoriem) vai 600 mg divas reizes dienā (kopā ar spēcīgu CYP3A induktoru, bet bez spēcīga CYP3A inhibitora) atkarībā no mijiedarbības ar citiem vienlaikus nozīmētiem antiretrovīrusu līdzekļiem un citām zālēm (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Bērni vecumā no 2 gadiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 10 kg

CESENTRI ieteicamajai devai jābūt atkarīgai no ķermeņa masas (kg), un tā nedrīkst pārsniegt pieaugušajiem ieteikto devu. Ja bērns nevar pārliccinoši norīt CESENTRI tabletes, jānozīmē CESENTRI šķīdums iekšķīgai lietošanai (20 mg/ml).

CESENTRI ieteicamā deva atšķiras atkarībā no mijiedarbības ar vienlaikus izmantoto antiretrovīrusu terapiju un citām zālēm. Skatīt 4.5. apakšpunktā sniegto informāciju par atbilstošo pieaugušajiem paredzēto devu.

Daudzas zāles būtiski ietekmē maraviroka kopējo iedarbību zāļu mijiedarbības dēļ. Pirms lēmuma pieņemšanas par ķermeņa masai atbilstošo CESENTRI devu lūdzam skatīt 2. tabulu 4.5. apakšpunktā, lai rūpīgi noteiktu atbilstošo pieaugušajiem paredzēto devu. Pēc tam, izmantojot tālāk esošo 1. tabulu, var izvēlēties atbilstošo bērnu devu. Neskaidrību gadījumā jākonsultējas ar farmaceitu.

1. tabula. Ieteicamā devu shēma bērniem vecumā no 2 gadiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 10 kg

Pieaugušajiem paredzētā deva*	Vienlaikus lietotās zāles	CESENTRI deva bērniem atkarībā no ķermeņa masas			
		No 10 kg līdz mazāk nekā 20 kg	No 20 kg līdz mazāk nekā 30 kg	No 30 kg līdz mazāk nekā 40 kg	Vismaz 40 kg
150 mg divas reizes dienā	CESENTRI kopā ar zālēm, kuras ir spēcīgi CYP3A inhibitori (ar spēcīgu CYP3A induktoru vai bez tā)	50 mg divas reizes dienā	75 mg divas reizes dienā	100 mg divas reizes dienā	150 mg divas reizes dienā
300 mg divas reizes dienā	CESENTRI kopā ar zālēm, kuras nav spēcīgi CYP3A inhibitori vai spēcīgi CYP3A induktori	Nav pietiekamu datu, kas apstiprinātu šādas devas		300 mg divas reizes dienā	300 mg divas reizes dienā
600 mg divas reizes dienā	CESENTRI kopā ar zālēm, kuras ir CYP3A induktori (bez spēcīga CYP3A inhibitora)	Nav pietiekamu datu, kas apstiprinātu šādas devas, un CESENTRI nav ieteicams lietošanai bērniem, kuri vienlaikus lieto zāles, kurām raksturīga mijiedarbība, kuras dēļ pieaugušajiem būtu vajadzīga deva 600 mg divas reizes dienā.			

* Pamatojoties uz mijiedarbību ar citām zālēm (skatīt 4.5. apakšpunktu)

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Lietošanas pieredze ir ierobežota pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem (skatīt 5.2. apakšpunktu), tādēļ šādiem pacientiem CESENTRI jālieto ar piesardzību.

Nieru darbības traucējumi

Pieaugušiem pacientiem, kuriem kreatinīna klīrens ir <80 ml/min un kuri lieto arī spēcīgus CYP3A4 inhibitorus, maraviroka devas intervāls jākorģē līdz 150 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Šādu spēcīgas CYP3A4 inhibējošas darbības līdzekļu/shēmu piemēri:

- ar ritonavīru kombinēti proteāzes inhibitori (izņemot tipranavīru/ritonavīru),
- kobicistats,
- itrakonazols, vorikonazols, klaritromicīns un telitromicīns,
- telaprevīrs un boceprevīrs.

CELENTRI piesardzīgi jālieto pieaugušiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CL_{cr} <30 ml/min), kuri saņem spēcīgus CYP3A4 inhibitorus (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nav pieejami dati, kas ļautu ieteikt konkrētu devu pediatrikajiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tāpēc CELENTRI šajā populācijā jālieto piesardzīgi.

Aknu darbības traucējumi

Pieejami ierobežoti dati par pieaugušiem pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, un nav pieejami dati, kas ļautu ieteikt konkrētu devu pediatrikajiem pacientiem, tādēļ pacientiem ar aknu darbības traucējumiem CELENTRI jālieto ar piesardzību (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Paediatrikie pacienti (bērni vecumā līdz 2 gadiem vai ar ķermeņa masu līdz 10 kg)

CELENTRI drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem vai ar ķermeņa masu līdz 10 kg nav pierādīta (skatīt 5.2. apakšpunktu). Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

CELENTRI var lietot kopā ar pārtiku vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīgi

Lai gan ir pierādīts, ka efektīva vīrusu supresija, lietojot pretretrovīrusu terapiju, būtiski mazina seksuālas transmisijas risku, nevar izslēgt noteiktu atlikušo risku. Jāveic piesardzības pasākumi transmisijas novēršanai saskaņā ar nacionālajām vadlīnijām.

Aknu slimība

Pacientiem ar ievērojamiem aknu darbības traucējumiem nav veikti specifiski maraviroka drošuma un efektivitātes pētījumi.

Ir ziņots par hepatotoksicitāti un aknu mazspēju ar alerģiskām iezīmēm, kas saistīta ar maraviroka lietošanu. Lietojot maraviroku pētījumos iepriekš ārstētiem pacientiem ar HIV infekciju, tika novērota ar aknām saistītu blakusparādību pieaugums, tomēr vispārēja 3./4. pakāpes (pēc ACTG kritērijiem) aknu funkcionālo testu noviržu palielināšanās netika novērota (skatīt 4.8. apakšpunktu). Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi iepriekš neārstētiem pacientiem tika novēroti retākos gadījumos un proporcionāli starp terapijas grupām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem ar jau esošiem aknu funkciju traucējumiem, tai skaitā hronisku aktīvu hepatītu, kombinētas antiretrovīrusu terapijas laikā var būt palielinātas aknu funkcionālās novirzes un nepieciešama standarta praksei atbilstoša uzraudzība.

Maraviroka lietošanas pārtraukšana būtu nopietni jāapsver pacientiem ar akūta hepatīta pazīmēm vai simptomiem, īpaši tad, ja ir aizdomas par paaugstinātas jutības reakciju, kas saistīta ar zaļu lietošanu,

vai ir aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās kombinācijā ar izsitumiem vai citiem iespējamās sistēmiskās hipersensitivitātes simptomiem (piemēram, niezoši izsitumi, eozinofīlija vai paaugstināts IgE līmenis).

Datu par pacientiem ar vienlaicīgu B un/vai C hepatīta vīrusa infekciju ir maz (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ārstējot šādus pacientus, jāievēro piesardzība. Ja vienlaikus jāveic pretvīrusu terapija B un/vai C hepatīta ārstēšanai, lūdzu, iepazīstieties ar attiecīgo zāļu aprakstiem.

Pacientiem ar samazinātu aknu funkciju terapijas pieredze ir ierobežota, tāpēc šādiem pacientiem maraviroks jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Smagas ādas un paaugstinātas jutības reakcijas

Ir ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, to vidū arī par smagiem un iespējami dzīvībai bīstamiem notikumiem pacientiem, kuri lietojuši maraviroku; vairumā gadījumu tas lietots vienlaikus ar citām zālēm, kas saistītas ar šādām reakcijām. Šīs reakcijas ietvēra izsitumus, drudzi un dažkārt arī orgānu disfunkciju un aknu mazspēju. Ja rodas smagu ādas vai paaugstinātas jutības reakciju pazīmes vai simptomi, nekavējoties pārtrauciet lietot maraviroku un citus aizdomās turamos līdzekļus. Jāseko līdzi pacienta klīniskajam stāvoklim un atbilstošiem asiņu bioķīmiskajiem raksturlielumiem un jāuzsāk piemērota simptomātiska terapija.

Sirds un asinsvadu sistēmas slimības

Dati par maraviroka lietošanu pacientiem ar smagu sirds un asinsvadu slimību ir ierobežoti, tādēļ, ārstējot šādus pacientus ar maraviroku, jāievēro īpaša piesardzība. Pivotalos pētījumos ar iepriekš ārstētiem pacientiem koronārās sirds slimības notikumu skaits ar maraviroku ārstēto grupā bija lielāks nekā placebo grupā (vienpadsmit gadījumi uz 609 pacientu gadiem vs neviens gadījums uz 111 pacientu gadiem novērošanas laikā). Iepriekš neārstētiem pacientiem tika novērots vienlīdz mazs šādu notikumu skaits gan maraviroka, gan kontroles grupā (efavirens).

Ortostatiska hipotensija

Pētījuma laikā, ordinējot maraviroku veselīgiem brīvprātīgiem devās, kas pārsniedz ieteicamās devas, simptomātiskus ortostatiskas hipotensijas gadījumus novēroja biežāk nekā placebo grupā. Maraviroku lietojot pacientiem, kuri vienlaikus saņem zāles, kas var pazemināt asinsspiedienu, jāievēro piesardzība. Piesardzība jāievēro arī tad, ja maraviroku lieto pacienti ar smagu nieru mazspēju, kuriem ir ortostatiskas hipotensijas riska faktori vai ortostatiskā hipotensija ir anamnēzē. Pacientiem ar kardiovaskulārām blakusslimībām var būt palielināts ortostatiskās hipotensijas ierosinātu nevēlamu sirds un asinsvadu sistēmas blakusparādību risks.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagu nieru mazspēju, kas tiek ārstēti ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem vai kombinētiem proteāzes inhibitoriem (PI) un maraviroku, var novērot palielinātu ortostatiskās hipotensijas risku. Risks ir saistīts ar iespējamu maraviroka maksimālo koncentrāciju pieaugumu šiem pacientiem, kas vienlaicīgi saņem maraviroku un spēcīgus CYP3A inhibitorus vai kombinētus proteāzes inhibitorus.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu, uzsākot kombinētu antiretrovīrusu terapiju (KART), var parādīties iekaisuma reakcija pret asimptomātiskiem vai reziduāliem oportūnistiskiem patogēniem mikroorganismiem un izraisīt nopietnas klīniskas patoloģijas vai pasliktināt simptomus. Tipiskos gadījumos šādas reakcijas novēro pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc KART uzsākšanas. Nozīmīgi piemēri ir citomegalovīrusu retinīts, ģeneralizētas un/vai fokālas mikobaktēriju infekcijas un *Pneumocystis jiroveci* (agrāk zināma kā *Pneumocystis carinii*) izraisīta pneimonija. Jebkurš iekaisuma

simptoms ir jāizvērtē; ja nepieciešams, jāuzsāk terapija. Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts), kas notiek imūnsistēmas reaktivācijas apstākļos; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Tropisms

Maraviroks jālieto tikai pacientiem, kas inficēti vienīgi ar pierādītu CCR5-tropisku HIV-1 infekciju (tas ir, nav atrasts CXCR4-tropisks vai duāla/jaukta tropisma vīruss), izmantojot atbilstoši apstiprinātu un jutīgu diagnostikas metodi (skatīt 4.1., 4.2. un 5.1. apakšpunktu). Maraviroka klīniskajos pētījumos tika izmantots *Monogram Trofile* tests. Vīrusu tropismu nevar paredzēt, balstoties uz iepriekšējo ārstēšanu vai uzglabāto paraugu novērtēšanu.

HIV-1 inficētiem pacientiem laika gaitā notiek vīrusu tropisma izmaiņas. Tādēļ ārstēšana ir jāuzsāk uzreiz pēc tropisma testa veikšanas.

Rezistence pret citas klases antiretrovīrusu līdzekļiem, kas tika novērota CCR5-tropiskam vīrusam, bija tāda pati kā iepriekš nediagnosticsētā CXCR4-tropiskam vīrusam minimālā vīrusu populācijā.

Balstoties uz klīnisko pētījumu rezultātiem šajā pacientu grupā, maraviroka lietošana nav ieteicama iepriekš neārstētiem pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Devas pielāgošana

Gadījumos, kad maraviroks tiek kombinēts ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem un/vai induktoriem, ārstam jānodrošina atbilstoša maraviroka devas pielāgošana, jo tas var ietekmēt maraviroka koncentrāciju un tā terapeitisko efektivitāti (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu). Lūdzu, skatīt arī citu kombinētā terapijā iekļauto antiretrovīrusu līdzekļu zāļu aprakstus.

Osteonekroze

Kaut arī tiek uzskatīts, ka etioloģija ir multifaktoriāla (ieskaitot kortikosteroīdu, alkohola lietošanu, smagu imūnsupresiju, paaugstinātu ķermeņa masas indeksu), par osteonekrozes gadījumiem ziņots galvenokārt pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai ilgstošu kombinētu antiretrovīrusu terapiju (KART). Pacientiem jāiesaka griezties pēc medicīniskas palīdzības, ja rodas sāpes locītavās, locītavu stīvums vai grūtības kustēties.

Iespējamā iedarbība uz imunitāti

Iespējams, ka CCR5 antagonisti var traucēt imūnās atbildes veidošanos pret dažām infekcijām. Tas jāņem vērā, ārstējot tādas infekcijas, kā aktīvu tuberkulozi un invazīvas sēnīšinfekcijas. Pivotālos pētījumos AIDS raksturīgo infekciju skaits bija līdzīgs gan maraviroka, gan placebo grupā.

Palīgvielas

CELSENTRI satur 1 mg nātrija benzoāta (E211) vienā ml.

CELSENTRI satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija vienā ml, t.i., tās praktiski nesatur nātriju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Maraviroku metabolizē citohroms P450 CYP3A4 un CYP3A5. Maraviroka ordinēšana vienlaikus ar zāļu līdzekļiem, kas inducē CYP3A4, var samazināt maraviroka koncentrāciju un tā terapeitisko efektu. Maraviroka ordinēšana vienlaikus ar zāļu līdzekļiem, kas inhibē CYP3A4, var palielināt maraviroka koncentrāciju plazmā. Maraviroka devas pielāgošana ieteicama gadījumos, kad

maraviroks tiek ordinēts vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem un/vai inhibitoriem. Sīkāku informāciju par zāļu vienlaicīgu lietošanu skatīt tālāk (skatīt 2. tabulu).

Maraviroks ir transportproteīnu P-glikoproteīna un OAT1B1 substrāts, taču to ietekme uz maraviroka kopējo iedarbību nav zināma.

Pamatojoties uz *in vitro* un klīniskiem datiem, iespēja, ka maraviroks ietekmēs vienlaicīgi lietotu zāļu farmakokinēti, ir maza. *In vitro* pētījumos novēroja, ka maraviroks klīniski nozīmīgā koncentrācijā neinhībē OATP1B1, MRP2 un nevienu no galvenajiem P450 enzīmiem (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 un CYP3A4). Maravirokam nepiemīt klīniski nozīmīga iedarbība uz midazolāma, perorālo kontracepcijas līdzekļu etinilestradiola un levonorgestrela farmakokinētiku vai urīna 6β-hidroksikortizola/kortizola attiecību, liecinot, ka CYP3A4 inhibīcija vai indukcija *in vivo* nenotiek. Spēcīgākas maraviroka iedarbības gadījumā nevar izslēgt iespējamu CYP2D6 inhibīciju.

Lietojot maraviroku bez CYP3A4 inhibitoriem, nieru klīrenss veido apmēram 23% no kopējā maraviroka klīrensa. *In vitro* pētījumos tika pierādīts, ka klīniski nozīmīgā koncentrācijā maraviroks neinhībē nevienu no galvenajiem nieru atpakaļsaistīšanas transportieriem (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 un OCTN2). Turklāt, ordinējot maraviroku vienlaikus ar tenofovīru (substrāts nieru eliminācijai) un kotrimokszazolu (satur trimetoprimu, renālā katjonu transporta inhibitoru), ietekmi uz maraviroka farmakokinētiku nekonstatēja. Bez tam, ordinējot maraviroku vienlaikus ar lamivudīnu/zidovudīnu, maraviroka ietekmi uz lamivudīna (izdalās galvenokārt caur nierēm) vai zidovudīna (nemetabolizējas ar P450 starpniecību, izdalās caur nierēm) farmakokinētiku nekonstatēja. Maraviroks *in vitro* inhibē P-glikoproteīnu (IC₅₀ ir 183 μM). Tomēr maraviroks būtiski neietekmē digoksīna farmakokinētiku *in vivo*. Nevar izslēgt, ka maraviroks varētu palielināt P-glikoproteīna substrāta dabīgātrāna eteksilāta iedarbību.

2. tabula: Mijiedarbība ar citām zālēm un rekomendācijas par devām pieaugušajiem^a

Zāļu līdzekļi pēc terapeitiskās iedarbības (pētījumā lietotā CELSENTRI deva)	Ietekme uz aktīvās vielas līmeni Vidējā ģeometriskā izmaiņa, ja nav noteikts savādāk	Ieteikumi par zāļu vienlaikus lietošanu pieaugušajiem
LĪDZEKĻI INFEKCIJU ĀRSTĒŠANAI		
Antiretrovīrusu līdzekļi		
Farmakokinētiskas pastiprinātāji		
Kobicistats	Mijiedarbība nav pētīta. Kobicistats ir spēcīgs CYP3A inhibitors.	CELSENTRI deva jāsamazina līdz 150 mg divas reizes dienā, ja vienlaikus tiek lietota kobicistatu saturoša shēma.
Nukleoīdu/ nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NRTI)		
Lamivudīns 150 mg divas reizes dienā (maraviroks 300 mg divas reizes dienā)	Lamivudīna AUC ₁₂ : ↔ 1,13 Lamivudīna C _{max} : ↔ 1,16 Maraviroka koncentrācijas nav mērītas, nav sagaidāma iedarbība	Nav novērojama/sagaidāma nozīmīga mijiedarbība. CELSENTRI 300 mg divas reizes dienā un NRTI var lietot vienlaikus bez devu pielāgošanas.
Tenofovīrs 300 mg reizi dienā (maraviroks 300 mg divas reizes dienā)	Maraviroka AUC ₁₂ : ↔ 1,03 Maraviroka C _{max} : ↔ 1,03 Tenofovīra koncentrācijas nav mērītas, nav sagaidāma iedarbība	
Zidovudīns 300 mg divas reizes dienā (maraviroks 300 mg divas reizes dienā)	Zidovudīna AUC ₁₂ : ↔ 0,98 Zidovudīna C _{max} : ↔ 0,92 Maraviroka koncentrācijas nav mērītas, nav sagaidāma iedarbība	
Integrāzes inhibitori		
Elvitegravīrs/ritonavīrs 150/100 mg vienu reizi dienā	Maraviroka AUC ₁₂ : ↑ 2,86 (2,33 – 3,51)	Elvitegravīrs kā atsevišķs līdzeklis indicēts tikai

(maraviroks 150 mg divas reizes dienā)	Maraviroka C_{max} : ↑ 2,15 (1,71 – 2,69) Maraviroka C_{12} : ↑ 4,23 (3,47 – 5,16) Elvitegravīra AUC_{24} : ↔ 1,07 (0,96 – 1,18) Elvitegravīra C_{max} : ↔ 1,01 (0,89 – 1,15) Elvitegravīra C_{24} : ↔ 1,09 (0,95 – 1,26)	kombinācijā ar noteiktiem PI un ritonavīru. Nav gaidāms, ka pats elvitegravīrs ietekmēs maraviroka kopējo iedarbību klīniski nozīmīgā apmērā, novērotā iedarbība ir attiecināma uz ritonavīru. Tādējādi CELSENTRI deva jāmaina saskaņā ar ieteikumiem par lietošanu vienlaikus ar attiecīgo PI/ritonavīra kombināciju (skatīt „Proteāzes inhibitori”).
Raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā (maraviroks 300 mg divas reizes dienā)	Maraviroka AUC_{12} : ↓ 0,86 Maraviroka C_{max} : ↓ 0,79 Raltegravīra AUC_{12} : ↓ 0,63 Raltegravīra C_{max} : ↓ 0,67 Raltegravīra C_{12} : ↓ 0,72	Nav novērojama klīniski nozīmīga mijiedarbība. CELSENTRI 300 mg divas reizes dienā un raltegravīru var lietot vienlaikus bez devu pielāgošanas.
<i>Nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)</i>		
Efavirens 600 mg reizi dienā (maraviroks 100 mg divas reizes dienā)	Maraviroka AUC_{12} : ↓ 0,55 Maraviroka C_{max} : ↓ 0,49 Efavirensa koncentrācijas nav mērītas, nav sagaidāma iedarbība	CELSENTRI deva jāpalielina līdz 600 mg divas reizes dienā, ja tiek nozīmēts vienlaicīgi ar efavirensu bez spēcīga CYP3A4 inhibitora. Par lietošanu kopā ar efavirensu un PI atsevišķas rekomendācijas skatīt tālāk.
Etravirīns 200 mg divas reizes dienā (maraviroks 300 mg divas reizes dienā)	Maraviroka AUC_{12} : ↓ 0,47 Maraviroka C_{max} : ↓ 0,40 Etravirīna AUC_{12} : ↔ 1,06 Etravirīna C_{max} : ↔ 1,05 Etravirīna C_{12} : ↔ 1,08	Etravirīns ir apstiprināts lietošanai tikai ar kombinētiem proteāzes inhibitoriem. Informāciju par etravirīna un PI vienlaikus lietošanu skatīt tālāk.
Nevirapīns 200 mg divas reizes dienā (maraviroks 300 mg vienreizēja deva)	Maraviroka AUC_{12} : ↔ salīdzinot ar iepriekšējiem mērījumiem Maraviroka C_{max} : ↑ salīdzinot ar iepriekšējiem mērījumiem Nevirapīna koncentrācijas nav mērītas, nav sagaidāma iedarbība	Salīdzinot ar iepriekš veiktajiem mērījumiem, var secināt, ka CELSENTRI 300 mg divas reizes dienā un nevirapīnu var lietot vienlaikus bez devu pielāgošanas.
<i>Proteāzes inhibitori (PI)</i>		
Atazanavīrs 400 mg reizi dienā (maraviroks 300 mg divas reizes dienā)	Maraviroka AUC_{12} ↑ 3,57 Maraviroka C_{max} : ↑ 2,09 Atazanavīra koncentrācijas nav mērītas, nav sagaidāma iedarbība	<u>Lietojot vienlaikus ar PI</u> , CELSENTRI deva jāsamazina līdz 150 mg divas reizes dienā; izņemot kombinācijā ar tipranavīru/ritonavīru, kur CELSENTRI devai jābūt 300 mg divas reizes dienā.
Atazanavīrs/ritonavīrs 300 mg/100 mg reizi dienā (maraviroks 300 mg divas reizes dienā)	Maraviroka AUC_{12} ↑ 4,88 Maraviroka C_{max} : ↑ 2,67 Atazanavīra/ritonavīra koncentrācijas nav mērītas, nav sagaidāma iedarbība	

Lopinavīrs/ritonavīrs 400 mg/100 mg divas reizes dienā (maraviroks 300 mg divas reizes dienā)	Maraviroka AUC ₁₂ ↑ 3,95 Maraviroka C _{max} : ↑ 1,97 Lopinavīra/ritonavīra koncentrācijas nav mērītas, nav sagaidāma iedarbība	
Sakvinavīrs/ritonavīrs 1000 mg/100 mg divas reizes dienā (maraviroks 100 mg divas reizes dienā)	Maraviroka AUC ₁₂ ↑ 9,77 Maraviroka C _{max} : ↑ 4,78 Sakvinavīra/ritonavīra koncentrācijas nav mērītas, nav sagaidāma iedarbība	
Darunavīrs/ritonavīrs 600 mg/100 mg divas reizes dienā (maraviroks 150 mg divas reizes dienā)	Maraviroka AUC ₁₂ ↑ 4,05 Maraviroka C _{max} : ↑ 2,29 Darunavīra/ritonavīra koncentrācijas saskan ar vēsturiskiem datiem.	
Nelfinavīrs	Pieejami ierobežoti dati par nelfinavīra vienlaicīgu lietošanu. Nelfinavīrs ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors un varētu paaugstināt maraviroka koncentrāciju.	
Indinavīrs	Pieejami ierobežoti dati par indinavīra vienlaicīgu lietošanu. Indinavīrs ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors. III fāzes pētījumos populācijas farmakokinētiskā analīze liecina, ka, lietojot vienlaicīgi ar indinavīru, pie samazinātas maraviroka devas iegūst atbilstošu maraviroka iedarbību.	
Tipranavīrs/ritonavīrs 500 mg/200 mg divas reizes dienā (maraviroks 150 mg divas reizes dienā)	Maraviroka AUC ₁₂ ↔ 1,02 Maraviroka C _{max} : ↔ 0,86 Tipranavīra/ritonavīra koncentrācija atbilst līdzšinējiem datiem.	
Fosamprenavīrs/ritonavīrs 700 mg/100 mg divas reizes dienā (maraviroks 300 mg divas reizes dienā)	Maraviroka AUC ₁₂ : ↑ 2,49 Maraviroka C _{max} : ↑ 1,52 Maraviroka C ₁₂ : ↑ 4,74 Amprenavīra AUC ₁₂ : ↓ 0,65 Amprenavīra C _{max} : ↓ 0,66 Amprenavīra C ₁₂ : ↓ 0,64 Ritonavīra AUC ₁₂ : ↓ 0,66 Ritonavīra C _{max} : ↓ 0,61 Ritonavīra C ₁₂ : ↔ 0,86	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Novērotā būtiskā amprenavīra C _{min} pazemināšanās pacientiem var izraisīt viroloģiski neveiksmīgu ārstēšanas rezultātu.

NNRTI + PI		
Efavirens 600 mg reizi dienā + lopinavīrs/ritonavīrs 400 mg/100 mg divas reizes dienā (maraviroks 300 mg divas reizes dienā)	Maraviroka AUC ₁₂ : ↑ 2,53 Maraviroka C _{max} : ↑ 1,25 Efavirensa, lopinavīra/ritonavīra koncentrācijas nav mērītas, nav sagaidāma iedarbība.	Lietojot kopā ar efavirensu un PI, CELSENTRI deva jāsamazina līdz 150 mg divas reizes dienā (izņemot kombināciju ar tipranavīru/ritonavīru, kad devai jābūt 600 mg divas reizes dienā).
Efavirens 600 mg reizi dienā + sakvinavīrs/ritonavīrs 1000 mg/100 mg divas reizes dienā (maraviroks 100 mg divas reizes dienā)	Maraviroka AUC ₁₂ : ↑ 5,00 Maraviroka C _{max} : ↑ 2,26 Efavirensa, sakvinavīra/ritonavīra koncentrācijas nav mērītas, nav sagaidāma iedarbība.	Vienlaicīga CELSENTRI un fosamprenavīra/ritonavīra lietošana nav ieteicama.
Efavirens un atazanavīrs/ritonavīrs vai darunavīrs/ritonavīrs	Nav pētījumu. Balstoties uz atazanavīra/ritonavīra vai darunavīra/ritonavīra inhibīcijas pakāpi bez efavirensa, sagaidāma pastiprināta iedarbība.	
Etravirīns un darunavīrs/ritonavīrs (maraviroks 150 mg divas reizes dienā)	Maraviroka AUC ₁₂ : ↑ 3,10 Maraviroka C _{max} : ↑ 1,77 Etravirīna AUC ₁₂ : ↔ 1,00 Etravirīna C _{max} : ↔ 1,08 Etravirīna C ₁₂ : ↓ 0,81 Darunavīra AUC ₁₂ : ↓ 0,86 Darunavīra C _{max} : ↔ 0,96 Darunavīra C ₁₂ : ↓ 0,77 Ritonavīra AUC ₁₂ : ↔ 0,93 Ritonavīra C _{max} : ↔ 1,02 Ritonavīra C ₁₂ : ↓ 0,74	Lietojot kopā ar etravirīnu un PI, CELSENTRI deva jāsamazina līdz 150 mg divas reizes dienā. Vienlaicīga CELSENTRI un fosamprenavīra/ritonavīra lietošana nav ieteicama.
Etravirīns un lopinavīrs/ritonavīrs, sakvinavīrs/ritonavīrs vai atazanavīrs/ritonavīrs	Nav pētījumu. Balstoties uz lopinavīra/ritonavīra, sakvinavīra/ritonavīra vai atazanavīra/ritonavīra inhibīcijas pakāpi bez etravirīna, sagaidāma pastiprināta iedarbība.	
ANTIBIOTIKAS		
Sulfametoksazols/trimetoprimis 800 mg/160 mg divas reizes dienā (maraviroks 300 mg divas reizes dienā)	Maraviroka AUC ₁₂ : ↔ 1,11 Maraviroka C _{max} : ↔ 1,19 Sulfametoksazola/trimetoprīma koncentrācijas nav mērītas, nav sagaidāma iedarbība.	CELSSENTRI 300 mg divas reizes dienā un sulfametoksazolu/trimetoprīmu var lietot vienlaikus bez devu pielāgošanas.
Rifampicīns 600 mg reizi dienā (maraviroks 100 mg divas reizes dienā)	Maraviroka AUC: ↓ 0,37 Maraviroka C _{max} : ↓ 0,34 Rifampicīna koncentrācijas nav mērītas, nav sagaidāma iedarbība.	Lietojot kopā ar rifampicīnu bez spēcīga CYP3A4 inhibitora, CELSENTRI deva jāpalielina līdz 600 mg divas reizes dienā. HIV pacientiem šī deva jāpielāgošana nav pētīta. Skatīt arī 4.4. apakšpunktu.

Rifampicīns + efavirenz	Divu induktoru kombinācija nav pētīta. Varētu sagaidīt maraviroka koncentrācijas pazemināšanos zem optimālās, kā rezultāts ir viroloģiskās atbildes zudums, un iespējamā rezistence pret maraviroku.	CESENTRI vienlaicīga lietošana ar rifampicīnu + efavirenz netiek rekomendēta.
Rifabutīns + PI	Nav pētīts. Tiek uzskatīts, ka rifabutīns ir vājāks induktors nekā rifampicīns. Ja kombinē rifabutīnu ar proteāzes inhibitoriem, kas ir spēcīgi CYP3A4 inhibitori, varētu sagaidīt inhibējošu iedarbību uz maraviroku.	CESENTRI deva jāsamazina līdz 150 mg divas reizes dienā, ja lieto kombinācijā ar rifabutīnu un PI (izņemot kombinācijas ar tipranavīru/ritonavīru, kad devai jābūt 300 mg divas reizes dienā). Skatīt arī 4.4. apakšpunktu. Vienlaicīga CESENTRI un fosamprenavīra/ritonavīra lietošana nav ieteicama.
Klaritromicīns, telitromicīns	Nav pētījumu. Abi ir spēcīgi CYP3A4 inhibitori, un varētu sagaidīt maraviroka koncentrācijas palielināšanos.	Lietojot kopā ar klaritromicīnu un telitromicīnu, CESENTRI deva jāsamazina līdz 150 mg divas reizes dienā.
<i>PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI</i>		
Karbamezepīns, fenobarbitāls, fenitoīns	Nav pētīta, bet tie ir spēcīgi CYP3A4 induktori un paredzams, ka pazemina maraviroka koncentrāciju.	Ja CESENTRI bez spēcīga CYP3A4 inhibitora lieto vienlaikus ar karbamazepīnu, fenobarbitālu vai fenitoīnu, deva jāpalielina līdz 600 mg divas reizes dienā.
<i>PRETSĒNĪŠU LĪDZEKĻI</i>		
Ketokonazols 400 mg reizi dienā (maraviroks 100 mg divas reizes dienā)	Maraviroka AUC _{tau} : ↑ 5,00 Maraviroka C _{max} : ↑ 3,38 Ketokonazola koncentrācijas nav mērītas, nav sagaidāma iedarbība.	Lietojot kopā ar ketokonazolu, CESENTRI deva ir jāsamazina līdz 150 mg divas reizes dienā.
Itrakonazols	Nav pētīts. Itrakonazols ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors, un varētu sagaidīt maraviroka iedarbības pastiprināšanos.	Lietojot kopā ar itrakonazolu, CESENTRI deva ir jāsamazina līdz 150 mg divas reizes dienā.
Flukonazols	Flukonazols ir uzskatāms par mērenu CYP3A4 inhibitoru. Populācijas farmakokinētiskie pētījumi liecina, ka maraviroka devas pielāgošana nav nepieciešama.	Lietojot kopā ar flukonazolu, CESENTRI 300 mg divas reizes dienā jānozīmē ar piesardzību.
<i>PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI</i>		
<i>LĪDZEKĻI PRET B HEPATĪTA VĪRUSU</i>		
Pegilēts interferons	Pegilēts interferons nav pētīts, mijiedarbība nav sagaidāma.	CESENTRI 300 mg divas reizes dienā un pegilēto interferonu var lietot vienlaikus bez devu pielāgošanas.

LĪDZEKĻI PRET C HEPATĪTA VĪRUSU		
Ribavirīns	Ribavirīns nav pētīts, mijiedarbība nav sagaidāma.	CELSENTRI 300 mg divas reizes dienā un ribavirīnu var lietot vienlaikus bez devu pielāgošanas.
LĪDZEKĻI, KAS VAR IZRAISĪT PIERSAŠANU		
Metadons	Nav pētīts, mijiedarbība nav sagaidāma.	CELSENTRI 300 mg divas reizes dienā un metadonu var lietot vienlaikus bez devu pielāgošanas.
Buprenorfīns	Nav pētīts, mijiedarbība nav sagaidāma.	CELSENTRI 300 mg divas reizes dienā un buprenorfīnu var lietot vienlaikus bez devu pielāgošanas.
LIPĪDU LĪMENI PAZEMINOŠIE LĪDZEKĻI		
Statīni	Nav pētīti, mijiedarbība nav sagaidāma.	CELSENTRI 300 mg divas reizes dienā un statīnus var lietot vienlaikus bez devu pielāgošanas.
ANTIARITMISKIE LĪDZEKĻI		
Digoksīns 0,25 mg vienreizēja deva (maraviroks 300 mg divas reizes dienā)	Digoksīna AUC _t : ↔ 1,00 Digoksīna C _{max} : ↔ 1,04 Maraviroka koncentrācijas nav mērītas, nav sagaidāma mijiedarbība.	CELSENTRI 300 mg divas reizes dienā un digoksīnu var lietot vienlaikus bez devu pielāgošanas. Maraviroka iedarbība uz digoksīnu, lietojot 600 mg divas reizes dienā, nav pētīta.
PERORĀLIE KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI		
Etinilestradiols 30 mkg reizi dienā (maraviroks 100 mg divas reizes dienā)	Etinilestradiola AUC _t : ↔ 1,00 Etinilestradiola C _{max} : ↔ 0,99 Maraviroka koncentrācijas nav mērītas, nav sagaidāma mijiedarbība.	CELSENTRI 300 mg divas reizes dienā un etinilestradiolu var lietot vienlaikus bez devu pielāgošanas.
Levonorgestrels 150 mkg reizi dienā (maraviroks 100 mg divas reizes dienā)	Levonorgestreļa AUC ₁₂ : ↔ 0,98 Levonorgestreļa C _{max} : ↔ 1,01 Maraviroka koncentrācijas nav mērītas, nav sagaidāma mijiedarbība.	CELSENTRI 300 mg divas reizes dienā un levonorgestrelu var lietot vienlaikus bez devu pielāgošanas.
SEDATĪVIE LĪDZEKĻI		
Benzodiazepīni		
Midazolāms 7,5 mg vienreizēja deva (maraviroks 300 mg divas reizes dienā)	Midazolāma AUC: ↔ 1,18 Midazolāma C _{max} : ↔ 1,21 Maraviroka koncentrācijas nav mērītas, nav sagaidāma mijiedarbība.	CELSENTRI 300 mg divas reizes dienā un midazolāmu var lietot vienlaikus bez devu pielāgošanas.
AUGU VALSTS LĪDZEKĻI		
Asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>)	Vienlaicīgi lietojot maraviroku ar asinszāli, ir sagaidāma būtiska maraviroka koncentrācijas pazemināšanās zem optimālās, kā rezultāts ir virusoloģiskās atbildes zudums un iespējama rezistence pret maraviroku.	Nav ieteicams lietot CELSENTRI vienlaicīgi ar asinszāli vai asinszāli saturošiem zāļu līdzekļiem.

^a Ieteikumus par maraviroka devām bērniem, lietojot to kopā ar antiretrovīrusu terapiju un citām zālēm, skatīt 1. tabulā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par maraviroka lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Maraviroka ietekme uz cilvēka grūtniecību nav zināma. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrādīja reproduktīvo toksicitāti pie augstas ekspozīcijas. Pētītajām sugām bija ierobežota primārā farmakoloģiskā aktivitāte (CCR5 receptoru afinitāte) (skatīt 5.3. apakšpunktu). Maraviroku grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja sagaidāmais ieguvums pārsniedz iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai maraviroks izdalās cilvēka pienā. Par dzīvniekiem pieejamie toksikoloģijas dati uzrādījuši apjomīgu maraviroka izdalīšanos pienā. Pētītajām sugām bija ierobežota primārā farmakoloģiskā aktivitāte (CCR5 receptoru afinitāte; skatīt 5.3. apakšpunktu). Risku jaundzimušajiem vai zīdaiņiem nevar izslēgt.

Mātēm, kuras inficētas ar HIV, tiek ieteikts nekādā gadījumā nebarot bērnus ar krūti, lai izvairītos no HIV transmisijas.

Fertilitāte

Nav datu par maraviroka ietekmi uz cilvēka fertilitāti. Žurku tēviņu un mātišu fertilitāti tas nevēlami neietekmēja (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Maravirokam var būt nenozīmīga ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāinformē, ka saistībā ar maraviroka lietošanu ir ziņots par reiboni. Izvērtējot pacienta spēju vadīt transportlīdzekli, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus, jāņem vērā pacienta klīniskais stāvoklis un maraviroka nevēlamās blakusparādības.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma datu apkopojums

Pieaugušie

Ar terapiju saistītu blakusparādību izvērtējums balstīts uz datiem, kas iegūti no diviem apkopotiem IIb/III fāzes pētījumiem pieaugušiem, iepriekš ārstētiem pacientiem (MOTIVATE 1 un MOTIVATE 2) un viena pētījuma pieaugušiem, iepriekš neārstētiem (MERIT) ar CCR5-tropisku HIV-1 inficētiem pacientiem (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības IIb/III fāzes klīniskos pētījumos bija slikta dūša, caureja, nogurums un galvassāpes. Šīs blakusparādības bija biežas ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$).

Blakusparādību uzskaitījums tabulā

Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu grupām un biežumam. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Biežuma apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Tālāk norādītās blakusparādības un novirzes laboratoriskajos rādītājos nav pielāgotas ekspozīcijai.

3. tabula. Klīniskajos pētījumos vai pēc zāļu reģistrācijas novērotās nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu grupas	Nevēlamās blakusparādības	Biežums
Infekcijas un infestācijas	Pneimonija, barības vada kandidoze	retāk
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Žultsvadu vēzis, difūza lielo B-šūnu limfoma, Hodžkina slimība, metastāzes kaulos, metastāzes aknās, metastāzes vēderplēvē, nazofaringeāls vēzis, barības vada karcinoma.	reti
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija Pancitopēnija, granulocitopēnija	bieži reti
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Anoreksija	bieži
Psihiskie traucējumi	Depresija, bezmiegs	bieži
Nervu sistēmas traucējumi	Krampji un krampju lēkmes	retāk
Sirds funkcijas traucējumi	Stenokardija	reti
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ortostatiska hipotensija (skatīt 4.4. apakšpunktu)	retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā, vēdera uzpūšanās, slikta dūša	bieži
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes un aspartāta aminotransferāzes līmenis	bieži
	Hiperbilirubinēmija, paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes līmenis	retāk
	Toksisks hepatīts, aknu mazspēja, aknu ciroze, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs	reti
	Aknų mazspēja ar alergiskām iezīmēm	ļoti reti
Ādas un zemādas audu bojājumi*	Izsitumi	bieži
	Stīvensa-Džonsona sindroms/ Toksiska epidermāla nekrolīze	reti/ nav zināmi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Miozīts, paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs	retāk
	Muskuļu atrofija	reti
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Nieru mazspēja, proteīnūrija	retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija	bieži

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību raksturojums

Ir ziņots par vēlīnām paaugstinātas jutības reakcijām, kuras parasti parādījušās 2–6 nedēļu laikā pēc terapijas uzsākšanas un ietvērušas izsitumus, drudzi, eozinofiliju un aknu reakcijas (skatīt arī 4.4. apakšpunktu). Ādas un aknu reakcijas var rasties kā atsevišķi notikumi vai kombinētā veidā.

Ar HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu, uzsākot kombinētu antiretrovīrusu terapiju (KART), var parādīties iekaisuma reakcijas pret asimptomātiskiem vai reziduāliem oportunistiskiem patogēniem mikroorganismiem. Par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts) arī ir saņemti ziņojumi; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Saņemti ziņojumi par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārāzītiem riska faktoriem, progresējušu HIV infekciju vai ilgstošu kombinētās antiretrovīrusu terapijas (KART) ietekmi. Šīs komplikācijas biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Saņemti ziņojumi par ortostatiskas hipotensijas izraisītu ģīboni.

Laboratorisko rādītāju novirzes

4. tabulā atspoguļotas 3.-4. pakāpes novirzes (atbilstoši *ACTG* kritērijiem) ar sastopamību $\geq 1\%$, pamatojoties uz laboratorisko testu rādītāju maksimālo novirzi, neņemot vērā sākotnējos rādītājus.

4. tabula: 3.-4. pakāpes novirzes (atbilstoši *ACTG* kritērijiem) ar sastopamību $\geq 1\%$, pamatojoties uz laboratorisko testu rādītāju maksimālo novirzi, neņemot vērā sākotnējos rādītājus

Pētījumi MOTIVATE 1 un MOTIVATE 2 (apkopota analīze, līdz 48 nedēļām)

Laboratoriskie rādītāji	Limits	Maraviroks 300 mg divreiz dienā + OPTS N=421* (%)	Placebo + OPTS N=207* (%)
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			
Aspartāta aminotransferāze	>5,0x NAR	4,8	2,9
Alanīna aminotransferāze	>5,0x NAR	2,6	3,4
Kopējais bilirubīns	>5,0x NAR	5,5	5,3
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			
Amilāze	>2,0x NAR	5,7	5,8
Lipāze	>2,0x NAR	4,9	6,3
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
Absolūtais neitrofilo leikocītu skaits	<750/mm ³	4,3	1,9

NAR – normas augšējā robeža

OPTS – optimizēta terapijas shēma

* % aprēķināts, balstoties uz kopējo pacientu skaitu, kuriem izvērtēts katrs laboratoriskais rādītājs

MOTIVATE pētījumi tika pagarināti, pārsniedzot 96 nedēļas, un novērošanas fāze tika pagarināta līdz 5 gadiem, lai izvērtētu maraviroka ilgtermiņa drošumu. Ilgtermiņa drošuma/ atlasītie mērķa kritēriji (*Long Term Safety/Selected Endpoints*; LTS/SE) bija nāve, AIDS definējoši notikumi, aknu mazspēja, miokarda infarkts/sirds išēmija, ļaundabīgi audzēji, rabdomiolīze un citi nopietnu infekciju gadījumi, lietojot maraviroku. Šo izvēlēto mērķa kritēriju sastopamība maraviroka lietotājiem novērošanas fāzē atbilda iepriekš šajos pētījumos novērotajai sastopamībai.

Laboratorisko testu rādītāju 3.-4. pakāpes noviržu biežums (atbilstoši *ACTG* kritērijiem) iepriekš neārstētiem pacientiem bija līdzīgs gan maraviroka, gan efavirena terapijas grupās.

Pediatriskā populācija

Nevēlamo blakusparādību kopums pediatriskajiem pacientiem ir balstīts uz drošuma datiem no 48. nedēļas pētījumā A4001031, kurā 103 iepriekš pacienti ar HIV-1 infekciju vecumā no 2 līdz <18 gadiem saņēma maraviroku divas reizes dienā kopā ar optimizētu pamata terapijas shēmu (OPTS). Kopumā drošuma rādītāji pediatriskajiem pacientiem bija līdzīgi tiem, kādi novēroti klīniskajos pētījumos ar pieaugušajiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Augstākā deva, kas ordinēta klīniskajos pētījumos, ir 1 200 mg. Devu limitējošā nevēlamā blakusparādība bija ortostatiska hipotensija.

Plazmas koncentrācijai 6 reizes pārsniedzot normu suņiem un 12 reizes pārsniedzot normu pērtiķiem, novēroja QT intervāla pagarināšanos. Šāda plazmas koncentrācija sagaidāma cilvēkam, ordinējot maksimālo ieteicamo devu 300 mg divas reizes dienā. Tomēr III fāzes pētījumos, lietojot ieteicamās maraviroka devas, salīdzinot ar placebo + OPTS, nekonstatēja klīniski nozīmīgu QT intervāla pagarināšanos. QT intervāla pagarināšanos nekonstatēja arī specifiskā farmakokinētikas pētījumā, kas tika veikts, lai izvērtētu maraviroka QT intervāla pagarināšanas potenciālu.

Ārstēšana

Nav pieejams specifisks antidots maraviroka pārdozēšanas gadījumam. Pārdozēšanas terapija ietver vispārējus atbalsta pasākumus, tai skaitā pacienta noguldīšanu guļus stāvoklī, dzīvībai svarīgu pazīmju, asinsspiediena un EKG kontroli.

Ja nepieciešams, neabsorbētais aktīvais maraviroks jāizvada ar vemšanas vai kuņģa skalošanas palīdzību. Lai izvadītu neabsorbētu aktīvo vielu, var ordinēt aktivēto ogli. Tā kā maraviroks ar olbaltumvielām saistās mēreni, dialīze var būt noderīga zāļu izvadīšanai. Turpmākā ārstēšana jāveic saskaņā ar nacionālā toksikoloģijas centra norādījumiem, ja tie ir pieejami.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojami pretvīrusu līdzekļi, citi pretvīrusu līdzekļi, ATĶ kods: J05AX09

Darbības mehānisms

Maraviroks pieder terapeitiskai klasei, ko sauc par CCR5 antagonistiem. Maraviroks selektīvi saistās ar cilvēka hemokīnu receptoriem CCR5, pasargājot šūnu no CCR5-tropiskā HIV-1 iekļūšanas.

Pretvīrusu aktivitāte *in vitro*

Maravirokam nav pretvīrusu aktivitātes *in vitro* pret vīrusiem, kas par ieejas ko-receptoriem var izmantot CXCR4 (duāla tropisma vai CXCR—tropiski vīrusi, kas tālāk apzīmēti kā “CXCR4-lietotārvīrusi”). Seruma pielāgošana līdz EC90 vērtībai 43 primāriem HIV-1 klīniskiem izolātiem bija 0,57 (0,06-10,7) ng/ml bez nozīmīgām izmaiņām dažādu testēto apakštipu vidū. Maraviroka pretvīrusu aktivitāte pret HIV-2 nav izvērtēta. Sīkāku informāciju skatīt Eiropas zāļu aģentūras (EMA) tīmekļa vietnē izvietotā CELSENTRI Eiropas publiskā novērtējuma ziņojuma (EPAR) nodaļā par farmakoloģiju.

Lieto kopā ar citiem antiretrovīrusu līdzekļiem šūnu kultūrā, starp maraviroku un NRTI, NNRTI, PI vai HIV fūzijas inhibitoru enfuvirtīdu antagonismu nekonstatēja.

Vīrusa izvairīšanās

Vīruss var izvairīties no maraviroka ietekmes divējādi: sākot dominēt jau pirms terapijas esošam vīrusam, kas par ieejas ko-receptoriem var lietot CXCR4 (CXCR4-lietotājvīruss), vai selekcionējoties vīrusam, kas turpina lietot tikai ar zālēm saistījušos CCR5 (CCR5-tropiskais vīruss).

In vitro

Pēc divu CCR5-tropisku vīrusu sēriju (0 laboratoriski celmi, 2 klīniskie izolāti) pasāžas *in vitro* atlasīti HIV-1 varianti ar samazinātu jutību pret maraviroku. Pret maraviroku rezistentie vīrusi saglabāja CCR5-tropismu, CCR5-tropisku vīrusu konversiju par CXCR4-lietotājvīrusu nekonstatēja.

Fenotipiskā rezistence

Pret maraviroku rezistentu vīrusu atbildreakcijas-koncentrācijas līknes fenotipiski tika raksturotas ar līknēm, kas zāļu analīzēs, izmantojot maraviroka sērijveida atšķaidījumus, nerasniedza 100% inhibīciju (maksimālā procentuālā inhibīcija (MPI) < 100%). Tradicionālās IC₅₀/IC₉₀ izmaiņas nav piemērotas, lai izmērītu fenotipisko rezistenci, jo dažreiz, neraugoties uz būtiski samazinātu sensitivitāti, šie rādītāji palika nemainīgi.

Genotipiskā rezistence

Konstatēja, ka mutācijas akumulējas gp120 apvalka glikoproteīnos (vīrusu proteīns, kas saistās pie CCR5 ko-receptora). Šo mutāciju pozīcija dažādos izolātos nebija pastāvīga. Tādēļ šo mutāciju nozīme citu vīrusu jutībai pret maraviroku nav zināma.

Krustotā rezistence in vitro

HIV-1 klīniskie izolāti, kas bija rezistenti pret NRTI, NNRTI, PI un enfuvirtīdu, šūnu kultūrās visi bija jutīgi pret maraviroku. Pret maraviroku rezistenti vīrusi, kas parādījās *in vitro*, saglabāja jutību pret fūzijas inhibitoru enfuvirtīdu un PI sakvinavīru.

In vivo

Iepriekš ārstēti pieaugušie pacienti

Pivotālos pētījumos (MOTIVATE 1 un MOTIVATE 2) 7,6% pacientu 4-6 nedēļu laika periodā starp skrīningu un sākotnējiem rādītājiem novēroja tropisma izmaiņas no CCR5- tropisma uz CXCR4-tropismu vai duālu/jauktu tropismu.

Terapijas neveiksme ar CXCR4-lietotājvīrusu

CXCR4-lietotājvīruss tika atklāts aptuveni 60% pacientu ar neveiksmīgu maraviroka terapiju, bet 6% pacientu ar neveiksmīgu placebo + OPTS terapiju. Lai noskaidrotu terapijas laikā atklātā CXCR4-lietotājvīrusa iespējamo izcelsmi, tika veikta detalizēta klonālā analīze tiem 20 pacientiem (16 no maraviroku lietojošo grupas un 4 no grupas, kurā izmantoja placebo + OPTS), kuriem CXCR4-lietotājvīruss tika noteikts pie terapijas neveiksmes. Šī analīze noteica, ka visdrīzāk CXCR4-lietotājvīruss radies no sākotnēji neatklātā CXCR4-lietotājrezervuāra, nevis mutējoties sākotnēji noteiktajam CCR5-tropiskam vīrusam. Tropisma analīze pēc terapijas ar maraviroka neveiksmes ar CXCR4-lietotājvīrusu pacientiem ar CCR5 vīrusu terapijas sākumā parādīja, ka vīrusa populācija atgriezās pie CCR5-tropisma 33 no 36 pacientiem pēc vairāk nekā 35 dienu ilga apsekošanas perioda.

Pamatojoties uz pieejamiem datiem, terapijas neveiksmes ar CXCR4-lietotājvīrusu laikā rezistences veids pret citiem antiretrovīrusu līdzekļiem bija līdzīgs tam, kādu sākotnēji novēroja CCR5-tropiskā populācijā. Tādēļ, izvēloties terapijas shēmu, vajadzētu pieņemt, ka vīrusi, kas veido daļu no iepriekš nenoteiktās CXCR4-lietotājvīrusa populācijas (t.i., minimālā vīrusu populācijā) veido tādu pašu rezistences veidu kā CCR5-tropiskā populācija.

Terapijas neveiksme ar CCR5-tropisku vīrusu:

Fenotipiskā rezistence

Divdesmit diviem no 58 pacientiem ar CCR5-tropisku vīrusu neveiksmīgas terapijas ar maraviroku brīdī konstatēja vīrusu ar samazinātu jutību pret maraviroku. Atlikušajiem 36 pacientiem netika pierādīts vīruss ar samazinātu jutību, nosakot to ar pētnieciski viroloģiskām analīzēm pārstāvju grupā. Šajā grupā konstatēja marķierus, kas korelēja ar sliktu līdzestību (zems un mainīgs zāļu līmenis un bieži augsts kalkulētais atlieku jutības radītājs atbilstoši OPTS. Pacientiem ar terapijas neveiksmi tikai CCR5-tropiska vīrusa gadījumā maraviroks tomēr vēl var tikt uzskatīts par aktīvu, ja MPI vērtība ir $\geq 95\%$ (*PhenoSense Entry tests*). Vīrusu ar MPI $< 95\%$ atlieku aktivitāte *in vivo* nav noteikta.

Genotipiskā rezistence

Salīdzinoši mazai daļai pacientu, kuri saņēma maraviroku saturošu terapijas shēmu, tā bija neveiksmīga fenotipiskas rezistences dēļ (t.i., dēļ spējas izmantot ar zālēm saistījušos CCR5, ja MPI $< 95\%$). Līdz šim tipiskā(-ās) mutācija(-as) nav atklāta(-as). Pašlaik gp120 atklātās aminoskābju substitūcijas ir atkarīgas no konteksta, un to ietekme uz vīrusa jutību pret maraviroku nav paredzama.

Iepriekš ārstēti pediatrikie pacienti

48. nedēļas analīzē (N=103) 5 no 23 pētāmajām personām (22%) ar viroloģisku neveiksmi tika konstatēts vīruss bez CCR5 tropisma. Vēl vienai pētāmajai personai viroloģiskas neveiksmes apstākļos tika konstatēts vīruss ar CCR5 tropismu un samazinātu jutību pret maraviroku, lai gan šī parādība nebija saglabājusies līdz ārstēšanas beigām. Pētāmajām personām ar viroloģisku neveiksmi parasti bija zema līdzestība gan maraviroka terapijai, gan pamata antiretrovīrusu terapijas daļai, kas ietilpa viņu ārstēšanas shēmā. Kopumā šajā iepriekš ārstēto pediatriko pacientu populācijā novērotie rezistences pret maraviroku mehānismi bija līdzīgi tiem, kādus novēroja pieaugušo populācijā.

Klīniskie rezultāti

Pētījumi par iepriekš ārstētiem pieaugušiem pacientiem, kas inficēti ar CCR5-tropisku vīrusu

Maraviroka klīniskā iedarbība (kombinācijā ar citiem antiretrovīrusu līdzekļiem) uz plazmas HIV RNS līmeni un CD4+ šūnu skaitu pētīta divos pivotālos, randomizētos, dubultmaskētos, daudzcentru klīniskos pētījumos (MOTIVATE 1 un MOTIVATE 2, n=1076), kuros iekļauti pacienti, kuri inficēti ar CCR5-tropiskiem HIV-1 vīrusiem (noteikts ar *Monogram Trofile* testu).

Pētījumos tika iekļauti pacienti, kuri saņēmuši zāles no vismaz trīs antiretrovīrusu zāļu grupām [≥ 1 NRTI, \geq NNRTI, ≥ 2 PI un/vai enfuvirtīds] vai kam ir dokumentēta rezistence pret vismaz vienu pārstāvi no katras grupas. Pacienti tika randomizēti attiecībā 2:2:1 terapijai ar maraviroku 300 mg (ekvivalentās devās) vienreiz dienā, divreiz dienā vai placebo kombinācijā ar optimizētu pamata terapijas shēmu, kas sastāvēja no 3 - 6 antiretrovīrusu līdzekļiem (izņemot mazas devas ritonavīra). OPTS izvēlējās, balstoties uz pacienta iepriekšējās terapijas pieredzi, sākotnējiem genotipiskās un fenotipiskās vīrusu rezistences mērījumiem.

5. tabula: Pacientu vispārējais un demogrāfiskais raksturojums (apkopoti MOTIVATE 1 un MOTIVATE 2 pētījumi)

Demogrāfiskais un sākotnējais raksturojums	Maraviroks 300 mg divreiz dienā + OPTS N = 426	Placebo + OPTS N = 209
Vecums (gadi) (Diapazons, gadi)	46,3 21 - 73	45,7 29 - 72
Dzimums, vīrieši	89,7%	88,5%
Rase (baltā/melnā/cita)	85,2%/ 12%/ 2,8%	85,2% /12,4% /2,4%
Vidējais sākotnējais plazmas HIV-1 RNS līmenis (log ₁₀ kopijas/ml)	4,85	4,86
Vidējais sākotnējais CD4+ šūnu skaits (šūnas/mm ³) (Diapazons, šūnas/mm ³)	166,8 (2,0 - 820,0)	171,3 (1,0 - 675,0)
Pacienti ar vīrusu slodzi skrīninga izmeklējumos ≥100 000 kopijas/ml	179 (42,0%)	84 (40,2%)
Pacienti ar sākotnējo CD4+ šūnu skaitu ≤200 šūnas/mm ³	250 (58,7%)	118 (56,5%)
Pacientu skaits (%) ar attiecīgu punktu skaitu <i>GSS</i> skalā 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 Pamatojoties uz *GeneSeq* rezistences testu

Pivotālos klīniskos pētījumos tika iekļauts neliels citas izcelsmes, neskaitot baltās rases, pacientu daudzums, tādēļ ir pieejami ļoti ierobežoti dati par šīm pacientu populācijām.

Pacientiem ar neveiksmīgu terapiju un tropisma izmaiņām uz duālu/jauktu tropismu vai CXCR4, vidējais CD4+ šūnu skaita pieaugums, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, maraviroka 300 mg divreiz dienā + OPTS grupā bija lielāks (+56 šūnas/mm³) nekā pacientiem ar neveiksmīgu terapiju placebo + OPTS grupā (+13,8 šūnas/mm³), neatkarīgi no tropisma.

6. tabula: Efektivitātes rezultāti 48. nedēļā (apkopoti MOTIVATE 1 un MOTIVATE 2 pētījumi)

Rezultāti	Maraviroks 300 mg divreiz dienā + OPTS N=426	Placebo + OPTS N=209	Diference¹ (Ticamības intervāls²)
HIV-1 RNS Vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem (log kopijas/ml)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327, -0,783)
Procentuālā pacientu daļa ar HIV-1 RNS <400 kopijas/ml	56,1%	22,5%	Izredžu attiecība (OR): 4,76 (3,24, 7,00)
Procentuālā pacientu daļa ar HIV-1 RNS <50 kopijas/ml	45,5%	16,7%	Izredžu attiecība (OR): 4,49 (2,96, 6,83)
CD4 ⁺ šūnu skaits Vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem (šūnas/ μ l)	122,78	59,17	63,13 (44,28, 81,99) ²

¹p-vērtība <0,0001

²Visiem efektivitātes mērķa parametriem ticamības intervāls bija 95%, izņemot HIV-1 RNS izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, kad ticamības intervāls bija 97,5%.

Retrospektīvā MOTIVATE pētījumu analīzē, tropisma noteikšanai izmantojot jutīgāku metodi (*Trofile ES*), atbildes reakcija (< 50 kopijas/ml 48. nedēļā) pacientiem, kuriem sākotnēji konstatēja tikai vīrusus ar CCR5 tropismu, bija 48,2%, lietojot maraviroku + OPTS (n=328), un 16,3% , izmantojot placebo + OPTS (n=178).

Maravirokam pa 300 mg divreiz dienā + OPTS bija labāki rezultāti nekā placebo + OPTS grupā visās analizētajās pacientu apakšgrupās (skatīt 7. tabulu). Pacientiem ar ļoti mazu CD4+ skaitu (t.i., <50 šūnas/ μ l) terapiju uzsākot, bija mazāks labvēlīgais iznākums. Šai apakšgrupai bija augsts slikta iznākuma marķieru līmenis, tas ir, plaša rezistence un augsta sākotnējā vīrusu slodze. Tomēr tika demonstrēts ievērojams ārstēšanās ar maraviroku ieguvums, salīdzinot ar placebo + OPTS (skatīt 7. tabulu).

7. tabula: Pacientu proporcija (apakšgrupās), kas 48. nedēļā sasniedza <50 kopijas/ml (apkopotī pētījumi MOTIVATE 1 un MOTIVATE 2)

Apakšgrupas	HIV-1 RNS <50 kopijas/ml	
	Maraviroks 300 mg divreiz dienā + OPTS N=426	Placebo + OPTS N=209
HIV-1 RNS līmenis skrīninga laikā (kopijas/ml):		
<100 000	58,4%	26,0%
≥100 000	34,7%	9,5%
Sākotnējais CD4+ skaits (šūnas/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%
Aktīvu ARV līdzekļu skaits OPTS ¹ :		
0	32,7%	2,0%
1	44,5%	7,4%
2	58,2%	31,7%
≥3	62%	38,6%

¹Balstoties uz rezultātiem GSS punktu skalā.

Pētījumi par iepriekš ārstētiem pieaugušiem pacientiem, kuri inficēti ar ne-CCR5-tropisku vīrusu

Pētījums A4001029 bija pētniecisks un tajā tika iekļauti pacienti, kas inficēti ar duālu/jauktu vai CXCR4 tropisku HIV-1, ar līdzīgu plānojumu kā pētījumi MOTIVATE 1 un MOTIVATE 2. Šiem pacientiem maraviroka lietošana nebija saistīta ar nozīmīgu HIV-1 RNS daudzuma samazināšanos, salīdzinot ar placebo, un netika novērota nevēlama ietekme uz CD4+ šūnu skaitu.

Pētījumi par iepriekš neārstētiem pieaugušiem pacientiem, kuri inficēti ar CCR5-tropisku vīrusu

Dubultmaskētā, randomizētā pētījumā (MERIT) tika pārbaudīts maraviroks salīdzinājumā ar efavirenu, abi lietoti kombinācijā ar zidovudīnu/lamivudīnu (n=721, 1:1). Pēc 48 terapijas nedēļām netika atklāts maraviroka terapijas līdzvērtīgums efavirenam attiecībā uz mērķa kritēriju HIV-1 RNS <50 kopijas/ml (attieciņi 65,3 vs 69,3%, zemāks ticamības intervāls (*confidence bound*) -11,9%). Skaitliski vairāk pacientu pārtrauca terapiju ar maraviroku efektivitātes trūkuma dēļ (43 vs 15) un starp pacientiem, kam terapija nebija efektīva, maraviroka grupā vairāk bija NRTI rezistenci ieguvušie (galvenokārt pret lamivudīnu). Skaitliski mazāk maraviroka grupā bija to pacientu, kas terapiju pārtrauca nevēlamo blakusparādību dēļ (15 vs 49).

Pētījumi par pieaugušiem pacientiem ar vienlaicīgu B hepatīta un/vai C hepatīta vīrusa infekciju

Maraviroka un citu antiretrovīrusu līdzekļu kombinācijas lietošanas drošums attiecībā uz aknām pacientiem ar CCR5-tropisku HIV-1 infekciju, kuriem HIV RNS līmenis bija <50 kopijas/ml un vienlaikus bija C hepatīta un/vai B hepatīta vīrusa infekcija, tika vērtēts daudzcentru nejaušinātā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā. Maraviroka grupā nejaušināti tika iedalītas 70 pētāmās personas (A pakāpe pēc *Child-Pugh*, n=64; B pakāpe pēc *Child-Pugh*, n=6), bet placebo grupā – 67 pētāmās personas (A pakāpe pēc *Child-Pugh*, n=59; B pakāpe pēc *Child-Pugh*, n=8).

Primārais mērķis bija noskaidrot 3. un 4. pakāpes AIAT novirzes (>5x normas augšējā robeža (NAR), ja sākotnēji AIAT ≤ NAR, vai >3,5x sākotnējais līmenis, ja sākotnēji AIAT > NAR) sastopamības biežumu 48. nedēļā. Līdz 48. nedēļai primāro galauztādījumu sasniedza viena pētāmā persona katrā terapijas grupā (8. nedēļā placebo grupā un 36. nedēļā maraviroka grupā).

Pētījumi par iepriekš ārstētiem pediatriem pacientiem, kuri inficēti ar CCR5-tropisku vīrusu

Pētījums A4001031 ir nemaskēts daudzcentru pētījums, kurā piedalās pediatrie pacienti (vecumā no 2 līdz 18 gadiem), kuri inficēti ar CCR5-tropisku HIV-1, tropismu nosakot ar palielinātas jutības *Trofile* testu. Atlases laikā HIV-1 RNS kopiju skaitam pētāmajām personām vajadzēja pārsniegt 1000 kopiju mililitrā.

Visas pētāmās personas (n = 103) saņēma maraviroku divas reizes dienā un OPTS. Maraviroka devas noteica pēc ķermeņa virsmas laukuma, un devas pielāgoja atkarībā no tā, vai pētāmā persona saņēma spēcīgus CYP3A inhibitorus un/vai induktorus.

Pediatriekajiem pacientiem ar pozitīvu tropisma testa rezultātu aptuveni 40% atlases paraugu tika konstatēts duāls jaukts/CXCR4 tropisks vīruss (8/27, 30% 2–6 gadus vecu bērnu, 31/38, 38% 6-12 gadus vecu bērnu un 41/90, 46% 12–18 gadus vecu pusaudžu), kas akcentē tropisma noteikšanas nozīmīgumu arī pediatriekajā populācijā.

Populācija ietvēra 52% sieviešu dzimuma pētāmo personu un 69% pētāmo personu ar melnu ādas krāsu, un vidējais vecums bija 10 gadu (diapazons: no 2 līdz 17 gadiem). Pētījuma sākumā HIV-1 RNS kopiju vidējais daudzums plazmā bija 4,3 log₁₀ kopiju/ml (diapazons no 2,4 līdz 6,2 log₁₀ kopijām/ml), CD4+ šūnu vidējais skaits bija 551 šūna/mm³ (diapazons no 1 līdz 1654 šūnām/mm³), un CD4+ šūnu vidējais procentuālais daudzums bija 21% (diapazons no 0 līdz 42%).

Pēc 48. nedēļām veiktā analizē, trūkstošus datus, datus par terapijas maiņu vai ārstēšanas pārtraukšanu uzskatot par terapijas neveiksmi, konstatēja, ka 48% pētāmo personu, kuras bija saņēmušas maraviroku un OPTS, tika panākts stāvoklis, kad HIV-1 RNS kopiju skaits plazmā ir mazāks par 48 kopijām/ml, bet 65% pētāmo personu tika panākts stāvoklis, kad HIV-1 RNS kopiju skaits plazmā ir mazāks par 400 kopijām/ml. Vidējā CD4+ šūnu skaita (procentuālā daudzuma) pieaugums no pētījuma sākuma līdz 48. nedēļai bija 247 šūnas/mm³ (5%).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Maraviroka absorbcija ir mainīga ar vairākiem maksimumrādītājiem. Veseliem brīvprātīgajiem vidējā maksimālā maraviroka plazmas koncentrācija tika sasniegta 2 stundās (0,5 – 4 stundu robežās) pēc vienas iekšķīgi ieņemtās 300 mg devas komerciāli pieejamas tabletes veidā. Perorāli lietota maraviroka farmakokinētika pieļaujamo devu robežās nav proporcionāla devai. 100 mg devas absolūtā biopieejamība ir 23%, 300 mg devas sagaidāmā biopieejamība ir 33%. Maraviroks ir transporta proteīna P-glikoproteīna substrāts.

Pieaugušiem veseliem brīvprātīgajiem 300 mg tabletes lietošana vienlaikus ar treknām brokastīm samazināja maraviroka C_{max} un zemlīknes laukumu (AUC) par 33%, bet 75 mg šķīduma iekšķīgai lietošanai lietošana vienlaikus ar treknām brokastīm maraviroka AUC samazināja par 73%. Pētījumos ar tabletēm konstatēts, ka, lietojot lielākas devas, uztura ietekme bija mazāka.

Pētījumos ar pieaugušajiem (izmantojot tablešu zāļu formas) vai ar bērniem (izmantojot gan tabletes, gan šķīdumu iekšķīgai lietošanai), nebija uztura ierobežojumu. Rezulāti neliecināja ne par kādām vērā nemamām bažām attiecībā uz efektivitāti vai drošumu, kas būtu saistītas ar zāļu lietošanu pēc ēšanas vai tukšā dūšā. Tāpēc pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem vecumā no 2 gadiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 10 kg, ieteicamās devās maraviroka tabletes un šķīdumu iekšķīgai lietošanai var lietot gan ēšanas laikā, gan tukšā dūšā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Maraviroks saistās (apmēram 76%) ar cilvēka plazmas olbaltumvielām, tam ir mērena afinitāte pret albumīnu un alfa-1 skābo glikoproteīnu. Maraviroka izklijes tilpums ir apmēram 194 l.

Biotransformācija

Pētījumi ar cilvēkiem un *in vitro* pētījumi cilvēka aknu mikrosomās un izdalītos enzīmos parādīja, ka maraviroks galvenokārt metabolizējas ar citohroma P450 sistēmas starpniecību par metabolītiem, kas parasti ir neaktīvi pret HIV-1. Pētījumi *in vitro* liecina, ka CYP3A4 ir galvenais enzīms, kas ir atbildīgs par maraviroka metabolismu. Pētījumi *in vitro* liecina, ka polimorfiskiem enzīmiem CYP2C9, CYP2D6 un CYP2C19 nav lielas nozīmes maraviroka metabolismā.

Maraviroks ir galvenais cirkulējošais savienojums (apmēram 42% radioaktivitātes) pēc 300 mg perorālās reizes devas. Vissvarīgākais cirkulējošais metabolīts cilvēkam ir sekundārais amīns (apmēram 22% radioaktivitātes), kas veidojas N-dealkilēšanas rezultātā. Šim polārajam metabolītam nav būtiskas farmakoloģiskās aktivitātes. Pārējie metabolīti ir monoooksidācijas produkti, kas sastāda tikai nelielu plazmas radioaktivitātes daļu.

Eliminācija

Ar ¹⁴C-marķētu maraviroka 300 mg reizes devu veica masas līdzsvara/ekskrēcijas pētījumu. 168 stundu laikā apmēram 20% no radioloģiski iezīmētās vielas nonāca urīnā, 76% - fēcēs. Maraviroks bija galvenā sastāvdaļa, ko konstatēja urīnā (vidēji 8% devas) un fēcēs (vidēji 25% devas). Pārējais tika izvadīts metabolītu veidā. Ievadot intravenozi (30 mg), maraviroka pusperiods bija 13,2 stundas, 22% devas izdalījās neizmainītā veidā ar urīnu, kopējā klīrensa un nieru klīrensa rādītāji bija attiecīgi 44,0 l/h un 10,17 l/h.

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Maraviroka farmakokinētikas intensīvā novērtējumā klīniskā pētījuma A4001031 devu noteikšanas etapā piedalījās 50 iepriekš ārstēti pediatrie pacienti vecumā no 2 līdz 18 gadiem (ķermeņa masa no 10,0 līdz 57,6 kg) ar HIV-1 infekciju un pierādītu CCR5 tropismu. Farmakokinētikas intensīvas novērtēšanas dienās zāles lietoja ēdienreižu laikā, un zāļu lietošanu optimizēja, lai zāļu lietošanas laikā tiktu sasniegta par 100 ng/ml lielāka vidējā koncentrācija ($C_{vid.}$); pārējā laikā maraviroku lietoja ēdienreižu laikā vai neatkarīgi no tām. Maraviroka sākumdevu aprēķināja no pieaugušajiem paredzētajām devām, to atbilstoši samazinot un izmantojot ķermeņa virsmas laukuma (ĶVL) vērtību 1,73 m², ko salāgoja ar bērnu un pusaudžu ĶVL vērtībām (m²). Turklāt devu noteikšanā ņēma vērā to, vai pētāmās personas OPTS ietvaros saņēma spēcīgus CYP3A inhibitorus (38/50), spēcīgus CYP3A induktorus (2/50) vai citas vienlaikus lietotas zāles, kuras nebija spēcīgi CYP3A inhibitori vai spēcīgi CYP3A induktori (10/50). Atsevišķus farmakokinētiskos raksturlielumus novērtēja visām pētāmajām personām, arī vēl 47 pētāmajām personām, kuras saņēma spēcīgus CYP3A inhibitorus un kuras nepiedalījās devu noteikšanas etapā. Spēcīgu CYP3A inhibitoru un/vai induktoru ietekme uz maraviroka farmakokinētiskajiem raksturlielumiem pediatriekajiem pacientiem bija līdzīga tai, kādu novēroja pieaugušajiem.

Ērtākai devu nozīmēšanai un nolūkā samazināt ar devu nozīmēšanu saistītās kļūdas ĶVL vērtības (izsakot m²) nomaiņitas ar ķermeņa masas vērtībām (izsakot kg; skatīt 4.2. apakšpunktu). Iepriekš ārstētiem bērniem un pusaudžiem ar HIV-1 infekciju lietojot devas atkarībā no ķermeņa masas (ko izsaka kg), tiek panākta līdzīga maraviroka kopējā iedarbība kā iepriekš ārstētiem pieaugušajiem, kuri lieto ieteiktās devas kopā ar vienlaikus lietojamām zālēm. Maraviroka farmakokinētika bērniem vecumā līdz 2 gadiem nav noteikta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

I/IIa un III fāzes pētījumos tika veikta populācijas analīze (vecums 16 – 65 gadi). Vecuma ietekmi nekonstatēja (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pētījumā salīdzināja vienas maraviroka 300 mg devas farmakokinētiku pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CL_{kr} <30 ml/min, n=6) un terminālu nieru slimību ar veseliem brīvprātīgiem (n=6). Novēroja šādu maraviroka vidējo ģeometrisko zemlīknes laukumu (AUC_{inf}) (CV%): veseliem brīvprātīgiem (normāla nieru funkcija) 1348,4 ng·h/ml (61%); smagi nieru darbības traucējumi – 4367,7 ng·h/ml (52%); termināla nieru slimība (deva pēc dialīzes) – 2677,4 ng·h/ml (40%) un termināla nieru slimība (deva pirms dialīzes) – 2805,5 ng·h/ml (45%). C_{max} (CV%) rādītāji bija šādi: veseliem brīvprātīgiem (normāla nieru funkcija) 335,6 ng/ml (87%); smagi nieru darbības traucējumi – 801,2 ng/ml (56%); termināla nieru slimība (deva pēc dialīzes) – 576,7 ng/ml (51%) un termināla nieru slimība (deva pirms dialīzes) – 478,5 ng/ml (38%). Pacientiem ar terminālu nieru slimību dialīze minimāli ietekmēja iedarbību. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un terminālu nieru slimību maraviroka iedarbība bija līdzvērtīga iedarbībai, ko novēroja pēc vienreizējas 300 mg maraviroka devas veseliem brīvprātīgiem ar normālu nieru funkciju. Tāpēc pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kas lieto maraviroku bez spēcīga CYP3A4 inhibitora, deva nav jāpielāgo (skatīt 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Bez tam pētījumā salīdzināja atkārtotu maraviroka devu farmakokinētiku, lietojot 7 dienas vienlaikus ar sakvinavīru/ritonavīru 1000/100 mg divas reizes dienā (spēcīgs CYP3A4 inhibitors) pacientiem ar viegliem (CL_{kr} >50 un ≤80 ml/min, n=6) un vidēji smagiem (CL_{kr} ≥30 un ≤50 ml/min, n=6) nieru darbības traucējumiem un veseliem brīvprātīgiem (n=6). Pacienti saņēma maraviroku 150 mg ar dažādiem dozēšanas intervāliem (veseli brīvprātīgie ik pa 12 stundām, pacienti ar viegliem nieru darbības traucējumiem – ik pa 24 stundām, pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem – ik pa 48 stundām). Maraviroka vidējā koncentrācija (C_{vid}) 24 stundu laikā bija 445,1 ng/ml, 338,3 ng/ml un 223,7 ng/ml attiecīgi pacientiem ar normālu nieru funkciju, viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem maraviroka vidējā koncentrācija (C_{vid}) 24 – 48 stundu laikā bija zema – 32,8 ng/ml. Tāpēc dozēšanas intervāls, kas garāks par 24 stundām, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem var nenodrošināt adekvātu iedarbību 24 – 48 stundas pēc zāļu lietošanas.

Deva jāpielāgo pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ja CELSENTRI tiek lietots vienlaikus ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (skatīt 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Maraviroks primāri metabolizējas un tiek izvadīts caur aknām. Pētījumā salīdzināja vienas 300 mg maraviroka devas farmakokinētiku pacientiem ar viegliem (A klase atbilstoši *Child-Pugh* klasifikācijai, n=8), mēreniem (B klase atbilstoši *Child-Pugh* klasifikācijai, n=8) aknu darbības traucējumiem un veseliem cilvēkiem (n=8). Vidējie ģeometriskie rādītāji C_{max} un AUC_{last} pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem bija par attiecīgi 11% un 25% augstāki, pacientiem ar mēreniem aknu darbības traucējumiem – attiecīgi par 32% un 46% augstāki, salīdzinot ar cilvēkiem, kuriem bija normāla aknu funkcija. Mērenu aknu darbības traucējumu ietekme var būt nepietiekami izvērtēta sakarā ar limitētiem datiem par pacientiem ar samazinātu metabolo kapacitāti un augstāku nieru klīrensu. Tādēļ šos rezultātus vajadzētu interpretēt ar piesardzību. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem maraviroka farmakokinētika nav pētīta (skatīt 4.2 un 4.4. apakšpunktu).

Rase

Būtiskas atšķirības baltās rases, aziātu vai melnās rases pacientu vidū nekonstatēja. Farmakokinētiskie pētījumi citām rasēm nav veikti.

Dzimums

Būtiskas farmakokinētikas atšķirības nekonstatēja.

Farmakoģenētika

Maraviroka farmakokinētika ir atkarīga no CYP3A5 aktivitātes un ekspresijas līmeņa, ko var ietekmēt ģenētiskā mainība. Pacienti ar funkcionālu CYP3A5 (CYP3A5*1 alēle) pierādīta samazināta maraviroka kopējā iedarbība, salīdzinot ar pacientiem, kuriem CYP3A5 aktivitāte ir defektīva (piemēram, CYP3A5*3, CYP3A5*6 un CYP3A5*7). CYP3A5 alēļu sastopamība ir atkarīga no etniskās grupas: lielākā daļa (~90%) baltās rases pārstāvju ir CYP3A5 substrātu vājie metabolizētāji (t.i., indivīdi, kuriem nav nevienas funkcionālas CYP3A5 alēles), savukārt aptuveni 40% afroamerikāņu un 70% afrikāņu no Subsahāras Āfrikas ir intensīvie metabolizētāji (t.i., indivīdi ar divām funkcionālām CYP3A5 alēlēm).

I fāzes pētījumā, kurā piedalījās klīniski veseli brīvprātīgie, pēc maraviroka lietošanas pa 300 mg divas reizes dienā melnādainajiem dalībniekiem ar CYP3A5 genotipu, kas nodrošina intensīvu maraviroka metabolismu (divas CYP3A5*1 alēles; n=12), AUC bija par 37% un 26% mazāks nekā attiecīgi melnādainajiem (n=11) un baltādainajiem (n=12) dalībniekiem ar CYP3A5 genotipu, kas rada vāju maraviroka metabolismu (nav nevienas CYP3A5*1 alēles). Atšķirības starp maraviroka kopējo iedarbību CYP3A5 intensīvajiem un vājiem metabolizētājiem samazinājās, ja tas tika lietots kopā ar stipru CYP3A inhibitoru – maraviroku lietojot pa 150 mg vienreiz dienā kopā ar darunavīru/kobicistatu (800/150 mg), intensīvajiem CYP3A5 metabolizētājiem (n=12) maraviroka AUC bija par 17% mazāks nekā vājiem CYP3A5 metabolizētājiem (n=11).

Visiem I fāzes pētījuma dalībniekiem sasniegtā C_{vid} koncentrācija atbilda līmenim, kāds tika saistīts ar gandrīz maksimālu maraviroka virusoloģisko efektivitāti (75 ng/ml) III fāzes pētījumā par iepriekš neārstētiem pieaugušiem pacientiem (MERIT). Tādēļ, neraugoties uz atšķirīgu CYP3A5 genotipa izplatību dažādām rasēm, tā ietekmi uz maraviroka kopējo iedarbību nevar uzskatīt par klīniski nozīmīgu, un maraviroka deva nav jāpielāgo atkarībā no CYP3A5 genotipa, rases vai etniskās grupas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pilnīgu primāro farmakoloģisko aktivitāti (CCR5 receptoru afinitāti) konstatēja pērtiķiem (100% saistīšanās ar receptoriem), daļēju – pelēm, žurkām, trušiem un suņiem. Pelēm un cilvēkiem, kam ģenētisku iemeslu dēļ nebija CCR5 receptoru, nevēlamas sekas nekonstatēja.

Pētījumos *in vitro* un *in vivo* konstatēja, ka devās, kas pārsniedz terapeitiskās devas, maravirokam piemīt spēja pagarināt QTc intervālu bez pierādījumiem par aritmiju.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos žurkām konstatēja, ka toksicitātes primārais mērķa orgāns ir aknas (transamināžu līmeņa palielināšanās, žultsvadu hiperplāzija un nekroze).

Maraviroka kancerogēniskais potenciāls tika pētīts 6 mēnešu ilgā pētījumā ar transģenētiskām pelēm un 24 mēnešu ilgā pētījumā ar žurkām. Nav ziņots, ka maraviroka sistēmiskā iedarbība pelēm, kas 7-39 reizes pārsniedza iedarbību uz cilvēku, lietojot devu 300 mg divreiz dienā (balstoties uz nesaistītā $AUC_{0-24 \text{ stundas}}$ mērījumu), izraisītu statistiski ticamu jebkāda tipa audzēja biežuma palielināšanos. Žurkām maraviroka sistēmiskā iedarbība, kas 21 reizi pārsniedza gaidāmo iedarbību uz cilvēku, izraisīja vairogdziedzera adenomas, kas bija saistītas ar adaptīvām aknu izmaiņām. Tiek uzskatīts, ka šiem atklājumiem nav būtiskas nozīmes cilvēkiem. Pie tam, pētījumos ar žurkām ir ziņots par holangiokarcinomas (2 no 60 tēviņiem pie 900 mg/kg) un holangiomas (1 no 60 mātītēm pie 500 mg/kg) gadījumiem pie iedarbības, kas 15 reizes pārsniedza paredzamo iedarbību uz cilvēku.

Pētījumos *in vitro* un *in vivo*, arī baktēriju reversās mutācijas, hromosomu aberāciju testos cilvēka limfocītos un peļu kaulu smadzeņu šūnu kodoliņos, maravirokam nebija mutagēniskas vai genotoksiskas iedarbības.

Maraviroks neietekmēja pārošanos vai auglību žurku tēviņiem vai mātītēm, tas neietekmēja arī ārstētu žurku tēviņu spermā, lietojot līdz 1000 mg/kg. Iedarbība šādā devu līmenī 39 reizes pārsniedz brīvu klīnisko AUC pie devas 300 mg divreiz dienā.

Žurkām un trušiem veica embriju/augļa attīstības pētījumus devās, kas 39 un 34 reizes pārsniedza brīvu klīnisko *AUC* pie devas 300 mg divreiz dienā. Grūsnām trušu mātītēm novēroja ārējas anomālijas 7 embrijiem pie mātītei toksiskās devas un 1 embrijam pie vidējās devas 75 mg/kg.

Žurkām veica pre- un postnatālās attīstības pētījumus, kuros izmantotās devas 27 reizes pārsniedza brīvu klīnisko *AUC* pie devas 300 mg divreiz dienā. Konstatēja nedaudz paaugstinātu motorisko aktivitāti vīriešu dzimuma žurku mazuļiem, atšķirot no krūts un pieaugušo vecumā, kamēr sieviešu dzimuma žurku mazuļiem iedarbību nekonstatēja. Ordinējot mātītēm maraviroku, citi pēcnācēju attīstības parametri, ieskaitot fertilitāti un reproduktīvo funkciju, netika traucēti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Citronskābe (bezūdens)
Nātrija citrāta dihidrāts
Sukraloze
Nātrija benzoāts (E211)
Zemeņu aromatizētājs
Attīrīts ūdens

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

Pēc pirmreizējas atvēršanas: 60 dienu

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. 60 dienas pēc pirmreizējās atvēršanas jāizmet. Šķīduma iekššķīgai lietošanai izmešanas datums jāuzraksta tam paredzētajā vietā uz kastītes. Datums jāuzraksta, tiklīdz pudele ir atvērta pirmreizējai lietošanai.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu vāciņu. Pudelē ir 230 ml maraviroka 20 mg/ml šķīduma. Iepakojumā ietverts arī iespiežams termoplastisks elastomēra adapters pudelei un 10 ml aplikators zāļu iekššķīgai lietošanai, kas veidots no polipropilēna cilindra (ar ml iedaļām) un polietilēna virzuļa.

Aplikators zāļu iekššķīgai lietošanai paredzēts nozīmētās iekššķīgi lietojamā šķīduma devas precīzai nomērīšanai.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/418/013

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. gada 18. septembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2012. gada 20. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Tabletes

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Vācija

Šķīdums iekšķīgai lietošanai

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B 1930 Zaventem
Beļģija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte pudelei ar 25 mg maraviroka apvalkotajām tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CESENTRI 25 mg apvalkotās tabletes
maraviroc

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 25 mg maraviroka.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sojas lecitīnu: papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

120 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz: {MM-GGGG }

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/418/011

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr {numurs}

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

celsenti 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Pudeles etiķete – 25 mg apvalkotās tabletes

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CELSENTRI 25 mg apvalkotās tabletes
maraviroc

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 25 mg maraviroka.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sojas lecitīnu: **papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

120 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz: {MM-GGGG }

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀĻUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/418/011

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr {numurs}

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte pudelēm ar 75 mg maraviroka apvalkotajām tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CESENTRI 75 mg apvalkotās tabletes
maraviroc

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 75 mg maraviroka.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sojas lecitīnu: papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

120 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz {MM-GGGG }

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/418/012

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr {numurs}

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

celsentri 75 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Pudeles etiķete - 75 mg apvalkotās tabletes

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CELSENTRI 75 mg apvalkotās tabletes
maraviroc

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 75 mg maraviroka.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sojas lecitīnu: **papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

120 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz: {MM-GGGG }

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀĻUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/418/012

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr {numurs}

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte pudelēm ar 150 mg maraviroka apvalkotajām tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CESENTRI 150 mg apvalkotās tabletes
maraviroc

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 150- mg maraviroka.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sojas lecitīnu: papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

180 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz {MM-GGGG }

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/418/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr {numurs}

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

celsentri 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Pudeles etiķete – 150 mg apvalkotās tabletes

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CESENTRI 150 mg apvalkotās tabletes
maraviroc

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg maraviroka.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sojas lecitīnu: **sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

180 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz: {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀĻUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/418/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr {numurs}

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

celsentri 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte pudelei ar 300 mg maraviroka apvalkotajām tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CESENTRI 300 mg apvalkotās tabletes
maraviroc

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg maraviroka.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sojas lecitīnu: papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

180 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz: {MM-GGGG }

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/418/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr {numurs}

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

celsenti 300 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Pudeles etiķete – 300 mg apvalkotās tabletes

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CESENTRI 300 mg apvalkotās tabletes
maraviroc

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg maraviroka.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sojas lecitīnu: **sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

180 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz: {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀĻUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/418/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr {numurs}

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

celsentri 300 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte blisteriepakojumam ar maraviroka 150 mg apvalkotām tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CELSENTRI 150 mg apvalkotās tabletes
maraviroc

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg maraviroka.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sojas leciīnu: sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz: {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀĻUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr. {numurs}

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

celsentri 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte blisteriepakojumam ar maraviroka 300 mg apvalkotām tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CELSENTRI 300 mg apvalkotās tabletes
maraviroc

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg maraviroka.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sojas leciīnu: sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz: {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀĻUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr. {numurs}

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

celsentri 300 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā iesaiņojuma etiķete vairāku kastīšu iepakojumam ar 180 (2 iepakojumi pa 90) apvalkotām tabletēm, kas ietīts caurspīdīgā folijā, ar *blue box* – 150 mg apvalkotās tabletes

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CESENTRI 150 mg apvalkotās tabletes
maraviroc

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg maraviroka.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sojas lecitīnu: sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums: 180 (2 iepakojumi pa 90) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz: {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/418/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr. {numurs}

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

celsentri 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā iesaiņojuma etiķete vairāku kastīšu iepakojumam ar 180 (2 iepakojumi pa 90) apvalkotām tabletēm, kas ietīts caurspīdīgā folijā, ar *blue box* – 300 mg apvalkotās tabletes

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CESENTRI 300 mg apvalkotās tabletes
maraviroc

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg maraviroka.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sojas lecitīnu: sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums: 180 (2 iepakojumi pa 90) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz: {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/418/010

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr. {numurs}

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

celsentri 300 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

2 kastītes blisteriepakojumam ar maraviroka 150 mg apvalkotām tabletēm – bez *blue box*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CELSENTRI 150 mg apvalkotās tabletes
maraviroc

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg maraviroka.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sojas leciīnu: sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

90 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, aizliegts pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz: {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/418/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr. {numurs}

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

celsentri 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

2 kastītes blisteriepakojumam ar maraviroka 300 mg apvalkotām tabletēm – bez *blue box*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CELSENTRI 300 mg apvalkotās tabletes
maraviroc

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg maraviroka.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sojas leciīnu: sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

90 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, aizliegts pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz: {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀĻUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/418/010

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr. {numurs}

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

celsentri 300 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisteris ar 10 tabletēm - maraviroka 150 mg apvalkotās tabletes

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CESENTRI 150 mg apvalkotās tabletes
maraviroc

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

ViiV Healthcare (logo)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {MM/GGGG}

4. SĒRIJAS NUMURS

LOT {numurs}

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisteris ar 10 tabletēm - maraviroka 300 mg apvalkotās tabletes

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CESENTRI 300 mg apvalkotās tabletes
maraviroc

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

ViiV Healthcare (logo)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {MM/GGGG}

4. SĒRIJAS NUMURS

LOT {numurs}

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte pudelei ar 20 mg/ml maraviroka šķīdumu iekšķīgai lietošanai

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CESENTRI 20 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai
maraviroc

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens ml šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 20 mg maraviroka.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur nātrija benzoātu (E211): sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pudeles saturs:

230 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai

Iepakojumā ietilpst zāļu iekšķīgai lietošanai paredzēts aplikators un pudeles adapters.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz {MM-GGGG }

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
60 dienas pēc pirmreizējas atvēršanas jāizmet
Jāizmet:

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/418/013

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr {numurs}

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

celsentri 20 mg/ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Pudeles etiķete – maraviroka 20 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CELSENTRI 20 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai
maraviroc

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens ml šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 20 mg maraviroka.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur nātrija benzoātu (E211): **sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pudeles saturs:
230 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz: {MM-GGGG }

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
60 dienas pēc pirmreizējas atvēršanas jāizmet
Jāizmet:

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/418/013

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr {numurs}

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

CESENTRI 25 mg apvalkotās tabletes
CESENTRI 75 mg apvalkotās tabletes
CESENTRI 150 mg apvalkotās tabletes
CESENTRI 300 mg apvalkotās tabletes
maraviroc

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir CESENTRI un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms CESENTRI lietošanas
3. Kā lietot CESENTRI
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt CESENTRI
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir CESENTRI un kādam nolūkam to lieto

CESENTRI satur zāles, ko sauc par maraviroku. Maraviroks pieder pie zāļu grupas, ko sauc par *CCR5 antagonistiem*. CESENTRI darbojas, bloķējot par CCR5 dēvētu receptoru, ko HIV izmanto, lai iekļūtu asins šūnās un tās inficētu.

CESENTRI lieto 1. tipa cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV-1) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 10 kg.

CESENTRI jālieto kombinācijā ar citām zālēm, kuras arī lieto HIV infekcijas ārstēšanai. Visas šīs zāles dēvē par *anti-HIV zālēm* jeb *pretretrovīrusu līdzekļiem*.

CESENTRI, lietojot kombinētajā terapijā, mazina vīrusu daudzumu organismā un neļauj tam atkal palielināties. Tas palīdz Jūsu organismam palielināt CD4 šūnu skaitu asinīs. CD4 šūnas ir balto asins šūnu paveids, kam ir liela nozīme, palīdzot Jūsu organismam cīnīties ar infekciju.

2. Kas Jums jāzina pirms CESENTRI lietošanas

Nelietojiet CESENTRI

• ja Jums (vai Jūsu bērnam, ja viņš ir pacients) ir **alerģija** pret maraviroku, zemesriekstiem, soju vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

➔ **Konsultējieties ar ārstu**, ja domājat, ka tas attiecas uz Jums vai Jūsu bērnu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms CELSENTRI lietošanas vai došanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Jūsu ārstam ir jāpaņem Jūsu asins paraugi, lai noteiktu, vai CELSENTRI ir Jums (vai Jūsu bērnam, ja viņš ir pacients) piemērotas zāles.

Dažiem cilvēkiem, kuri lietojuši CELSENTRI, radušās būtiskas alerģiskas reakcijas vai ādas reakcijas (*skatīt arī "Būtiskas blakusparādības" 4. punktā*).

Pirms zāļu lietošanas Jums jāpārliecinās, ka Jūsu ārsts ir informēts, ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir vai agrāk ir bijis kaut kas no tālāk minētā:

- **aknu** darbības traucējumi, ieskaitot hronisku B vai C **hepatītu**. CELSENTRI lietots tikai ierobežotam skaitam cilvēku ar aknu darbības traucējumiem. Varētu būt nepieciešama Jūsu aknu darbības rūpīga uzraudzība (*skatīt arī "Aknu darbības traucējumi" 4. punktā*);
 - **pazemināts asinsspiediens** kopā ar reiboni, strauji pieceļoties kājās vai apsēžoties, vai Jūs lietojat zāles, kas pazemina asinsspiedienu. To izraisa pēkšņa asinsspiediena pazemināšanās. Ja tā atgadās, Jums (vai Jūsu bērnam) jāapguļas un jāpaliek guļot, līdz Jūs (vai Jūsu bērns) jūtaties labāk. Piecelieties pēc iespējas lēnāk.
 - **tuberkuloze (TB)** vai nopietna **sēnīšu infekcija**. CELSENTRI var paaugstināt infekciju attīstības risku;
 - problēmas ar **nierēm**. **Īpaši svarīgi** tas ir tad, ja Jūs lietojat arī dažas citas zāles (*skatīt "Citas zāles un CELSENTRI" tālāk 2. punktā*);
 - problēmas ar **sirdi** vai **asinsrites sistēmu**. CELSENTRI lietots tikai ierobežotam skaitam cilvēku, kuriem ir būtiskas problēmas ar sirdi vai asinsrites sistēmu.
- ➔ Pirms sākat lietot šīs zāles, **informējiet ārstu**, ja uzskatāt, ka kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai Jūsu bērnu).

Stāvokļi, kuriem jāpievērš uzmanība

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto zāles HIV infekcijas ārstēšanai, var rasties citi traucējumi, kas var būt būtiski. Pie tādiem traucējumiem pieskaitāmi:

- infekciju un iekaisuma simptomi;
- sāpes locītavās, stīvums un ar kauliem saistītas problēmas.

Jums jāzina, kādām svarīgām pazīmēm un simptomiem ir jāpievērš uzmanība CELSENTRI lietošanas laikā.

- ➔ **Izlasiet informāciju "HIV ārstēšanai paredzētas kombinētās terapijas citas iespējamās blakusparādības" šīs lietošanas instrukcijas 4. punktā.**

Sargājiet citus cilvēkus

HIV infekcija izplatās dzimumsakaru laikā ar kādu cilvēku, kuram ir šī infekcija, vai pārnesot inficētas asinis (piemēram, lietojot kopīgas injekciju adatas). Lai gan efektīvas ārstēšanas rezultātā risks mazinās, tomēr Jūs (vai Jūsu bērns) varat turpināt izplatīt HIV arī šo zāļu lietošanas laikā.

- ➔ Konsultējieties ar ārstu par to, kā izvairīties no citu cilvēku inficēšanas.

Gados vecāki cilvēki

CELSENTRI lietots tikai nelielam skaitam cilvēku, kas vecāki par 65 gadiem. Ja esat šajā vecuma grupā, apspriediet ar ārstu, vai drīkstat lietot CELSENTRI.

Bērni

CELSENTRI lietošana bērniem vecumā līdz 2 gadiem vai bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 10 kg, nav pārbaudīta. Tādēļ CELSENTRI neiesaka bērniem vecumā līdz 2 gadiem vai bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 10 kg.

Citas zāles un CELSENTRI

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūs (vai Jūsu bērns) lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz ārstniecības augu līdzekļiem un citām zālēm, ko var iegādāties bez receptes.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja CELSENTRI lietošanas laikā Jūs (vai Jūsu bērns) sākat lietot kādas jaunas zāles.

Iespējams, ka zāles, kuru sastāvā ir **divšķautņu asinszāle** (*Hypericum perforatum*), neļauj CELSENTRI darboties, kā paredzēts. **CELSENTRI lietošanas laikā Jums nevajadzētu lietot tādas zāles.**

Dažas zāles, lietojot vienlaikus ar CELSENTRI, var mainīt CELSENTRI līmeni Jūsu organismā. Tās var būt:

- citas zāles **HIV** vai **C hepatīta** infekcijas ārstēšanai (piemēram, atazanavīrs, kobicistats, darunavīrs, efavirens, etravirīns, fosamprenavīrs, indinavīrs, lopinavīrs, nelfinavīrs, ritonavīrs, sakvinavīrs, boceprevīrs, telaprevīrs);
- **antibiotikas** (klaritromicīns, telitromicīns, rifampicīns, rifabutīns);
- **pretsēnīšu** zāles (ketokonazols, itrakonazols, flukonazols);
- **pretkrampju** zāles (karbamazepīns, fenitoīns, fenobarbitāls).

➔ **Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat (vai Jūsu bērns lieto) kādas no šīm zālēm.** Tas ļaus Jūsu ārstam parakstīt visatbilstošāko CELSENTRI devu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, Jums iestājas grūtniecība, vai plānojat grūtniecību:

➔ **Konsultējieties ar ārstu** par CELSENTRI lietošanas risku un ieguvumu.

HIV pozitīvas sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo HIV infekcija ar mātes piena starpniecību var nonākt bērna organismā.

Nav zināms, vai CELSENTRI sastāvdaļas arī var nonākt mātes pienā. Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat to darīt,

➔ nekavējoties **konsultējieties ar ārstu.**

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

CELSENTRI var izraisīt reiboni.

➔ **Nevadiet transportlīdzekļus, nebrauciet ar velosipēdu un nelietojiet iekārtas un mehānismus, ja vien neesat drošs, ka Jūs neskar šī blakusparādība.**

CELSENTRI satur sojas lecitīnu un nātriju.

Ja Jums ir alerģija pret zemesriekstiem vai soju, nelietojiet šīs zāles.

CELSENTRI satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija vienā tabletē, t.i., tās praktiski nesatur nātriju.

3. Kā lietot CELSENTRI

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ārsts Jums ieteiks, vai labāk lietot CELSENTRI šķīdumu iekšķīgai lietošanai, ja Jūs nevarat (vai Jūsu bērns nevar) norīt tabletes.

Cik daudz zāļu lietot

Pieaugušie

CELSENTRI ieteicamā deva ir 150 mg, 300 mg vai 600 mg divas reizes dienā atkarībā no citām zālēm, kuras Jūs lietojat vienlaikus. Vienmēr lietojiet to devu, ko Jums ieteicis ārsts.

Cilvēki ar nieru darbības traucējumiem

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, ārsts var mainīt Jūsu zāļu devu.

➔ **Konsultējieties ar ārstu**, ja tas attiecas uz Jums.

Pusaudži un bērni vecumā no 2 gadiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 10 kg

Lēmumu par atbilstošo CELSENTRI devu pieņems ārsts, ņemot vērā ķermeņa masu un citas vienlaikus lietotās zāles.

CELSENTRI var lietot ēšanas laikā vai tukšā dūšā. CELSENTRI vienmēr jālieto tikai iekšķīgi.

CELSENTRI jālieto kombinācijā ar citām zālēm HIV ārstēšanai. Lai uzzinātu, kā lietot citas zāles, izlasiet šo zāļu lietošanas instrukcijas.

Ja esat lietojis vai saņēmis CELSENTRI vairāk, nekā noteikts

Ja netīšām ieņēmt vai saņēmt lielāku CELSENTRI devu:

➔ **Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu.**

Ja esat aizmirsis lietot vai iedot CELSENTRI

Ja aizmirsāt (vai Jūsu bērns aizmirs) ieņemt CELSENTRI, ieņemiet vai iedodiet aizmirsto devu, tiklīdz atceraties, un nākamo devu lietojiet tam paredzētā laikā.

Ja par aizmirsto devu atceraties tad, kad gandrīz pienācis laiks ieņemt vai dot nākamo devu, izlaistā deva nav jālieto. Pagaidiet un ieņemiet nākamo devu tam paredzētajā laikā.

Nelietojiet un nedodiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jūs pārtraucat (vai Jūsu bērns pārtrauc) lietot CELSENTRI

Turpiniet lietot CELSENTRI, līdz ārsts liek pārtraukt šo zāļu lietošanu.

Ir svarīgi lietot zāles katru dienu tam paredzētajā laikā, jo tas nodrošina, ka HIV infekcija Jūsu organismā nepastiprināsies. Tāpēc, ja vien Jūsu ārsts nav Jums (vai Jūsu bērnam) norādījis terapiju pārtraukt, ir svarīgi turpināt lietot CELSENTRI pareizi, kā aprakstīts iepriekš.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ja attiecībā uz savu vai sava bērna veselību ievērojiet ko neparastu, pastāstiet par to savam ārstam.

Būtiskas blakusparādības — nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības

Būtiskas alerģiskas vai ādas reakcijas

Dažiem cilvēkiem, kuri lietojuši CELSENTRI, radušās smagas un dzīvībai bīstamas ādas reakcijas un alerģiskas reakcijas. Tās ir retas un var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem, kuri lieto CELSENTRI.

Ja CELSENTRI lietošanas laikā Jums rodas jebkurš no šādiem simptomiem:

- sejas, lūpu vai mēles pietūkums;
- apgrūtināta elpošana;
- izplatīti ādas izsitumi;
- drudzis (augsta temperatūra);
- pūšļi un ādas lobīšanās, īpaši ap muti, degunu, acīm un dzimumorgāniem.

➔ **Nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības, ja Jums rodas šādi simptomi. Pārtrauciet lietot CELSENTRI.**

Aknu darbības traucējumi

Tie ir reti un var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem, kas lieto CELSENTRI.

Pazīmes ir šādas:

- apetītes zudums,
- slikta dūša vai vemšana,
- ādas vai acu dzelte,
- ādas izsitumi vai nieze,
- ļoti stiprs nogurums,
- sāpes vai jutīgums vēdera apvidū,
- tumšs urīns,
- miegainība un apjukums,
- drudzis (augsta temperatūra).

Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, ja Jums parādās šādi simptomi. Pārtrauciet lietot CELSENTRI.

Citas blakusparādības

Biežas blakusparādības

Tās var rasties **1 līdz 10 cilvēkiem no 100**:

- caureja, slikta dūša, sāpes vēderā, vēdera uzpūšanās (*meteorisms*);
- ēstgribas zudums;
- galvassāpes, miega traucējumi, depresija;
- izsitumi (*skatīt arī "Būtiskas alerģiskas vai ādas reakcijas" iepriekš 4. punktā*);
- nespēks vai enerģijas trūkums, anēmija (konstatējama, veicot asinsanalīzes);
- aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās (var noteikt asinsanalīzēs), un tā var liecināt par aknu darbības traucējumiem (*skatīt arī "Aknu darbības traucējumi" iepriekš 4. punktā*).

Retākas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 100 cilvēkiem**:

- plaušu infekcija,
- sēnīšu infekcija barības vadā,
- krampji,
- reibonis, ģībonis vai pēkšņa vājuma sajūta piecelšanās brīdī,
- nieru mazspēja, olbaltums urīnā,
- vielas, ko sauc par KFK, daudzuma paaugstināšanās (konstatē, veicot asinsanalīzes), kas var liecināt par muskuļu iekaisumu vai bojājumu.

Retas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 1000 cilvēkiem**:

- sāpes krūtīs (ko izraisa samazināta asins piegāde sirdij),
- samazināts muskuļu izmērs,
- dažu veidu ļaundabīgi audzēji, piemēram, barības vada vēzis un žultsvadu vēzis,
- asins šūnu skaita samazināšanās (konstatē, veicot asinsanalīzes).

Citas HIV kombinētās terapijas iespējamās blakusparādības

Cilvēkiem, kuri lieto kombinēto terapiju HIV infekcijas ārstēšanai, var rasties citas blakusparādības.

Infekcijas un iekaisuma simptomi

Cilvēkiem ar progresējošu HIV infekciju (AIDS) ir vāja imūnsistēma, un viņiem ir lielāka būtisku infekciju (*oportūnistisku infekciju*) rašanās iespējamība. Kad viņi sāk ārstēšanos, imūnsistēma kļūst spēcīgāka un organisms sāk cīnīties pret infekcijām.

Var rasties infekcijas un iekaisuma simptomi, ko var izraisīt:

- vai nu senu, slēptu infekciju atkārtota uzliesmošana, organismam pret tām cīnoties,
- vai imūnsistēmas vēršanās pret veselajiem ķermeņa audiem (*autoimūni traucējumi*).

Autoimūnu traucējumu simptomi var rasties vairākus mēnešus pēc tam, kad sāka zāļu lietošana HIV infekcijas ārstēšanai. Simptomi var būt, piemēram:

- muskuļu vājums;
- nespēks, kas sāk izpausties plaukstās un pēdās un virzās uz ķermeņa vidusdaļu;
- sirdsklauves vai trīce;
- hiperaktivitāte (pārmērīgs nemiers un kustīgums).

Ja Jums rodas jebkādi infekcijas simptomi vai ja pamanāt jebkuru no iepriekš minētajiem simptomiem:

➔ **Nekavējoties informējiet ārstu.** Nelietojiet citas zāles infekcijas ārstēšanai bez ārsta ziņas.

Locītavu sāpes, stīvums un ar kauliem saistītas problēmas

Dažiem cilvēkiem, kas lieto kombinētu terapiju HIV ārstēšanai, rodas stāvoklis, ko dēvē par *osteonekrozi*. Tā gadījumā atmirst kaulaudu daļas nepietiekamas kaula asinsapgādes dēļ.

Šī traucējuma biežums nav zināms. Lielāka tā rašanās iespējamība ir šādos gadījumos:

- ja Jūs esat lietojis kombinēto terapiju ilgstoši;
- ja Jūs vienlaikus lietojat kortikosteroīdu grupas pretiekaisuma līdzekļus;
- ja Jūs lietojat alkoholu;
- ja Jums ir ļoti novājināta imūnsistēma;
- ja Jums ir liekais svars.

Pazīmes, kurām jāpievērš uzmanība, ir šādas:

- stīvums locītavās;
- smeldze un sāpes (īpaši gūžās, ceļgalos vai plecos);
- apgrūtinātas kustības.

Ja pamanāt jebkuru no šiem simptomiem:

➔ **Informējiet ārstu.**

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī

tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt CELSENTRI

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, blistera vai pudeles marķējuma. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko CELSENTRI satur

- Aktīvā viela ir maraviroks. Katra apvalkotā tablete satur 25 mg, 75 mg, 150 mg vai 300 mg maraviroka.
- Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze, bezūdens kalcija hidrogēnfosfāts, nātrija cietes glikolāts, magnija stearāts

Apvalks: poli (vinilspirts), titāna dioksīds (E171), makrogols 3350, talks, sojas lecīfīns, indigokarmīna alumīnija laka (E132).

CELSENTRI ārējais izskats un iepakojums

CELSENTRI apvalkotās tabletes ir zilas ar gravējumu "MVC 25", "MVC 75", "MVC 150" vai "MVC 300".

CELSENTRI 25 mg un 75 mg apvalkotās tabletes pieejamas pudelēs pa 120 tabletēm.

CELSENTRI 150 mg un 300 mg apvalkotās tabletes pieejamas pudelēs pa 180 tabletēm vai blisteros pa 30, 60, 90 apvalkotām tabletēm un vairāku kastīšu iepakojumā ar 180 (2 iepakojumi pa 90) apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

CESENTRI 20 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai *maraviroc*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir CESENTRI un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms CESENTRI lietošanas
3. Kā lietot CESENTRI
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt CESENTRI
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir CESENTRI un kādam nolūkam to lieto

CESENTRI satur zāles, ko sauc par maraviroku. Maraviroks pieder pie zāļu grupas, ko sauc par CCR5 antagonistiem. CESENTRI darbojas, bloķējot par CCR5 dēvētu receptoru, ko HIV izmanto, lai iekļūtu asins sūnās un tās inficētu.

CESENTRI lieto 1. tipa cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV-1) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 10 kg.

CESENTRI jālieto kombinācijā ar citām zālēm, kuras arī lieto HIV infekcijas ārstēšanai. Visas šīs zāles dēvē par *anti-HIV zālēm jeb pretretrovīrusu līdzekļiem*.

CESENTRI, lietojot kombinētajā terapijā, mazina vīrusu daudzumu organismā un neļauj tam atkal palielināties. Tas palīdz Jūsu organismam palielināt CD4 šūnu skaitu asinīs. CD4 šūnas ir balto asins šūnu paveids, kam ir liela nozīme, palīdzot Jūsu organismam cīnīties ar infekciju.

2. Kas Jums jāzina pirms CESENTRI lietošanas

Nelietojiet CESENTRI

- ja Jums (vai Jūsu bērnam, ja viņš ir pacients) ir **alerģija** pret maraviroku vai kādu citu (6. punktā minēto) CESENTRI sastāvdaļu.

➔ **Konsultējieties ar ārstu**, ja domājat, ka tas attiecas uz Jums vai Jūsu bērnu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms CESENTRI lietošanas vai došanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Jūsu ārstam ir jāpaņem Jūsu asins paraugi, lai noteiktu, vai CESENTRI ir Jums (vai Jūsu bērnam, ja viņš ir pacients) piemērotas zāles.

Dažiem cilvēkiem, kuri lietojuši CELSENTRI, radušās būtiskas alerģiskas reakcijas vai ādas reakcijas (*skatīt arī "Būtiskas blakusparādības" 4. punktā*).

Pirms šo zāļu lietošanas Jums jāpārliecinās, ka Jūsu ārsts ir informēts, ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir vai agrāk ir bijis kaut kas no tālāk minētā:

- **aknu** darbības traucējumi, ieskaitot hronisku B vai C **hepatītu**. CELSENTRI lietots tikai ierobežotam skaitam pacientu ar aknu darbības traucējumiem. Varētu būt nepieciešama Jūsu aknu darbības rūpīga uzraudzība (*skatīt arī "Aknu darbības traucējumi" 4. punktā*);
- **pazemināts asinsspiediens** kopā ar reiboni, strauji pieceļoties kājās vai apsēžoties, vai Jūs lietojat zāles, kas pazemina asinsspiedienu. To izraisa pēkšņa asinsspiediena pazemināšanās. Ja tā atgadās, Jums (vai Jūsu bērnam) jāapguļas un jāpaliek guļot, līdz Jūs (vai Jūsu bērns) jūtaties labāk. Piecelieties pēc iespējas lēnāk.
- **tuberkuloze (TB)** vai nopietna **sēnīšu infekcija**. CELSENTRI var paaugstināt infekciju attīstības risku;
- problēmas ar **nierēm**. Īpaši svarīgi tas ir tad, ja Jūs lietojat arī dažas citas zāles (*skatīt "Citas zāles un CELSENTRI" tālāk 2. punktā*);
- problēmas ar **sirdi vai asinsrites sistēmu**. CELSENTRI lietots tikai ierobežotam skaitam cilvēku, kuriem ir būtiskas problēmas ar sirdi vai asinsrites sistēmu.

➔ Pirms sākat lietot šīs zāles, **informējiet ārstu**, ja uzskatāt, ka kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai Jūsu bērnu).

Stāvokļi, kuriem jāpievērš uzmanība

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto zāles HIV infekcijas ārstēšanai, var rasties citi traucējumi, kas var būt būtiski. Pie tādiem traucējumiem pieskaitāmi:

- infekciju un iekaisuma simptomi;
- sāpes locītavās, stīvums un ar kauliem saistītas problēmas.

Jums jāzina, kādām svarīgām pazīmēm un simptomiem ir jāpievērš uzmanība CELSENTRI lietošanas laikā.

➔ **Izlasiet informāciju "HIV ārstēšanai paredzētas kombinētās terapijas citas iespējamās blakusparādības" šīs lietošanas instrukcijas 4. punktā.**

Sargājiet citus cilvēkus

HIV infekcija izplatās dzimumsakaru laikā ar kādu cilvēku, kuram ir šī infekcija, vai pārnesot inficētas asinis (piemēram, lietojot kopīgas injekciju adatas). Lai gan efektīvas ārstēšanas rezultātā risks mazinās, tomēr Jūs (vai Jūsu bērns) varat turpināt izplatīt HIV arī šo zāļu lietošanas laikā.

➔ Konsultējieties ar ārstu par to, kā izvairīties no citu cilvēku inficēšanas.

Gados vecāki cilvēki

CELSENTRI lietots tikai nelielam skaitam cilvēku, kas vecāki par 65 gadiem. Ja esat šajā vecuma grupā, apspriediet ar ārstu, vai drīkstat lietot CELSENTRI.

Bērni

CELSENTRI lietošana bērniem vecumā līdz 2 gadiem vai bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 10 kg, nav pārbaudīta. Tādēļ CELSENTRI neiesaka lietot bērniem vecumā līdz 2 gadiem vai bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 10 kg.

Citas zāles un CELSENTRI

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūs (vai Jūsu bērns) lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz ārstniecības augu līdzekļiem un citām zālēm, ko var iegādāties bez receptes.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja CELSENTRI lietošanas laikā Jūs (vai Jūsu bērns) sākat lietot kādas jaunas zāles.

Iespējams, ka zāles, kuru sastāvā ir **divšķautņu asinszāle** (*Hypericum perforatum*), neļauj CELSENTRI darboties, kā paredzēts. **CELSENTRI lietošanas laikā Jums nevajadzētu lietot tādas zāles.**

Dažas zāles, lietojot vienlaikus ar CELSENTRI, var mainīt CELSENTRI līmeni Jūsu organismā. Tās var būt:

- citas zāles **HIV** vai **C hepatīta** infekcijas ārstēšanai (piemēram, atazanavīrs, kobicistats, darunavīrs, efavirenzs, etravirīns, fosamprenavīrs, indinavīrs, lopinavīrs, nelfinavīrs, ritonavīrs, sakvinavīrs, boceprevīrs, telaprevīrs);
 - **antibiotikas** (klaritromicīns, telitromicīns, rifampicīns, rifabutīns);
 - **pretsēnīšu zāles** (ketokonazols, itraconazols, flukonazols);
 - **pretkrampju zāles** (karbamazepīns, fenitoīns, fenobarbitāls).
- ➔ **Pastāstiet ārstam**, ja Jūs lietojat (vai Jūsu bērns lieto) kādas no šīm zālēm. Tas ļaus Jūsu ārstam parakstīt visatbilstošāko CELSENTRI devu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, Jums iestājas grūtniecība, vai plānojat grūtniecību:

- ➔ **Konsultējieties** ar ārstu par CELSENTRI lietošanas risku un ieguvumu.

HIV pozitīvas sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo HIV infekcija ar mātes piena starpniecību var nonākt bērna organismā.

Nav zināms, vai CELSENTRI sastāvdaļas arī var nonākt mātes pienā. Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat to darīt,

- ➔ nekavējoties **konsultējieties ar ārstu.**

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

CELSENTRI var izraisīt reiboni.

- ➔ **Nevadiet transportlīdzekļus, nebrauciet ar velosipēdu un nelietojiet iekārtas un mehānismus**, ja vien neesat drošs, ka Jūs neskar šī blakusparādība.

CELSENTRI satur nātrija benzoātu un nātriju.

CELSENTRI satur 1 mg nātrija benzoāta (E211) vienā ml.

CELSENTRI satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija vienā ml, t.i., tās praktiski nesatur nātriju.

3. Kā lietot CELSENTRI

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ārsts Jums ieteiks, vai labāk lietot CELSENTRI šķīdumu iekšķīgai lietošanai, ja Jūs nevarat (vai Jūsu bērns nevar) norīt tabletes.

Cik daudz zāļu lietot

Pieaugušie

CELSENTRI ieteicamā deva ir **150 mg (7,5 ml), 300 mg (15 ml) vai 600 mg (30 ml) divas reizes dienā** atkarībā no citām zālēm, kuras Jūs lietojat vienlaikus. Vienmēr lietojiet to devu, ko Jums ieteicis ārsts.

Cilvēki ar nieru darbības traucējumiem

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, ārsts var mainīt Jūsu zāļu devu.

➔ **Konsultējieties ar ārstu**, ja tas attiecas uz Jums.

Pusaudži un bērni vecumā no 2 gadiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 10 kg

Lēmumu par atbilstošo CELSENTRI devu pieņems ārsts, ņemot vērā ķermeņa masu un citas vienlaikus lietotās zāles.

Šīs sadaļas beigās skatiet diagrammu un norādījumus par to, kā nomērīt un lietot (vai dot) šo zāļu devu.

CELSENTRI var lietot ēšanas laikā vai tukšā dūšā. CELSENTRI vienmēr jālieto tikai iekšķīgi.

CELSENTRI jālieto kombinācijā ar citām zālēm HIV infekcijas ārstēšanai. Lai uzzinātu, kā lietot citas zāles, izlasiet šo zāļu lietošanas instrukcijas.

Ja esat lietojis vai iedevis CELSENTRI vairāk, nekā noteikts

Ja netīšām ieņēmt vai saņēmt lielāku CELSENTRI devu:

➔ **Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu.**

Ja esat aizmirsis lietot vai iedot CELSENTRI

Ja aizmirsāt (vai Jūsu bērns aizmirsta) ieņemt CELSENTRI, ieņemiet vai saņemiet aizmirsto devu, tiklīdz atceraties, un nākamo devu lietojiet tam paredzētajā laikā.

Ja par aizmirsto devu atceraties tad, kad gandrīz pienācis laiks ieņemt nākamo devu, izlaisto devu nav jālieto. Pagaidiet un ieņemiet nākamo devu tam paredzētajā laikā.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

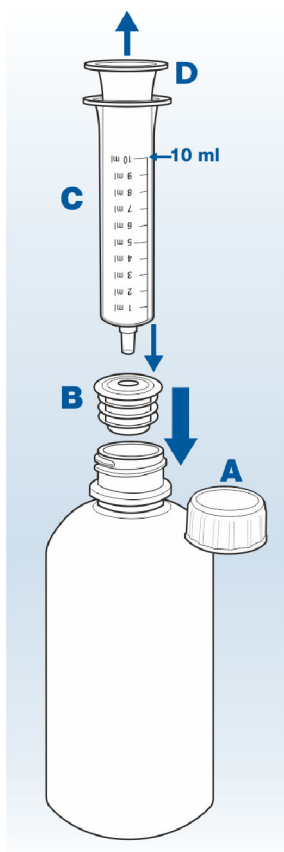
Ja Jūs pārtraucat (vai Jūsu bērns pārtrauc) lietot CELSENTRI

Turpiniet lietot CELSENTRI, līdz ārsts liek pārtraukt šo zāļu lietošanu.

Ir svarīgi lietot zāles katru dienu tam paredzētajā laikā, jo tas nodrošina, ka HIV infekcija Jūsu organismā nepastiprināsies. Tāpēc, ja vien Jūsu ārsts nav Jums (vai Jūsu bērnam) norādījis terapiju pārtraukt, ir svarīgi turpināt lietot CELSENTRI pareizi, kā aprakstīts iepriekš.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

Kā nomērīt šo zāļu devu un tās lietot



Devas precīzai nomērīšanai izmantojiet iepakojumam pievienoto aplikatoru, kas paredzēts zāļu iekšķīgai lietošanai.

1. **Noņemiet pudeles vāciņu (A).** Novietojiet to drošā vietā.
2. Stingri turiet pudeli. **Iespiediet plastmasas adapteru (B) pudeles kakliņā tā,** lai tas būtu ievietots līdz galam.
3. Adapteram stingri **pievienojiet aplikatoru (C).**
4. Apgrieziet pudeli otrādi.
5. **Velciet uz āru aplikatora virzuli (D),** līdz aplikatorā atrodas pirmā daļa no pilnas devas.
6. Apgrieziet pudeli pareizā stāvoklī. **Noņemiet aplikatoru** no adaptera.
7. **Ielieciet aplikatoru savā (vai bērna) mutē,** tā galu atspiežot pret vaiga iekšpusi. **Lēni spiediet virzuli,** dodot pietiekamu laiku zāļu norīšanai. **Nespiediet** pārāk stipri un neiešļāciet šķidrumu rīkles mugurējā daļā, jo tas var izraisīt aizrīšanos.
8. **Atkārtojiet 3. līdz 7. darbību** tādā pašā veidā, līdz ir ieņemta visa deva. Piemēram, ja deva ir 15 ml, Jums nepieciešams viens pilns aplikators un viena puse aplikatora ar zālēm.
9. **Atvienojiet** un rūpīgi **nomazgājiet** aplikatoru ar tīru ūdeni, tiklīdz esat pabeidzis tā lietošanu. Pirms atkārtotas lietošanas ļaujiet tam pilnībā nožūt.
10. **Cieši aizveriet pudeli** ar vāciņu, atstājot adapteru vietā.

Tiklīdz pagājušas 60 dienas pēc pudeles pirmās atvēršanas reizes, izmetiet visu neizlietoto šķidrumu iekšķīgai lietošanai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ja attiecībā uz savu vai sava bērna veselību ievērojiet ko neparastu, pastāstiet par to savam ārstam.

Būtiskas blakusparādības — nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības

Būtiskas alerģiskas vai ādas reakcijas

Dažiem cilvēkiem, kuri lietojuši CELSENTRI, radušās smagas un dzīvībai bīstamas ādas reakcijas un alerģiskas reakcijas. Tās ir retas un var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem, kuri lieto CELSENTRI.

Ja CELSENTRI lietošanas laikā Jums rodas jebkurš no šādiem simptomiem:

- sejas, lūpu vai mēles pietūkums;
- apgrūtināta elpošana;
- izplatīti ādas izsitumi;
- drudzis (augsta temperatūra);
- pūšļi un ādas lobīšanās, īpaši ap muti, degunu, acīm un dzimumorgāniem.

➔ **Nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības, ja Jums rodas šādi simptomi. Pārtrauciet lietot CELSENTRI.**

Aknu darbības traucējumi

Tie ir reti un var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem, kuri lieto CELSENTRI.

Pazīmes ir šādas:

- apetītes zudums,
- slikta dūša vai vemšana,
- ādas vai acu dzelte,
- ādas izsitumi vai nieze,
- ļoti stiprs nogurums,
- sāpes vai jutīgums vēdera apvidū,
- tumšs urīns,
- miegainība un apjukums,
- drudzis (augsta temperatūra).

➔ **Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, ja Jums parādās šādi simptomi. Pārtrauciet lietot CELSENTRI.**

Citas blakusparādības

Biežas blakusparādības

Tās var rasties **1 līdz 10 cilvēkiem no 100:**

- caureja, slikta dūša, sāpes vēderā, vēdera uzpūšanās (*meteorisms*);
- ēstgribas zudums;
- galvassāpes, miega traucējumi, depresija;
- izsitumi (*skatīt arī "Būtiskas alerģiskas vai ādas reakcijas" iepriekš 4. punktā*);
- nespēks vai enerģijas trūkums, anēmija (konstatējama, veicot asinsanalīzes);
- aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās (var noteikt asinsanalīzēs), un tā var liecināt par aknu darbības traucējumiem (*skatīt arī "Aknu darbības traucējumi" iepriekš 4. punktā*).

Retākas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 100 cilvēkiem:**

- plaušu infekcija,
- sēnīšu infekcija barības vadā,
- krampji,
- reibonis, ģībonis vai pēkšņa vājuma sajūta piecelšanās brīdī,
- nieru mazspēja, olbaltums urīnā,

- vielas, ko sauc par KFK, daudzuma palielināšanās (konstatē, veicot asinsanalīzes), kas var liecināt par muskuļu iekaisumu vai bojājumu.

Retas blakusparādības

Tās var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem:

- sāpes krūtīs (ko izraisa samazināta asins piegāde sirdij),
- samazināts muskuļu izmērs,
- dažu veidu ļaundabīgi audzēji, piemēram, barības vada vēzis un žultsvadu vēzis,
- asins šūnu skaita samazināšanās (konstatē, veicot asinsanalīzes).

Citas HIV kombinētās terapijas iespējamās blakusparādības

Cilvēkiem, kuri lieto kombinēto terapiju HIV infekcijas ārstēšanai, var rasties citas blakusparādības.

Infekcijas un iekaisuma simptomi

Cilvēkiem ar progresējošu HIV infekciju (AIDS) ir vāja imūnsistēma, un viņiem ir lielāka būtisku infekciju (*oportūnistisku infekciju*) rašanās iespējamība. Kad viņi sāk ārstēšanos, imūnsistēma kļūst spēcīgāka un organisms sāk cīnīties pret infekcijām.

Var rasties infekcijas un iekaisuma simptomi, ko var izraisīt:

- vai nu senu, slēptu infekciju atkārtota uzliesmošana, organismam pret tām cīnoties;
- vai imūnsistēmas vēršanās pret veselajiem ķermeņa audiem (*autoimūni traucējumi*).

Autoimūnu traucējumu simptomi var rasties vairākus mēnešus pēc tam, kad sāka zāļu lietošana HIV infekcijas ārstēšanai. Simptomi var būt, piemēram:

- muskuļu vājums;
- nespēks, kas sāk izpausties plaukstās un pēdās un virzās uz ķermeņa vidusdaļu;
- sirdsklauves vai trīce;
- hiperaktivitāte (pārmērīgs nemiers un kustīgums).

Ja Jums rodas jebkādi infekcijas simptomi vai ja pamanāt jebkuru no iepriekš minētajiem simptomiem:

➔ **Nekavējoties informējiet ārstu.** Nelietojiet citas zāles infekcijas ārstēšanai bez ārsta ziņas.

Locītavu sāpes, stīvums un ar kauliem saistītas problēmas

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto kombinētu terapiju HIV infekcijas ārstēšanai, rodas stāvoklis, ko dēvē par *osteonekrozi*. Tā gadījumā atmirst kaulaudu daļas nepietiekamas kaula asinsapgādes dēļ.

Šī traucējuma biežums nav zināms. Lielāka tā rašanās iespējamība ir šādos gadījumos:

- ja Jūs esat lietojis kombinēto terapiju ilgstoši;
- ja Jūs vienlaikus lietojat kortikosteroīdu grupas pretiekaisuma līdzekļus;
- ja Jūs lietojat alkoholu;
- ja Jums ir ļoti novājināta imūnsistēma;
- ja Jums ir liekais svars.

Pazīmes, kurām jāpievērš uzmanība, ir šādas:

- stīvums locītavās;
- smeldze un sāpes (īpaši gūžās, ceļgalos vai plecos);
- apgrūtinātas kustības.

Ja pamanāt jebkuru no šādiem simptomiem:

➔ Informējiet ārstu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt CELSENTRI

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot CELSENTRI pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kastītes marķējuma. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt šķīdumu iekšķīgai lietošanai temperatūrā līdz 30°C. 60 dienas pēc pirmreizējas atvēršanas šīs zāles jāizmet. Uzrakstiet šķīduma izmešanas datumu tam paredzētajā vietā uz kastītes. Datums jāuzraksta, tiklīdz pudele ir atvērta pirmreizējai lietošanai.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko CELSENTRI satur

- Aktīvā viela ir 20 mg maraviroka vienā mililitrā šķīduma.
- Citas sastāvdaļas ir citronskābe (bezūdens), nātrijs citrāta dihidrāts, sukraloze, nātrijs benzoāts (E211), zemeņu aromatizētājs (501440T), attīrīts ūdens.

CELSENTRI ārējais izskats un iepakojums

CELSENTRI šķīdums iekšķīgai lietošanai pieejams augsta blīvuma polietilēna pudelē ar bērniem neatveramu vāciņu, kas iepakota kastītē. Šķīdums ir bezkrāsains un ar zemeņu aromātu. Pudelē ir 230 ml maraviroka šķīduma (20 mg/ml). Iepakojumā ietilpst zāļu iekšķīgai lietošanai paredzēts aplikators un pudeles adapters, kas pirms lietošanas jāievieto pudelē.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.