

ANNEX I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

CELSENTRI 25 mg pilloli miksijin b'rita
CELSENTRI 75 mg pilloli miksijin b'rita
CELSENTRI 150 mg pilloli miksijin b'rita
CELSENTRI 300 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

CELSENTRI 25 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 25 mg ta' maraviroc.
Eċċipjent b'effett magħruf: kull pillola miksija b'rita ta' 25 mg fiha 0.14 mg ta' leċitina tas-sojja.

CELSENTRI 75 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg ta' maraviroc.
Eċċipjent b'effett magħruf: kull pillola miksija b'rita ta' 75 mg fiha 0.42 mg ta' leċitina tas-sojja.

CELSENTRI 150 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' maraviroc.
Eċċipjent b'effett magħruf: kull pillola miksija b'rita ta' 150 mg fiha 0.84 mg ta' leċitina tas-sojja.

CELSENTRI 300 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg ta' maraviroc.
Eċċipjent b'effett magħruf: kull pillola miksija b'rita ta' 300 mg fiha 1.68 mg ta' leċitina tas-sojja.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

CELSENTRI 25 mg pilloli miksijin b'rita

Pilloli blu konvessi miż-żewġ naħat b'forma ovali, b'dimensjonijiet ta' madwar 4.6 mm x 8.0 mm miksijin b'rita mnaqqxa b' "MVC 25".

CELSENTRI 75 mg pilloli miksijin b'rita

Pilloli blu konvessi miż-żewġ naħat b'forma ovali, b'dimensjonijiet ta' madwar 6.74 mm x 12 mm miksijin b'rita mnaqqxa b' "MVC 75".

CELSENTRI 150 mg pilloli miksijin b'rita

Pilloli blu konvessi miż-żewġ naħat b'forma ovali, b'dimensjonijiet ta' madwar 8.56 mm x 15.5 mm miksijin b'rita mnaqqxa b' "MVC 150".

CELSENTRI 300 mg pilloli miksijin b'rita

Pilloli blu konvessi miż-żewġ naħat b'forma ovali, b'dimensjonijiet ta' madwar 10.5 mm x 19.0 mm miksijin b'rita mnaqqxa b' "MVC 300".

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

CELSENTRI, flimkien ma' prodotti mediċinali oħra antiretrovirali, huwa indikat għal adulti b'esperjenza ta' kura, adolexxenti u tfal ta' sentejn, jew aktar u li jiżnu tal-inqas 10 kg infettati b'HIV-1 CCR5-tropiku biss preżenti f'ammont li jista' jiġi osservat (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

It-terapija għandha tinbeda minn tabib esperjenzat fil-ġestjoni ta' infezzjoni tal-HIV.

Pożoloġija

Qabel ma jittiehed CELSENTRI, għandu jiġi kkonfermat li nstab biss HIV-1 CCR5-tropiku (i.e. CXCR4 jew virus tropiku doppju/mħallat ma jinstabux) b'metodu adegwament validat u sensitiv li jinnota l-preżenza tal-virus minn fuq kampjun ta' demm meħud frisk. L-analiżi Monogram Trofile intużat fl-istudji kliniċi ta' CELSENTRI (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1). It-tropiżmu virali ma jistax jiġi mbassar b'sigurtà bl-istorja tal-kura u mill-assessor ta' kampjuni merfugħa.

Bħalissa ma hemm l-ebda tgħarif fuq l-użu mill-ġdid ta' CELSENTRI f'pazjenti, li bħalissa għandhom biss HIV-1 CCR5-tropiku preżenti f'ammont li jista' jiġi osservat, iżda li għandhom storja ta' falliment fuq CELSENTRI (jew antagonisti oħra ta' CCR5) b'CXCR4 jew virus tropiku doppju/imħallat. Ma hemm l-ebda tgħarif fuq il-bidla minn prodott mediċinali ieħor ta' klassi antiretroviri oħra għal CELSENTRI f'pazjenti mgħakksin viroloġikament. Għażliet oħra ta' kura għandhom jiġu kkusidrati.

Adulti

Id-doża rakkomandata ta' CELSENTRI hi 150 mg (b'inibitur potenti ta' CYP3A bi jew mingħajr induttur potenti ta' CYP3A), 300 mg (mingħajr inibituri jew induttori potenti ta' CYP3A) jew 600 mg darbtejn kuljum (b'induttur potenti ta' CYP3A mingħajr inibitur potenti ta' CYP3A) skont interazzjonijiet ma' terapija antiretrovirali konkomitanti u prodotti mediċinali oħra (ara sezzjoni 4.5).

Tfal minn sentejn u li jiżnu tal-inqas 10 kg

Id-doża rakkomandata ta' CELSENTRI għandha tkun ibbażata fuq il-piż tal-ġisem (kg) u m'għandhiex taqbeż id-doża rakkomandata għall-adulti. Jekk wild ma jkunx jista' jibla' b'mod affidabbli l-pilloli CELSENTRI, għandha tiġi preskritta s-soluzzjoni orali (20 mg għal kull mL) (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal CELSENTRI soluzzjoni orali).

Id-doża rakkomandata ta' CELSENTRI tvarja skont l-interazzjonijiet ma' terapija antiretrovirali konkomitanti u prodotti mediċinali oħra. Irreferi għas-sezzjoni 4.5 għal dożaġġ għall-adulti korrispondenti.

Ħafna mediċini għandhom effett profond fuq l-esponiment ta' maraviroc minħabba interazzjonijiet mediċinali. Qabel tiddeċiedi dwar id-doża ta' CELSENTRI skont il-piż, jekk jogħġbok irreferi għal Tabella 2 f'sezzjoni 4.5 sabiex tiddetermina b'attenzjoni d-doża għall-adulti korrispondenti. Id-doża pedjatrika korrispondenti mbagħad tista' tinkiseb minn Tabella 1 hawn taħt. Jekk xorta jkollok dubji, ikkuntattja spizjar għal parir.

Tabella 1 Regimen tad-dożaġġ rakkomandat fi tfal ta' sentejn jew aktar u li jiżnu tal-inqas 10 kg

Dożaġġ għall-adulti*	Medikazzjonijiet Konkomitanti	Doża ta' CELSENTRI fi tfal abbażi l-piż			
		10 sa inqas minn 20 kg	20 sa inqas minn 30 kg	30 sa inqas minn 40 kg	tal-inqas 40 kg
150 mg darbtejn kuljum	CELSENTRI ma' prodotti li huma inibituri potenti ta' CYP3A (bi jew mingħajr induttur ta' CYP3A)	50 mg darbtejn kuljum	75 mg darbtejn kuljum	100 mg darbtejn kuljum	150 mg darbtejn kuljum
300 mg darbtejn kuljum	CELSENTRI ma' prodotti li mhumiex inibituri potenti ta' CYP3A jew indutturi potenti ta' CYP3A	Hemm nuqqas ta' dejta li tappoġġja dawn id-doži		300 mg darbtejn kuljum	300 mg darbtejn kuljum
600 mg darbtejn kuljum	CELSENTRI ma' prodotti li huma indutturi ta' CYP3A (mingħajr inibitur potenti ta' CYP3A)	Hemm nuqqas ta' dejta li tappoġġja dawn id-doži u CELSENTRI mhux rakkomandat fi tfal li jieħdu prodotti mediċinali li jinteragixxu fl-istess hin li l-adulti jkunu jeħtieġu doża ta' 600 mg darbtejn kuljum.			

* Abbażi ta' Interazzjonijiet mediċinali (irreferi għas-sezzjoni 4.5)

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Hemm esperjenza limitata f'pazjenti ta' >65 sena (ara sezzjoni 5.2), għaldaqstant CELSENTRI għandu jintuża b'kawtela f'din il-popolazzjoni.

Indeboliment tal-kliwi

F'pazjenti adulti bi tneħhija tal-kreatinina ta' <80 mL/min, li jkunu qegħdin jirċievu wkoll inibituri qawwija ta' CYP3A4, l-intervall tad-doża ta' maraviroc għandu jiġi aġġustat għal 150 mg darba kuljum (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Eżempji ta' sustanzi/terapiji b'attività ta' inibizzjoni qawwija ta' CYP3A4 bħal din huma:

- inibituri tal-protease msahħa b'ritonavir (għajr tipranavir/ritonavir),
- cobicistat,
- itraconazole, voriconazole, clarithromycin u telithromycin,
- telaprevir u boceprevir.

CELSENTRI għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti adulti b'indeboliment sever tal-kliwi (CLcr <30 mL/min) li jkunu qed jingħataw inibituri qawwija ta' CYP3A4 (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

M'hemm l-ebda dejta disponibbli biex tiġi rakkomandata doża speċifika f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment tal-fwied. Għalhekk, CELSENTRI għandu jintuża b'kawtela f'din il-popolazzjoni.

Indeboliment tal-fwied

Tagħrif disponibbli f'pazjenti adulti b'indeboliment tal-fwied huwa limitat u m'hemm l-ebda dejta disponibbli biex tiġi rakkomandata doża speċifika għal pazjenti pedjatriċi. Għaldaqstant, CELSENTRI għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 4.4 u 5.2).

Pazjenti pedjatriċi (tfal iżgħar minn sentejn jew li jiżnu inqas minn 10 kg)

Is-sigurtà u effikaċja ta' CELSENTRI fi tfal iżgħar minn sentejn jew li jiżnu inqas minn 10 kg ma ġewx determinati s'issa (ara sezzjoni 5.2). Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

CELSENTRI jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għall-karawett jew għas-sojja jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Marda tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' maraviroc ma ġewx studjati speċifikament f'pazjenti li għandhom disturbi primarji sinifikanti fil-fwied.

Każijiet ta' tossiċità fil-fwied u insuffiċjenza tal-fwied b'fattori allergiċi kienu rrapportati f'assoċjazzjoni ma' maraviroc. Barra minn hekk, ġiet osservata żieda fir-reazzjonijiet avversi tal-fwied b'maraviroc waqt studji fuq individwi b'infezzjoni tal-HIV, li ħadu kura qabel, għalkemm ma kien hemm l-ebda żieda ġenerali ta' anormalitajiet ACTG tal-Grad 3/4 minn riżultati ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied (ara sezzjoni 4.8).

Rapporti ta' disturbi fil-fwied u fil-marrara ma kinux komuni f'pazjenti li qatt ma' ħadu trattament qabel u kienu bilanċjati bejn grupp ta' kura u ieħor (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti bi fwied li diġà ma jaħdimx normali, inklużi dawk b'epatite kronika attiva, jista' jkollhom frekwenza oghla ta' anormalitajiet tal-funzjoni tal-fwied waqt terapija antiretrovirali kkombinata u għandhom jkunu mmonitorjati skont il-prattika standard.

Twaqqif ta' maraviroc għandu jkun ikkunsidrat sew f'kwalunkwe pazjent b'sinjali jew sintomi ta' epatite akuta, partikolarment jekk tkun issuspettata sensittività eċċessiva relatata ma' mediċina, jew ma' żieda ta' transaminases tal-fwied flimkien ma' raxx jew sintomi sistemici oħra li jistgħu jkunu ta' sensittività eċċessiva (eż. raxx bil-ħakk, esinofilja jew IgE elevat).

Minħabba li hemm dejta limitata ħafna f'pazjenti li jkollhom infezzjoni tal-epatite B/Ċ wkoll, kawtela speċjali għandha tittiehed meta wiehed jikkura dawn il-pazjenti b'CELSENTRI. F'każ ta' terapija antiretrovirali konkomitanti għall-epatite B u/jew Ċ, jekk jogħġbok irreferi wkoll għall-informazzjoni rilevanti tal-prodott ta' dawn il-prodotti mediċinali.

Hemm esperjenza limitata f'pazjenti li għandhom funzjoni tal-fwied imnaqsa, għalhekk maraviroc għandu jintuża b'kawtela f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 4.2 u 5.2).

Reazzjonijiet severi tal-ġilda u ta' sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva inkluż avvenimenti severi u b'potenzjal ta' periklu għall-ħajja ġew irrappurtati f'pazjenti li jieħdu maraviroc, fil-biċċa l-kbira tal-każijiet flimkien ma' prodotti mediċinali oħra assoċjati ma' dawn ir-reazzjonijiet. Dawn ir-reazzjonijiet inkludew raxx, deni, u xi kultant ħsara fl-organi u insuffiċjenza epatika. Waqqaf maraviroc u s-sustanzi suspetti oħrajn immedjatament jekk jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet severi tal-ġilda jew ta' sensittività eċċessiva. L-istat kliniku u l-kimika rilevanti tad-demem għandhom jiġu mmonitorjati u għandha tinbeda terapija sintomatika xierqa.

Sigurtà kardjovaskulari

Jeżisti tagħrif limitat fuq l-użu ta' maraviroc f'pazjenti b'mard kardjovaskulari serju għalhekk attenzjoni speċjali għandha tintwera meta dawn il-pazjenti jkunu kkurati b'maraviroc . Fl-istudji pivotali fuq pazjenti esperjenzati bil-kura, avvenimenti ta' mard koronarju tal-qalb kienu aktar komuni f'pazjenti ttrattati b'maraviroc milli bil-plaċebo (11 waqt 609 PY vs 0 waqt 111 PY ta' segwitu). Avvenimenti bħal dawn seħħew bl-istess mod ta' rata baxxa ma' maraviroc u l-kontroll (efavirenz) f'pazjenti li qatt ma' ħadu kura qabel.

Pressjoni baxxa relatata mal-pożizzjoni tal-ġisem

Meta maraviroc ngħata fi studji fuq voluntiera b'saħħithom f'doži oghla mid-doża rakkomandata, każijiet ta' pressjoni baxxa sintomatika relatata mal-pożizzjoni tal-ġisem deheru bi frekwenza akbar minn bil-plaċebo. Għandha tintuża kawtela meta maraviroc jingħata lil pazjenti li jkunu fuq prodotti mediċinali li jingħataw fl-istess hin magħrufa li jbaħxu l-pressjoni tad-demem. Maraviroc għandu wkoll jintuża b'kawtela fuq pazjenti b'insuffiċjenza renali severa, li jkollhom fatturi ta' riskju għal, jew li jkollhom storja ta' pressjoni baxxa relatata mal-pożizzjoni tal-ġisem. Pazjenti b'ko-morbiditajiet kardjovaskulari jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' reazzjonijiet kardjovaskulari avversi minħabba pressjoni baxxa relatata mal-pożizzjoni tal-ġisem.

Indeboliment tal-kliewi

Pazjenti b'insuffiċjenza renali severa li jkunu qegħdin jieħdu inibituri qawwija ta' CYP3A jew inibituri mqawwija tal-protease (PIs) flimkien ma' maraviroc , għandhom riskju akbar li tonqos il-pressjoni marbuta mal-pożizzjoni tal-ġisem. F'dawn il-pazjenti, dan ir-riskju jiġri minħabba żieda potenzjali fil-konċentrazzjonijiet massimi ta' maraviroc meta maraviroc jingħata fl-istess hin ma' inibituri qawwija ta' CYP3A jew PIs mqawwija.

Sindrome tar-rikostituzzjoni immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV li jkollhom defiċjenza immuni severa fiż-żmien li tinbeda terapija antiretrovirali kkombinata (CART), tista' tiżviluppa reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunistiċi bla sintomi jew residwi u tikkawża kondizzjonijiet kliniċi serji, jew aggravament tas-sintomi. Generalment, reazzjonijiet bħal dawn ġew osservati fl-ewwel ftit ġimgħat jew xhur mill-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti huma cytomegalovirus retinitis, infezzjonijiet mikobatteriċi ġeneralizzati u/jew fokali, u pneumonja kkawżata minn *Pneumocystis jiroveci* (preċedement magħruf bħala *Pneumocystis carinii*). Kwalunkwe sintomi infjammatorji għandhom jiġu valutati u tinbeda kura meta tkun meħtieġa. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll li jseħħu fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura.

Tropiżmu

Maraviroc għandu jintuża biss meta jinstab HIV-1 CCR5-tropiku (i.e. CXCR4 jew virus tropiku doppju/mħallat ma jinstabux) kif stabbilit b'metodu adegwatament sensitiv u validat li jinnota l-preżenza tal-virus (ara sezzjonijiet 4.1, 4.2 u 5.1). L-analiżi Monogram Trofile intużat fl-istudji kliniċi ta' maraviroc (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1). It-tropiżmu virali ma jistax jiġi mbassar bl-istorja tal-kura u mill-assessjar ta' kampjuni merfugħa.

Biż-żmien jiġri bdil fit-tropiżmu virali f'pazjenti infettati bl-HIV-1. Għalhekk hemm il-bżonn li tinbeda t-terapija ftit wara li jsir test ta' tropiżmu.

Sfond ta' reżistenza għal klassijiet antiretrovirali oħra intwera li kien jixxiebah fil-virus tropiku CXCR4 tal-popolazzjoni virali minuri li l-preżenza tiegħu ma kinitx ġiet innutata qabel, daqs dak li nstab fil-virus tropiku CCR5.

Mhux rakkomandat li maraviroc jiġi użat f'pazjenti li qatt ma kienu ħadu kura qabel, meta tara riżultati ta' studju kliniku f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.1).

Aġġustament tad-doża

It-tobba għandhom jiżguraw li jsir aġġustament xieraq fid-doża ta' maraviroc meta maraviroc jingħata ma' inibituri u/jew indutturi potenti ta' CYP3A4 billi l-konċentrazzjonijiet ta' maraviroc u l-effetti terapewtiċi tiegħu jistgħu jiġu affettwati (ara sezzjoni 4.2 u 4.5). Jekk jogħġbok irreferi wkoll għas-Sommarju rispettiv tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra użati flimkien miegħu.

Osteonekrozi

Għalkemm l-etjoloġija hija meqjusa li għandha aktar minn fattur wiehed (inkluż użu ta' kortikosteroidi, il-konsum tal-alkoħol, immunosuppressjoni qawwija, indiċi tal-piż tal-ġisem oghla), każijiet ta' osteonekrozi ġew irrapporati b'mod patikolari f'pazjenti bil-marda tal-HIV fi stat avanzat u/jew esponiment għat-terapija ta' kombinazzjoni antiretrovirali (CART) għal perjodu ta' żmien twil. Il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir li jfittxu parir mediku jekk jesperjenzaw uġiġh fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew diffikultà fil-movimenti.

Effett potenzjali fuq l-immunità

Antagonisti ta' CCR5 jistgħu potenzjalment ifixklu r-reazzjoni ta' immunità għal ċerti infezzjonijiet. Dan għandu jiġi kkunsidrat meta jiġu kkurati infezzjonijiet bħal tuberkulozi attiva u infezzjonijiet fungali invażivi. Il-frekwenza ta' infezzjonijiet relatati mal-AIDS kienet tixxiebah fil-fergħat ta' maraviroc u placebo fl-istudji pivotali.

Eċċipjenti

CELSENTRI fih il-leċitina tas-sojja. Jekk pazjent huwa allergiku għal karawett jew għas-sojja, CELSENTRI ma għandux jintuża.

CELSENTRI fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri huwa essenzjalment "mingħajr sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Maraviroc hu mmetabolizzat minn ċitokromu P450 CYP3A4 u CYP3A5. L-amministrazzjoni ta' maraviroc ma' prodotti mediċinali li jinduċu CYP3A4 tista' tnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' maraviroc u tnaqqas l-effetti terapewtiċi tiegħu. L-amministrazzjoni ta' maraviroc ma' prodotti mediċinali li jimpedixxu CYP3A4 tista' żżid il-konċentrazzjonijiet ta' maraviroc fil-plasma. Huwa rakkomandat aġġustament fid-doża ta' maraviroc meta maraviroc jiġi amministrat ma' inibituri u/jew indutturi potenti ta' CYP3A4. Aktar dettalji dwar prodotti mediċinali amministrati fl-istess ħin huma pprovduti hawn isfel (ara Tabella 2).

Maraviroc hu sottostrat għat-trasportaturi tal-glikoproteina-P u OATP1B1, iżda l-effett ta' dawn it-trasportaturi fuq l-esponiment għal maraviroc mhux magħruf.

Abbażi ta' dejta *in vitro* u klinika, il-potenzjal għal maraviroc biex jaffettwa l-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali mogħtija flimkien huwa baxx. Studji *in vitro* wrew li maraviroc ma jinibix OATP1B1, MRP2 jew xi wiehed mill-enzimi P450 prinċipali f'konċentrazzjonijiet kliniċi rilevanti (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 u CYP3A4). Maraviroc ma kellux effett kliniku rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' midazolam, il-kontraċettivi orali ethinylestradiol u levonorgestrel, jew il-proporzjon 6β-hydroxycortisol/cortisol fl-awrina, li ma jissuġġerixxi l-ebda inibizzjoni jew induzzjoni ta' CYP3A4 *in vivo*. F'espożizzjoni oghla ta' maraviroc, inibizzjoni potenzjali ta' CYP2D6 ma tistax tiġi eskluża.

It-tneħħija mill-kliewi tirrappreżenta madwar 23% tat-tneħħija totali ta' maraviroc meta maraviroc jinghata mingħajr inibituri CYP3A4. Studji *in vitro* wrew li maraviroc ma jinibixxi l-ebda wiehed mit-trasportaturi magġuri tal-assorbiment mill-kliewi f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1, u OCTN2). Barra minn hekk, l-amministrazzjoni ta' maraviroc ma' tenofovir (sottostrat tal-eliminazzjoni mill-kliewi) u cotrimoxazole (fih trimethoprim, inibitur tat-trasport renali ta' katjoni), ma wriet l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' maraviroc. Barra minn hekk, l-amministrazzjoni ta' maraviroc ma' lamivudine/zidovudine ma wriet ebda effett ta' maraviroc fuq il-farmakokinetika ta' lamivudine (imneħħi prinċipalment mill-kliewi) jew ta' zidovudine (metaboliżmu mhux P450 u tneħħija mill-kliewi). Maraviroc jinibixxi l-glikoproteina P *in vitro* (IC₅₀ huwa ta' 183 µM). Madankollu, maraviroc ma jaffettwax il-farmakokinetika ta' digoxin b'mod sinifikanti *in vivo*. Ma jistax jiġi eskluż li maraviroc jista' jżid l-esponiment għas-sustrat tal-glikoproteina P dabigatran etexilate.

Tabella 2: Interazzjonijiet u rakkomandazzjonijiet dwar id-doża għall-adulti^a ma' prodotti mediċinali oħra

Prodott mediċinali skont il-klassi terapewtika (doża ta' CELSENTRI użata fl-istudju)	Effetti fuq livelli tas-sustanza attiva Bdil ġeometriku medju jekk mhux indikat mod ieħor	Rakkomandazzjonijiet dwar l-amministrazzjoni ma' mediċini oħra fl-adulti
MEDIĊINI KONTRA L-INFEZZJONIJIET		
Mediċini Antiretrovirali		
Enhancers Farmakokinetiċi		
Cobicistat	L-interazzjoni ma gietx studjata. Cobicistat huwa inibitur qawwi ta' CYP3A.	Id-doża ta' CELSENTRI għandha titnaqqas għal 150 mg darbtejn kuljum meta jinghata fl-istess hin ma' terapija li fiha cobicistat.
Inibituri ta' Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase (NRTIs)		
Lamivudine 150 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Lamivudine AUC ₁₂ : ↔ 1.13 Lamivudine C _{max} : ↔ 1.16 Il-konċentrazzjonijiet ta' maraviroc ma tkejlux, l-ebda effett mhu mistenni.	La kien hemm u mhux mistenni li jkun hemm effett sinifikanti. CELSENTRI 300 mg darbtejn kuljum u NRTIs jistgħu jiġu amministrati flimkien mingħajr ebda aġġustament fid-doża.
Tenofovir 300 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↔ 1.03 Maraviroc C _{max} : ↔ 1.03 Il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir ma tkejlux, l-ebda effett mhu mistenni.	
Zidovudine 300 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Zidovudine AUC ₁₂ : ↔ 0.98 Zidovudine C _{max} : ↔ 0.92 Il-konċentrazzjonijiet ta' maraviroc ma tkejlux, l-ebda effett mhu mistenni.	
Inibituri ta' Integrase		
Elvitegravir/ritonavir 150/100mg QD (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 2.86 (2.33-3.51) Maraviroc C _{max} : ↑ 2.15 (1.71-2.69) Maraviroc C ₁₂ : ↑ 4.23 (3.47-5.16) Elvitegravir AUC ₂₄ : ↔ 1.07 (0.96-1.18) Elvitegravir C _{max} : ↔ 1.01 (0.89-1.15)	Elvitegravir bħala sustanza unika huwa indikat biss f'kombinazzjoni ma' ċerti PIs imsaħħa b'ritonavir. Elvitegravir fih innifsu mhuwiex mistenni li jaffettwa l-esponiment għal maraviroc b'mod klinikament rilevanti u l-effett osservat huwa attribwit għal ritonavir.

	Elvitegravir C_{24} : \leftrightarrow 1.09 (0.95-1.26)	Għalhekk, id-doża ta' CELSENTRI għandha tiġi modifikata skont ir-rakkomandazzjoni għall-ghoti fl-istess hin mal-kombinazzjoni rispettiva ta' PI/ritonavir (ara 'Inibituri tal-Protease').
Raltegravir 400 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC_{12} : \downarrow 0.86 Maraviroc C_{max} : \downarrow 0.79 Raltegravir AUC_{12} : \downarrow 0.63 Raltegravir C_{max} : \downarrow 0.67 Raltegravir C_{12} : \downarrow 0.72	Ma kienx hemm interazzjonijiet klinikament sinifikanti. CELSENTRI 300 mg darbtejn kuljum u raltegravir jistgħu jiġu amministrati flimkien mingħajr ebda aġġustament fid-doża.
<i>Inibituri ta' Non-Nucleoside Reverse Transcriptase (NNRTIs)</i>		
Efavirenz 600 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc AUC_{12} : \downarrow 0.55 Maraviroc C_{max} : \downarrow 0.49 Il-konċentrazzjonijiet ta' efavirenz ma tkejlux, l-ebda effett mhu mistenni.	Id-doża ta' CELSENTRI għandha tiżdied għal 600 mg darbtejn kuljum meta mogħtija ma' efavirenz mingħajr il-preżenza ta' inibitur qawwi ta' CYP3A4. Meta mogħti ma' efavirenz fil-preżenza ta' PI, ara r-rakkomandazzjoni separata hawn taht.
Etravirine 200 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC_{12} : \downarrow 0.47 Maraviroc C_{max} : \downarrow 0.40 Etravirine AUC_{12} : \leftrightarrow 1.06 Etravirine C_{max} : \leftrightarrow 1.05 Etravirine C_{12} : \leftrightarrow 1.08	Etravirine huwa approvat biss għall-użu ma' inibituri tal-protease rinforzati. Għall-kombinazzjoni ma' etravirine + PI, ara hawn taht.
Nevirapine 200 mg BID (maraviroc 300 mg Doża Singola)	Maraviroc AUC_{12} : \leftrightarrow mqabbla ma' kontrolli li saru fil-passat Maraviroc C_{max} : \uparrow mqabbla ma' kontrolli li saru fil-passat Il-konċentrazzjonijiet ta' nevirapine ma tkejlux, l-ebda effett mhu mistenni.	Meta tqabbel ma' esponiment f'kontrolli li saru fil-passat CELSENTRI 300 mg darbtejn kuljum u nevirapine jistgħu jiġu mghotija flimkien mingħajr ebda aġġustament fid-doża .
<i>Inibituri tal-Protease (PIs)</i>		
Atazanavir 400 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC_{12} \uparrow 3.57 Maraviroc C_{max} : \uparrow 2.09 Il-konċentrazzjonijiet ta' Atazanavir ma tkejlux, l-ebda effett mhu mistenni.	Id-doża ta' CELSENTRI għandha tkun imnaqqsqa għal 150 mg darbtejn kuljum meta jkun mogħti flimkien ma' PI; hlief meta jkun mogħti flimkien ma' tipranavir/ritonavir fejn id-doża ta' CELSENTRI għandha tkun 300 mg BID.
Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC_{12} \uparrow 4.88 Maraviroc C_{max} : \uparrow 2.67 Il-konċentrazzjonijiet ta' atazanavir/ritonavir ma tkejlux, l-ebda effett mhu mistenni.	
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC_{12} \uparrow 3.95 Maraviroc C_{max} : \uparrow 1.97 Il-konċentrazzjonijiet ta' lopinavir/ritonavir ma tkejlux, l-ebda effett mhu mistenni.	

Saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg BID (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 9.77 Maraviroc C _{max} : ↑ 4.78 Il-konċentrazzjonijiet ta' saquinavir/ritonavir ma tkejlux, l-ebda effett mhu mistenni.	
Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg BID (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 4.05 Maraviroc C _{max} : ↑ 2.29 Il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir/ritonavir kienu konsistenti mat-tgħarif li ngabar fil-passat	
Nelfinavir	Hemm tagħrif limitat fuq l-użu ma' nelfinavir. Nelfinavir hu inibitur qawwi ta' CYP3A4 għalhekk hu mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' maraviroc.	
Indinavir	Hemm tagħrif limitat fuq l-użu ma' indinavir. Indinavir hu inibitur qawwi ta' CYP3A4. Analizi PK tal-popolazzjoni fil-fażi 3 jindikaw li tnaqqis fid-doża ta' maraviroc meta jingħata ma' indinavir, jagħti esponiment xieraq għal maraviroc.	
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg BID (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ ↔ 1.02 Maraviroc C _{max} : ↔ 0.86 Il-konċentrazzjonijiet ta' Tipranavir/ritonavir kienu konsistenti mad-dejta li ngabret fil-passat.	
Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 2.49 Maraviroc C _{max} : ↑ 1.52 Maraviroc C ₁₂ : ↑ 4.74 Amprenavir AUC ₁₂ : ↓ 0.65 Amprenavir C _{max} : ↓ 0.66 Amprenavir C ₁₂ : ↓ 0.64 Ritonavir AUC ₁₂ : ↓ 0.66 Ritonavir C _{max} : ↓ 0.61 Ritonavir C ₁₂ : ↔ 0.86	Użu flimkien mhux irrakkomandat. Tnaqqis sinifikanti osservat f' C _{min} ta' amprenavir jista' jwassal għal falliment viroloġiku fil-pazjenti
NNRTI + PI		
Efavirenz 600 mg QD + lopinavir/ritonavir 400mg/100 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 2.53 Maraviroc C _{max} : ↑ 1.25 Il-konċentrazzjonijiet ta' efavirenz, lopinavir/ritonavir ma tkejlux, l-ebda effett mhu mistenni.	Id-doża ta' CELSENTRI għandha tkun imnaqqsa għal 150 mg darbtejn kuljum meta dan ikun mgħoti ma' efavirenz u PI (għajr tipranavir/ritonavir fejn id-doża għandha tkun ta' 600 mg darbtejn kuljum).
Efavirenz 600 mg QD + saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg BID (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 5.00 Maraviroc C _{max} : ↑ 2.26 Il-konċentrazzjonijiet ta' efavirenz, saquinavir/ritonavir ma tkejlux, l-ebda effett mhu mistenni.	Użu ta' CELSENTRI flimkien ma' fosamprenavir/ritonavir mhux irrakkomandat.

Efavirenz u atazanavir/ritonavir jew darunavir/ritonavir	Ma kinux studjati. Fuq l-inibizzjoni b'atazanavir/ritonavir jew darunavir/ritonavir fin-nuqqas ta' efavirenz, zieda fl-esponiment hi mistennija.	
Etravirine u darunavir/ritonavir (maraviroc 150 mg BID)	<p>Maraviroc AUC₁₂: ↑ 3.10 Maraviroc C_{max}: ↑ 1.77</p> <p>Etravirine AUC₁₂: ↔ 1.00 Etravirine C_{max}: ↔ 1.08 Etravirine C₁₂: ↓ 0.81</p> <p>Darunavir AUC₁₂: ↓ 0.86 Darunavir C_{max}: ↔ 0.96 Darunavir C₁₂: ↓ 0.77</p> <p>Ritonavir AUC₁₂: ↔ 0.93 Ritonavir C_{max}: ↔ 1.02 Ritonavir C₁₂: ↓ 0.74</p>	<p>Id-doża ta' CELSENTRI għandha tkun imnaqqsa għal 150 mg darbtejn kuljum meta dan ikun mgħoti ma' etravirine u PI.</p> <p>Użu ta' CELSENTRI flimkien ma' fosamprenavir/ritonavir mhux irrakkomandat.</p>
Etravirine u lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir jew atazanavir/ritonavir	Ma kinux studjati. Hija mistennija zieda fl-esponiment, skont il-grad ta' inibizzjoni minn lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir jew atazanavir/ritonavir fin-nuqqas ta' etravirine.	
ANTIBIJOĊI		
Sulphamethoxazole/Trimethoprim 800 mg/160 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↔ 1.11 Maraviroc C _{max} : ↔ 1.19 Il-konċentrazzjonijiet ta' sulphamethoxazole/trimethoprim ma tkejlux, l-ebda effett mhu mistenni.	CELSENTRI 300 mg darbtejn kuljum u sulphamethoxazole/trimethoprim jistgħu jingħataw flimkien mingħajr ebda aġġustament fid-doża.
Rifampicin 600 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc AUC: ↓ 0.37 Maraviroc C _{max} : ↓ 0.34 Il-konċentrazzjonijiet ta' Rifampicin ma tkejlux, l-ebda effett mhu mistenni.	Id-doża ta' CELSENTRI għandha tkun miżjuda għal 600 mg darbtejn kuljum meta jkun mgħoti flimkien ma' rifampicin, mingħajr il-preżenza ta' inibitur qawwi ta' CYP3A4. Dan l-aġġustament fid-doża ma giex studjat f'pazjenti b'HIV. Ara wkoll sezzjoni 4.4.
Rifampicin + efavirenz	Il-kombinazzjoni ma' żewġ indutturi ma kinetx studjata. Jista' jkun hemm riskju ta' livelli anqas milli mixtieqa flimkien ma' riskju ta' nuqqas ta' rispons viroloġiku u żvilupp ta' rezistenza.	L-użu ta' CELSENTRI flimkien ma' rifampicin+efavirenz mhux rakkomandat.
Rifabutin + PI	Ma kinux studjati. Rifabutin hu kkunsidrat bħala induttur aktar dgħajjed minn rifampicin. Meta rifabutin jingħata ma' inibituri	Id-doża ta' CELSENTRI għandha tkun imnaqqsa għal 150 mg darbtejn kuljum meta dan ikun mgħoti ma' rifabutin

	ta' Protease li huma inibituri qawwija ta' CYP3A4, hu mistenni li finalment ikun hemm effett inibitorju fuq maraviroc.	u PI (<u>għajr ma' tipranavir/ritonavir fejn id-doża għandha tkun ta' 300 mg darbtejn kuljum</u>). Ara wkoll sezzjoni 4.4. Użu ta' CELSENTRI flimkien ma' fosamprenavir/ritonavir mhux irrakkomandat.
Clarithromycin, Telithromycin	Ma kinux studjati, madanakollu t-tnejn huma inibituri qawwija ta' CYP3A4 u għalhekk mistennija li jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' maraviroc.	Id-doża ta' CELSENTRI għandha titnaqqas għal 150 mg darbtejn kuljum meta mogħtija ma' clarithromycin u telithromycin.
ANTIKONVULSANTI		
Carbamezepine, Phenobarbital, Phenytoin	Ma kinux studjati, iżda dawn huma indutturi potenti ta' CYP3A u mistennija li jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' maraviroc.	Id-doża ta' CELSENTRI għandha tizzied għal 600 mg darbtejn kuljum meta mogħtija ma' carbamezepine, phenobarbital jew phenytoin fin-nuqqas ta' inibitur potenti ta' CYP3A.
ANTIFUNGALI		
Ketoconazole 400 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc AUC _{tau} : ↑ 5.00 Maraviroc C _{max} : ↑ 3.38 Il-konċentrazzjonijiet ta' ketoconazole ma tkejlux, l-ebda effett mhu mistenni	Id-doża ta' CELSENTRI għandha titnaqqas għal 150 mg darbtejn kuljum meta mogħtija ma' ketoconazole.
Itraconazole	Ma kienx studjat. Itraconazole huwa inibitur qawwi ta' CYP3A4 u huwa mistenni li jżid l-esponiment ta' maraviroc.	Id-doża ta' CELSENTRI għandha titnaqqas għal 150 mg darbtejn kuljum meta mogħtija ma' itraconazole.
Fluconazole	Fluconazole, huwa kkunsidrat bħala inibitur moderat ta' CYP3A4. Studji PK tal-popolazzjoni jindikaw li ma hemmx bżonn aġġustament fid-doża ta' maraviroc.	CELSENTRI 300 mg darbtejn kuljum għandu jkun mgħoti b'kawtela meta dan jingħata flimkien ma' fluconazole.
ANTIVIRALI		
ANTI-HBV		
Pegylated interferon	Pegylated interferon ma ġiex studjat, mhija mistennija l-ebda interazzjoni.	CELSENTRI 300 mg darbtejn kuljum u pegylated interferon jistgħu jingħataw flimkien mingħajr ebda aġġustament tad-doża.
ANTI-HCV		
Ribavirin	Ribavirin ma ġiex studjat, mhija mistennija l-ebda interazzjoni.	CELSENTRI 300 mg darbtejn kuljum u ribavirin jistgħu jingħataw flimkien mingħajr ebda aġġustament tad-doża.
ABBUŻ TA' DROGA		
Methadone	Ma kienx studjat, l-ebda interazzjoni mhija mistennija.	CELSENTRI 300 mg darbtejn kuljum u methadone jistgħu jigu mgħotija flimkien

		mingħajr ebda aġġustament tad-doża.
Buprenorphine	Ma kienx studjat, l-ebda interazzjoni mhija mistennija.	CELSENTRI 300 mg darbtejn kuljum u buprenorphine jistgħu jiġu mgħotija flimkien mingħajr ebda aġġustament tad-doża.
PRODOTTI MEDICINALI LI JNAQQSU IL-LIPIDI FID-DEMM		
Statins	Ma kienx studjat, l-ebda interazzjoni mhija mistennija.	CELSENTRI 300 mg darbtejn kuljum u statins jistgħu jiġu mgħotija flimkien mingħajr ebda aġġustament tad-doża.
ANTIARRITMIĊI		
Digoxin 0.25 mg Doża Waħda (maraviroc 300 mg BID)	Digoxin. AUC_t : ↔ 1.00 Digoxin. C_{max} : ↔ 1.04 Il-koncentrazzjonijiet ta' maraviroc ma tkejlux, ma hija mistennija l-ebda interazzjoni.	CELSENTRI 300 mg darbtejn kuljum u digoxin jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustament fid-doża. L-effett ta' maraviroc fuq digoxin bid-doża ta' 600 mg BID ma ġiex studjat.
KONTRACETTIVI ORALI		
Ethinylestradiol 30 mcg QD (maraviroc 100 mg BID)	Ethinylestradiol. AUC_t : ↔ 1.00 Ethinylestradiol. C_{max} : ↔ 0.99 Il-koncentrazzjonijiet ta' maraviroc ma kinux imkejla, l-ebda interazzjoni mhija mistennija.	CELSENTRI 300 mg darbtejn kuljum u ethinylestradiol jistgħu jiġu mgħotija flimkien mingħajr ebda aġġustament tad-doża.
Levonorgestrel 150 mcg QD (maraviroc 100 mg BID)	Levonorgestrel. AUC_{12} : ↔ 0.98 Levonorgestrel. C_{max} : ↔ 1.01 Il-koncentrazzjonijiet ta' maraviroc ma kinux imkejla, l-ebda interazzjoni mhija mistennija.	CELSENTRI 300 mg darbtejn kuljum u levonorgestrel jistgħu jiġu mgħotija flimkien mingħajr ebda aġġustament tad-doża.
SEDATTIVI		
Benzodiazepines		
Midazolam 7.5 mg doża waħda (maraviroc 300 mg BID)	Midazolam. AUC : ↔ 1.18 Midazolam. C_{max} : ↔ 1.21 Il-koncentrazzjonijiet ta' maraviroc ma kinux imkejla, l-ebda interazzjoni mhija mistennija.	CELSENTRI 300 mg darbtejn kuljum u midazolam jistgħu jiġu mgħotija flimkien mingħajr ebda aġġustament tad-doża.
PRODOTTI TAL-HXEJJEX		
St John's Wort <i>(Hypericum Perforatum)</i>	Il-koncentrazzjoni ta' maraviroc mistennija li tonqos sostanzjalment meta dan ikun mgħoti flimkien ma' St. John's Wort u dan jista' jirriżulta f'livelli sub-ottimali ta' maraviroc, u hekk jwassal għal telf fir-rispons viroloġiku u possibilment reżistenza għal maraviroc.	Użu fl-istess żmien ta' maraviroc u St. John's Wort jew prodotti li jkun fihom St. John's Wort mhux rakkomandat.

^a Irreferi għal Tabella 1 għal rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ pedjatriku ta' maraviroc meta mogħtija flimkien ma' terapija antiretrovirali jew prodotti mediċinali oħra.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' maraviroc f'nisa tqal. L-effett ta' maraviroc fit-tqala tal-bniedem mhux magħruf. Studji fl-animali wrew tossiċità riproduttiva f'esponimenti għolja. Attività farmakoloġika primarja (affinità għar-riċettur CCR5) kienet limitata fl-ispeċi li ġew studjati (ara sezzjoni 5.3). Maraviroc għandu jintuża biss waqt it-tqala jekk il-benefiċċju mistenni jiġġustifika r-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk maraviroc jiġix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Dejta tossikoloġika fl-animali wriet li kien hemm eliminazzjoni estensiva ta' maraviroc fil-halib. L-attività farmakoloġika primarja (affinità għar-riċettur CCR5) kienet limitata fl-ispeċi li ġew studjati (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż.

Huwa rrakkomandat li l-ommijiet li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom sabiex jevitaw it-trażmissjoni tal-HIV.

Fertilità

M'hemmx dejta dwar l-effetti ta' Maraviroc fuq il-fertilità tal-bniedem. Fil-firien, ma kien hemm l-ebda effetti avversi fuq il-fertilità maskili jew femminili (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Maraviroc m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, il-pazjenti għandhom jiġu avżati li ġie rrapportat sturdament waqt il-kura b'maraviroc. Wiehed għandu jzomm f'moħħu l-istatus kliniku tal-pazjent u l-profil ta' reazzjonijiet avversi ta' maraviroc meta tiġi kkunsidrata l-hila tal-pazjent biex issuq, jirkebb rota jew iħaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Adulti

L-evalwazzjoni tar-reazzjonijiet avversi b'rabta mal-kura hija bbażata fuq informazzjoni miġbura minn żewġ studji ta' Fażi 2b/3 f'pazjenti adulti b'esperjenza ta' kura (MOTIVATE 1 u MOTIVATE 2) u studju wiehed f'pazjenti li qatt ma' hadu kura qabel (MERIT) infettati bl-HIV-1 CCR5-tropiku (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati ta' sikwit li seħħew fl-istudji ta' Fażi 2b/3 kienu dardir, dijarea, għeja u wġiġħ ta' ras. Dawn ir-reazzjonijiet avversi kienu komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$).

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi (SOC) u l-frekwenza. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji. Il-frekwenzi huma definiti bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli). Ir-reazzjonijiet avversi u anormalitajiet tal-laboratorju li huma murija hawn taht mhumiex aġġustati skont l-esponiment.

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi osservati fi provi kliniċi u wara t-tqeghid fis-suq

Sistema ta' Klassifika ta' l- Organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Pnewmonja, kandidjasi esofaġali	mhux komuni
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Kanċer fil-kanal li jwassal il-bili mill-fwied għall-musrana, limfoma kbira mifruxataċ-ċelluli B, marda ta' Hodgkin, metastasi għal ġol-għadam, metastasi għal ġol-fwied, metastasi għal ġol-peritoneu, kanċer nasofaringali, kanċer esofaġali	rari
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Anemija	komuni
	Panċitopenija, granulocitopenija	rari
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoressija	komuni
Disturbi psikjatriċi	Depressjoni, nuqqas ta' rqaq	komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Aċċessjonijiet u disturbi tal-aċċessjonijiet	mhux komuni
Disturbi fil-qalb	Angina pectoris	rari
Disturbi vaskulari	Pressjoni baxxa relatata mal-pożizzjoni tal-ġisem (ara sezzjoni 4.4)	mhux komuni
Disturbi gastro-intestinali	Uġiġħ addominali, gass addominali, dardir	komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara*	Żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase	komuni
	Iperbilirubinimja, żieda fil-gamma-glutamyltransferase	mhux komuni
	Epatite tossika, insuffiċjenza tal-fwied, ċirrozi tal-fwied, żieda fl-alkaline phosphatase tad-demem	rari
	Insuffiċjenza tal-fwied b'fatturi allergiċi	rari ħafna
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx	komuni
	Is-sindrome ta' Stevens-Johnson / Nekrolisi tossika tal-epidermide	rari / mhux magħruf
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Mijożite, żieda fil-creatine phosphokinase fid-demem	mhux komuni
	Atrofija tal-muskoli	rari
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Insuffiċjenza tal-kliewi, proteinurja	mhux komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja	komuni

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Kienu rrapportati reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva ttardjati, normalment fi żmien 2-6 ġimgħat wara l-bidu tat-terapija, inklużi raxx, deni, esinofilja u reazzjonijiet tal-fwied (ara wkoll sezzjoni 4.4). Reazzjonijiet tal-ġilda u tal-fwied jistgħu jseħħu bħala avvenimenti singoli jew flimkien.

F'pazjenti infettati bl-HIV li jkollhom defiċjenza immuni severa fil-mument tal-bidu ta' terapija antiretrovirali kkombinata (CART), tista' tiżviluppa reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet opportunistiċi bla sintomi jew residwi. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrapportati wkoll; madankollu, iż-żmien irrapportat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

Kienu rrapportati każijiet ta' osteonekrosi, speċjalment f'pazjenti b'fatturi ta' riskju rikonoxxuti b'mod ġenerali, mard avanzat tal-HIV jew esponiment fuq perijodu ta' żmien twil għal terapija antiretrovirali kkombinata (CART). Il-frekwenza ta' dan mhux magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Ġew irrapportati każijiet ta' sinkope ikkawżati minn pressjoni baxxa relatata mal-pożizzjoni tal-ġisem.

Anormalitajiet tal-laboratorju

Tabella 4 turi l-inċidenza $\geq 1\%$ ta' anormalitajiet ta' Grad 3-4 (kriterji ACTG) ibbażata fuq iċ-ċaqliq massimu fil-valuri tat-test fil-laboratorju mingħajr ma jitqiesu l-valuri bażiċi.

Tabella 4: Inċidenza $\geq 1\%$ ta' anormalitajiet ta' grad 3-4 (kriterji ACTG) ibbażata fuq iċ-ċaqliq massimu fil-valuri tat-test fil-laboratorju mingħajr ma jitqiesu l-istudji tal-linja bażi (MOTIVATE 1 u MOTIVATE 2 (analizi miġbura, sa 48 ġimgħa)

Parametru tal-laboratorju	Limitu	Maraviroc 300 mg darbtejn kuljum + OBT N =421* (%)	OBT waħedha N =207* (%)
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			
Aspartate aminotransferase	>5.0x ULN	4.8	2.9
Alanine aminotransferase	>5.0x ULN	2.6	3.4
Bilirubin Totali	>5.0x ULN	5.5	5.3
Disturbi gastro-intestinali			
Amylase	>2.0x ULN	5.7	5.8
Lipase	>2.0x ULN	4.9	6.3
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika			
Għadd assolut ta' newtrofils	<750/mm ³	4.3	1.9

ULN: Limitu ta' Fuq tan-Normal

OBT: L-Aħjar Terapija fl-Isfond

* Perċentwali bbażati fuq il-pazjenti totali evalwati għal kull parametru tal-laboratorju

L-istudji MOTIVATE ġew estiżi aktar mis-96 ġimgħa, b'fażi ta' osservazzjoni estiża għal 5 snin sabiex tiġi vvalutata s-sigurtà fit-tul ta' maraviroc. Is-Sigurtà Fit-Tul/ Punti ta' Tmiem Magħżula (LTS/SE) inkludew mewta, avvenimenti li jiddefinixxu l-AIDS, indeboliment tal-fwied, infart Mijokardijaku/iskemja kardijaka, malinni, rabdomijolizi u avvenimenti infettużi serji oħrajn b'kura b'maraviroc. L-inċidenza ta' dawn il-punti ta' tmiem magħżula għal individwi fuq maraviroc f'din il-fażi ta' osservazzjoni kienet konsistenti mal-inċidenza li dehret f'punti ta' tmiem aktar kmieni fl-istudji.

F'pazjenti li qatt ma' ħadu kura qabel, l-inċidenza ta' anormalitajiet tal-laboratorju ta' grad 3 u 4 bl-użu ta' kriterji ACTG, kienet simili fost il-gruppi ta' kura ta' maraviroc u efavirenz.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-profil ta' reazzjonijiet avversi f'pazjenti pedjatriċi huwa bbażat fuq dejta dwar is-sigurtà ta' 48 Ġimgħa minn studju A4001031 li fih 103 pazjenti esperjenzati bil-kura infettati bl-HIV-1 li kellhom bejn sentejn u <18-il sena rċievew maraviroc darbtejn kuljum bl-aħjar terapija fl-isfond (OBT, optimised background therapy). B'mod ġenerali, il-profil tas-sigurtà f'pazjenti pedjatriċi kien simili għal dak osservat fi studji kliniċi fl-adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

L-oghla doża mogħtija fl-istudji kliniċi kienet 1200 mg. Ir-reazzjoni avversa li tillimita d-doża kienet pressjoni baxxa relatata mal-pożizzjoni tal-ġisem.

Titwil ta' l-intervall QT ġie muri fil-klieb u x-xadini b'koncentrazzjonijiet fil-plasma ta' 6 u 12-il darba aktar, rispettivament, minn dawk mistennija fil-bniedem bid-doża massima rakkomandata ta' 300 mg darbtejn kuljum. Madankollu, ma deher l-ebda titwil klinikament sinifikanti fil-QT meta mqabbel ma' OBT waħdu fl-istudji kliniċi ta' Fażi 3 bl-użu tad-doża rakkomandata ta' maraviroc jew fi studju farmakokinetiku speċifiku biex jiġi evalwat il-potenzjal ta' maraviroc li jtawwal l-intervall QT.

Immaniġġjar

M'hemmx antidotu speċifiku għal doża eċċessiva b'maraviroc. Il-kura ta' doża eċċessiva għandu jikkonsisti f'miżuri generali ta' sostenn fosthom iż-żamma tal-pazjent f'pożizzjoni wiċċu 'l fuq, valutazzjoni bir-reqqa tas-sinjali vitali tal-pazjent, il-pressjoni tad-demem u ECG.

Jekk tkun indikata, l-eliminazzjoni ta' maraviroc attiv mhux assorbit għandha tinkiseb permezz ta' emesi jew ħasil tal-istonku. Jista' jiġi amministrat ukoll faħam attiv biex jgħin fit-tneħħija tas-sustanza attiva mhux assorbita. Billi maraviroc jehel moderatament mal-proteini tad-demem, dijalisi tista' tkun utli fit-tneħħija ta' din il-medicina. Immaniġġjar addizzjonali għandu jkun kif irrakkomandat miċ-ċentru nazzjonali tal-veleni, fejn disponibbli.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku, antivirali oħra, Kodiċi ATC: J05AX09

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Maraviroc jifforma parti minn klassi terapewtika msejha antagonisti ta' CCR5. Maraviroc jehel b'mod selettiv mar-riċettur tal-chemokine uman CCR5, u hekk jimpedixxi lill-HIV-1 CCR5-tropiku milli jidhol fiċ-ċelloli.

Attività antivirali *in vitro*

Maraviroc ma għandu ebda attività antivirali *in vitro* kontra virusis li jistgħu jużaw CXCR4 bħala l-ko-riċettur tad-dhul tagħhom (virus tropiku doppju jew CXCR4-tropiku, flimkien issir referenza għalihom bħala virus 'li juża CXCR4' hawn taħt). Il-valur EC90 aġġustat skont is-serum, fi 43 isolat kliniku primarju, kien 0.57 (0.06 – 10.7) ng/mL mingħajr ebda bdil sinifikanti bejn is-sotto-tipi differenti studjati. L-attività antivirali ta' maraviroc kontra l-HIV-2 għadha ma ġietx evalwata. Għal aktar dettalji jekk jogħġbok irreferi għal <http://www.ema.europa.eu/htms/human/epar/eparintro>.

Meta ntuża ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra f'kultura ta' ċelluli t-tahlita ta' maraviroc ma kinetx antagonista għal medda ta' NRTIs, NNRTIs, PIs u l-inibitur tal-fużjoni tal-HIV enfuvirtide.

Evitar Viroloġiku

Evitar viroloġiku minn maraviroc jista' jsehħ permezz ta' 2 rotot: il-feġġa tal-virus preezistenti li jista' juża CXCR4 bħala l-ko-riċettur ta' dhul tiegħu (virus li juża CXCR4) jew l-għażla ta' virus li jibqa' juża biss CCR5 marbut mal-medicina (virus tropiku CCR5).

In vitro

Il-varjanti ta' HIV-1 b'suxxettibilità mnaqqsa għal maraviroc ġew magħżula *in vitro*, wara passaġġ konsekuttiv ta' żewġ virusis CCR5-tropiċi (0 razza tal-laboratorju, 2 iżolati kliniċi). Il-virusis reżistenti għal maraviroc baqgħu CCR5-tropiċi u ma kien hemm l-ebda qalba minn virus CCR5-tropiku għal virus li juża CXCR4.

Reżistenza fenotipika

Il-kurvi tar-rispons mal-koncentrazzjoni għall-virusis reżistenti għal maraviroc kienu kkaratterizzati fenotipikament minn kurvi li ma laħqux inibizzjoni 100% f'analizi tal-medicina fejn intużaw dilwizzjonijiet konsekuttivi ta' maraviroc (<100 % perċentwal massimu ta' inibizzjoni (MPI, maximal percentage inhibition)). Id-drabi ta' bidla tradizzjonali fl-IC₅₀/IC₉₀ ma kinitx parametru utli biex titkejjel ir-reżistenza fenotipika, minhabba li xi kultant, dawk il-valuri ma nbidlux minkejja li s-senittività tnaqqset b'mod sinjifikanti.

Reżistenza ġenotipika

Instab li l-mutazzjonijiet jakkumulaw fil-glikoproteina envelop gp120 (il-proteina virali li tingħaqad mal-ko-riċettur CCR5). Il-pożizzjoni ta' dawn il-mutazzjonijiet ma kinitx konsistenti bejn iżolati differenti. Għaldaqstant, ir-relevanza ta' dawn il-mutazzjonijiet għas-suxxettibilità ta' maraviroc f'virusis oħra mhijiex magħrufa.

Cross-resistance in vitro:

Iżolati kliniċi tal-HIV-1 li kienu reżistenti għal NRTIs, għal NNRTIs, għal PIs u għal enfuvirtide kienu kollha suxxettibli għal maraviroc f'kulturi taċ-ċelluli. Virusis reżistenti għall-maraviroc li ħargu *in vitro* baqgħu sensittivi għal inibitur tal-fużjoni enfuvirtide u għall-PI saquinavir.

In vivo

Pazjenti Adulti Esperjenzati bil-Kura

Fl-istudji ewlenin (MOTIVATE 1 u MOTIVATE 2), 7.6% tal-pazjenti kellhom bidla fir-riżultat tat-tropiżmu minn CCR5-tropiku għal CXCR4-tropiku jew tropiku doppju/imħallat bejn meta sar l-eżami u l-linja bażi (perjodu ta' 4-6 ġimghat).

Falliment ma' virus li juża CXCR4

Virus li juża CXCR4 kien misjub fil-punt meta t-terapija ma ħadmitx f'madwar 60% tal-individwi li fihom falliet il-kura b'maraviroc, mqabbel ma' 6% tal-individwi li fihom ma ħadmitx il-kura fil-grupp kkurat b'OBT biss. Sabiex ikun investigat l-origini tal-virus li juża CXCR4 li ħareġ waqt it-trattament, analiżi klonali ddettaljata saret fuq virus minn 20 individwu rappreżentattiv (16-il individwu mill-grupp tal-fergħa ta' maraviroc u 4 individwi mill-fergħa ta' kura b'OBT biss) li fihom il-virus li juża CXCR4 instab fil-punt meta t-terapija ma ħadmitx. Din l-analiżi wriet li l-virus li juża CXCR4 ħareġ minn depożitu tal-virus li juża CXCR4 pre-eżistenti, li ma kienx instab fil-linja bażi iktar milli minhabba mutazzjoni ta' virus tropiku CCR5 li kien preżenti fil-linja bażi. Analizi ta' tropiżmu wara li terapija ta' maraviroc ma ħadmitx meta kien hemm virus li juża CXCR4 f'pazjenti bil-virus CCR5 fil-linja bażi, uriet li l-popolazzjoni tal-virus marret lura għal tropiżmu CCR5 fi 33 minn 36 pazjent b'iktar minn 35 ġurnata ta' *follow-up*.

Fil-punt meta t-terapija meta kien hemm virus li juża CXCR4 ma ħadmitx, il-mudell ta' reżistenza għal medicini antiretrovirali oħra tidher simili għal dik tal-popolazzjoni CCR5-tropiku fil-linja bażi. Għal din ir-raġuni meta tingħażel l-iskeda ta' kura, wiehed għandu jassumi li l-virusis li jagħmlu parti minn dik il-popolazzjoni ta' virusis li jużaw CXCR4 li ma kinux ġew misjuba qabel (i.e. il-popolazzjoni virali minuri) għandhom l-istess mudell ta' reżistenza bħal dik tal-popolazzjoni ta' CCR5-tropiku.

Falliment bil-virus tropiku CCR5

Reżistenza fenotipika

F'pazjenti b'virus tat-tip CCR5-tropiku fil-punt meta l-kura b'Cmaraviroc matkunx ħadmet, 22 pazjent minn 58, urew virus b'sensittività mnaqqsa għal maraviroc. Fil-bqija tal-pazjenti, 36, ma kienx hemm evidenza ta' virus b'sensittività mnaqqsa, kif identifikat b'analizi viroloġika esploratorja fuq grupp rappreżentattiv ta' pazjenti. Il-grupp tal-aħħar kellu markaturi li jikkorrelataw ma' nuqqas ta' kif tkun segwita t-terapija (livelli baxxi u varjabbli ta' medicina u spiss, punteġġ ikkalkulat ta' sensitività residwa għolja ta' OBT). F'pazjenti li fallew il-kura b'virus CCR5 tropiku biss, maraviroc jista' xorta waħda jkun ikkunsidrat attiv jekk il-MPI huwa $\geq 95\%$ (Analizi PhenoSense Entry). Attività residwa ta' virusis *in vivo* b'valuri MPI $< 95\%$ ma ġietx stabbilita.

Reżistenza ġenotipika

Numru relattivament żgħir ta' individwi li rċievew terapija li kien fiha maraviroc ma rnexxewx b'reżistenza fenotipika (jiġifieri, il-ħila li jintuza CCR5 marbut mal-medicina b'MPI $< 95\%$). S'issa, ma ġiet identifikata l-ebda mutazzjoni (signature). Is-sostituzzjonijiet tal-amminoacidu gp120 identifikati s'issa jiddependu mill-kuntest u ma jistgħux jitbassru b'mod inerenti fir-rigward ta' suxxettibbiltà għal maraviroc.

Pazjenti Pedjatriċi li Diġà Ħadu l-Kura Qabel

Fl-analizi ta' Ġimgħa 48 (N=103), ġie identifikat virus mhux CCR5 tropiku f'5/23 (22 %) individwi fil-falliment viroloġiku. Individwu addizzjonali wieħed kellu virus CCR5 tropiku b'suxxettibbiltà mnaqqsa għal maraviroc fil-falliment viroloġiku, għalkemm dan ma nżammx fl-aħħar tal-kura. Individwi b'falliment viroloġiku ġeneralment deħru li kellhom konformità baxxa għal kemm maraviroc kif ukoll l-elementi antiretrovirali tal-isfond tar-reġimens tagħhom. B'mod ġenerali, il-mekkaniżmi ta' reżistenza għal maraviroc osservati f'din il-popolazzjoni pedjatrika li ħadet il-kura qabel kienu simili għal dawk osservati fil-popolazzjonijiet tal-adulti.

Riżultati kliniċi

Studji fuq Pazjenti Adulti li Diġà Ħadu l-Kura Qabel Infettati bil-Virus CCR5-tropiku

L-effikaċja klinika ta' maraviroc (flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra) fuq il-livelli ta' HIV RNA fil-plasma u l-għadd taċ-ċelloli CD4+ ġew investigati f'żewġ studji ewlenin, double blind, multicentriċi, randomized (MOTIVATE 1 u MOTIVATE 2, n=1076) f'pazjenti infettati bil-virus tal-HIV-1 CCR5 tropiku kif stabbilit bl-Analizi Monogram Trofile.

Il-pazjenti li kienu elegibbli għal dawn l-istudji kellhom esponiment preċedenti għal mill-inqas 3 klassijiet ta' prodotti mediċinali antiretrovirali [≥ 1 NRTIs, ≥ 1 NNRTIs, ≥ 2 PIs, u/jew enfurvirtide] jew reżistenza dokumentata għal mill-anqas membru wieħed ta' kull klassi. Il-pazjenti ġew magħzula fi proporzjon ta' 2:2:1 għal maraviroc 300 mg darba kuljum (ekwivalenza tad-doża) darba kuljum, darbtejn kuljum jew placebo f'kombinazzjoni ma' sfond ottimizzat magħmul minn 3 sa 6 prodotti mediċinali antiretrovirali (eskluzja doża baxxa ta' ritonavir). L-OBT intgħażel fuq il-baži tal-istorja ta' kura preċedenti tal-pazjent u kejl ta' reżistenza virali ġenotipika u fenotipika fil-linja baži

Tabella 5: Karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażi tal-pazjenti (studji miġburin MOTIVATE 1 u MOTIVATE 2)

Karatteristiċi Demografiċi u tal-linja Bażi	Maraviroc 300 mg darbtejn kuljum + OBT N = 426	OBT waħdu N = 209
Età (snin) (Medda, snin)	46.3 21-73	45.7 29-72
Sess maskil	89.7%	88.5%
Razza (Bajda/Sewda/Oħra)	85.2% / 12% / 2.8%	85.2% / 12.4% / 2.4%
Linja Bażi Medja ta' HIV-1 RNA (log ₁₀ kopji/mL)	4.85	4.86
Linja Bażi Medjana tal-Għadd taċ-Ċelloli CD4+ (ċelloli/mm ³) (medda, ċelloli/mm ³)	166.8 (2.0-820.0)	171.3 (1.0-675.0)
Screening tat-Tagħbija Virali ≥100,000 kopja/mL	179 (42.0%)	84 (40.2%)
Linja Bażi tal-Għadd taċ-Ċelloli CD4+ ≤200 ċellola/mm ³	250 (58.7%)	118 (56.5%)
Numru (Perċentwal) ta' pazjenti b'punteġġ GSS 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%)

¹Ibbażat fuq analiżi ta' rezistenza GeneSeq.

Numru limitat ta' pazjenti ta' etniċità oħra differenti minn Kawkasiċi kienu inklużi fl-istudji kliniċi ewlenin, għalhekk it-tagħrif disponibbli għal dawn il-popolazzjonijiet ta' pazjenti huwa limitat.

Iż-zieda medja fl-għadd taċ-ċelloli CD4+ mil-linja bażi f'pazjenti li fallew il-kura b'bidla fir-riżultat tat-tropiżmu għal tropiku doppju/imhallat jew CXCR4, fil-grupp ta' maraviroc 300 mg darbtejn kuljum + OBT (+56 ċelloli/mm³) kienet ikbar minn dik li dehret f'pazjenti li fallew kura b'OBT waħdu (+13.8 ċelloli/mm³) kien x'kien it-tropiżmu.

Tabella 6: Rizultati tal-Effikaċja f'ġimgha 48 (studji miġbura MOTIVATE 1 u MOTIVATE 2)

Rizultati	Maraviroc 300 mg darbtejn kuljum + OBT N=426	OBT wahdu N=209	Differenza fil-Kura ¹ (Intervall ta' kunfidenza ²)
HIV-1 RNA Bidla medja mil-linja bażi (log ₁₀ kopji/mL)	-1.837	-0.785	-1.055 (-1.327, -0.783)
Perċentwal ta' pazjenti b'HIV-1 RNA <400 kopja/mL	56.1%	22.5%	Proporzjon ta' probabbiltà: 4.76 (3.24, 7.00)
Perċentwal ta' pazjenti b'HIV-1 RNA <50 kopja/mL	45.5%	16.7%)	Proporzjon ta' probabbiltà: 4.49 (2.96, 6.83)
Għadd ta' ċelloli CD4+ Bidla medja mil-linja bażi (ċelloli/uL ³)	122.78	59.17	63.13 (44.28, 81.99) ²

¹ valur p < 0.0001

² Għat-tragwardi finali kollha tal-effikaċja l-intervalli ta' kunfidenza kienu 95%, hlief għall-Bidla fil-HIV-1 RNA mil-linja bażi, li kienet 97.5%

F'analizi retrospettiva tal-istudji MOTIVATE b'assagġ aktar sensitiv għall-iskrinjar ta' tropiżmu (Trofile ES), ir-rati ta' rispons (<50 kopja/mL fil-ġimgha 48) f'pazjenti b'virus CCR5-tropiku biss mikxuf fil-linja bażi kienu 48.2% f'dawk ikkurati b'maraviroc + OBT (n=328), u 16.3% f'dawk ikkurati b'OBT wahdu (n=178).

Maraviroc 300 mg darbtejn kuljum + OBT kien aqwa minn OBT wahdu fis-sottogruppi ta' pazjenti kollha analizzati (ara Tabella 7). Pazjenti b'livell baxx hafna ta' CD4+ fil-linja bażi (i.e. <50 ċellula/uL) kellhom rizultat inqas favorevoli. Dan is-sottogrupp għandu grad għoli ta' markaturi pronjostici ħżiena, i.e. rezistenza estensiva u linja bażi ta' tagħbija virali għolja. Madanakollu, xorta intwera benefiċċju sinifikanti tal-kura b'maraviroc meta mqabbel ma' OBT wahdu (ara Tabella 7).

Tabella 7: Proporzjon ta' pazjenti li kisbu <50 kopja/mL f'Ġimgha 48 skont is-sottogrupp (Studji miġbura MOTIVATE 1 u MOTIVATE 2)

Sottogruppi	HIV-1 RNA <50 kopja/mL	
	Maraviroc 300 mg darbtejn kuljum+ OBT N=426	OBT wahdu N=209
Skrinjar HIV-1 RNA (kopji/mL):		
<100,000	58.4%	26.0%
≥100,000	34.7%	9.5%
Linja Bażi ta' CD4+(ċelluli/uL):		
<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%
Numru ta' ARV attivi f'OBT ^{1,2} :		
0	32.7%	2.0%

1	44.5%	7.4%
2	58.2%	31.7%
≥3	62%	38.6%

¹Ibbażati fuq puntegg GSS.

Studji fuq Pazjenti Adulti Esperjenzati bil-Kura Infettati bil-Virus Mhux CCR5-tropiku

Studju A4001029 kien studju esploratorju magħmul f'pazjenti infettati b'CXCR4 HIV-1 doppju/mhallat jew tropiku b'disinn simili għall-istudji MOTIVATE 1 u MOTIVATE 2. L-użu ta' maraviroc ma kienx assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti fl-HIV-1 RNA meta mqabbel mal-placebo f'dawn l-individwi u ma gie nnutat l-ebda effett avvers fuq l-għadd ta' ċelloli CD4+.

Studji fuq Pazjenti Adulti li Qatt Ma Ħadu Kura Qabel Infettati bil-Virus CCR5-tropiku

L-istudju *randomised* u *double-blinded* (MERIT), qabbel maraviroc ma' efavirenz, it-tnejn mgħotija flimkien ma' zidovudine/lamivudine (n=721, 1:1). Wara 48 ġimgħa ta' kura, maraviroc ma laħaqx non-inferjorità ma' efavirenz għat-tragward finali ta' HIV-1 RNA < 50 kopja/mL (65.3 vs. 69.3 % rispettivament, limitu ta' kunfidenza l-aktar baxx ta' -11.9%). Aktar pazjenti li kienu qed jiġu kkurati b'maraviroc waqqfu l-kura minħabba nuqqas ta' effikaċja (43 vs.15) u fost dawn il-pazjenti, dawk li żviluppaw reżistenza għal NRTI (primarjament għal-lamivudine) kienu l-aktar il-pazjenti li ħadu maraviroc. Inqas pazjenti waqqfu l-kura b'maraviroc minħabba reazzjonijiet avversi (15 vs.49).

Studji fuq Pazjenti Adulti Koinfettati bil-virus tal-Epatite B u/jew l-Epatite C

Is-sigurtà epatika ta' maraviroc flimkien ma' aġenti antiretrovirali oħra fl-invidwidi infettati bl-HIV-1 CCR5-tropiku b'HIV RNA <50 kopja/mL, koinfettati bil-Virus tal-Epatite C u jew tal-Epatite B giet evalwata fi studju multiċentriku, *randomized*, *double blind*, ikkontrollat mill-placebo. 70 individwu (Child Pugh Klassi A, n=64; Child Pugh Klassi B, n=6) ġew randomizzati għall-grupp ta' maraviroc u 67 individwu (Child Pugh Klassi A, n=59; Child Pugh Klassi B, n=8) ġew randomizzati għall-grupp tal-placebo.

L-objettiv ewlieni vvaluta l-inċidenza ta' anormalitajiet ALT ta' Grad 3 u 4 (>5x tal-aktar limitu tanormal (ULN) jekk il-linja bażi tkun ALT ≤ ULN; jew >3.5x tal-linja bażi jekk il-linja bażi tkun ALT > ULN) f'Ġimgħa 48. Individwu wieħed f'kull fergħa ta' kura ssodisfa t-tragward finali primarju sa Ġimgħa 48 (f'Ġimgħa 8 għall-placebo u f'Ġimgħa 36 għall-fergħa ta' maraviroc).

Studji fuq Pazjenti Pedjatriċi Esperjenzati bil-Kura Infettati bil-Virus CCR5-tropiku

Studju A4001031 huwa prova *open-label* multiċentrika f'pazjenti pedjatriċi (li għandhom sentejn sa inqas minn 18-il sena) infettati bl-HIV-1 CCR5-tropika, determinati mill-analiżi Trofile ta' sensitività mtejba. L-individwi kienu meħtieġa li jkollhom HIV-1 RNA ikbar minn 1,000 kopja għal kull mL waqt l-Iskrinjar.

L-individwi kollha (n = 103) irċievew maraviroc darbtejn kuljum u OBT. Id-dożagġ ta' maraviroc gie bbażat fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem u d-dożi ġew aġġustati abbażi ta' jekk l-individwu kienx qed jirċievi inibituri u/jew indutturi potenti ta' CYP3A.

F'pazjenti pedjatriċi b'test ta' tropiżmu li rnexxa, gie identifikat virus imhallat doppju/CXCR4-tropiku f'madwar 40 % tal-kampjuni tal-iskrinjar (8/27, 30 % fi tfal ta' bejn sentejn u 6 snin, 31/81, 38 % f'dawk li għandhom bejn 6 u 12-il sena u 41/90, 46 % f'dawk li għandhom bejn 12 u 18-il sena), li jenfasizza l-importanza tal-ittejtjar ta' tropiżmu anki fil-popolazzjoni pedjatrika.

Il-popolazzjoni kienet 52 % nisa u 69 % suwed, b'età medja ta' 10 snin (medda: sentejn sa 17-il sena). Fil-linja bażi, il-medja tal-HIV-1 RNA fil-plażma kienet ta' 4.3 log₁₀ kopji/mL (medda 2.4 sa 6.2 log₁₀ kopji għal kull mL), u l-medja tal-għadd ta' ċelloli CD4+ kienet ta' 551 ċellola/mm³ (medda 1 sa 1654 ċellola/mm³) u l-medja ta' CD4+ % kienet ta' 21 % (medda 0 % sa 42 %).

Wara 48 ġimgħa, l-użu ta' analiżi nieqsa, ta' qlib jew ta' waqfien tfisser falliment, 48 % tal-individwi kkurati b'maraviroc u OBT kisbu HIV-RNA fil-plażma ta' inqas minn 48 kopja/mL u 65 % tal-individwi kisbu HIV-1 RNA fil-plażma ta' inqas minn 400 kopja għal kull mL. Iz-żieda medja tal-għadd taċ-ċelloli CD4+ (perċentwal) mil-linja bażi għal Ġimgħa 48 kienet ta' 247 ċellola/mm³ (5 %).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment:

L-assorbiment ta' maraviroc huwa varjabbli b'aktar minn quċċata waħda. L-ogħla konċentrazzjonijiet medjani ta' maraviroc fil-plasma jintlaħqu sagħtejn (medda 0.5-4 sigħat) wara l-amministrazzjoni ta' doži orali singoli ta' pillola kummerċjali ta' 300 mg mogħtija lil voluntiera b'saħħithom. Il-farmakokinetika ta' maraviroc orali mhijiex proporzjonali mad-doża fuq il-medda tad-doża. Il-biodisponibilità assoluta ta' doża ta' 100 mg hi 23% u hija mistennija li tkun 33% bi 300 mg. Maraviroc hu sottostrat għat-trasportatur ta' efluss P-glikoproteina.

L-amministrazzjoni ta' pillola ta' 300 mg ma' kolazzjon b'kontenut għoli ta' xaħam naqqas is-C_{max} u l-AUC ta' maraviroc bi 33% u l-amministrazzjoni ta' 75 mg ta' soluzzjoni orali ma' kolazzjoni b'kontenut għoli ta' xaħam naqqas maraviroc u AUC b'73 % f'voluntiera adulti b'saħħithom. L-istudji bil-pilloli wrew effett fuq l-ikel imnaqqas b'doži ogħla.

Ma kienx hemm restrizzjonijiet tal-ikel fl-istudji fl-adulti (bl-użu ta' formulazzjonijiet ta' pilloli) jew fl-istudju pedjatriku (bl-użu ta' kemm formulazzjonijiet ta' pilloli kif ukoll ta' soluzzjonijiet orali). Ir-riżultati ma indikawx xi effikaċja rilevanti jew thassib dwar is-sigurtà relatat ma' jew kondizzjonijiet tad-dożaġġ ta' wara li wiehed ikun kiel jew ta' sawm. Għalhekk, maraviroc pilloli u soluzzjoni orali jistgħu jittiehdu mal-ikel jew waħidhom fid-doži rakkomandati fl-adulti, fl-adoloxxenti u fit-tfal li jkollhom sentejn jew aktar u li jiżnu tal-inqas 10 kg (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

Maraviroc jintrabat (madwar 76%) mal-proteini tal-plasma umana, u juri affinità moderata għall-albumin u l-glikoproteina tal-aċidu alpha-1. Il-volum tad-distribuzzjoni ta' maraviroc hu madwar 194 L.

Bijotrasformazzjoni

Studji fil-bnedmin u studji *in vitro* li wżaw mikrosomi tal-fwied uman u enzimi espressi wrew li maraviroc jiġi metabolizzat prinċipalment mis-sistema taċ-ċitokromu P450 għal metaboliti li huma essenzjalment inattivi kontra l-HIV-1. L-istudji *in vitro* jindikaw li CYP3A4 hija l-enzima prinċipali responsabbli għall-metabolizmu ta' maraviroc. L-istudji *in vitro* jindikaw ukoll li l-enzimi polimorfiċi CYP2C9, CYP2D6 u CYP2C19 ma jikkontribwixxux b'mod sinifikanti għall-metabolizmu ta' maraviroc.

Maraviroc hu l-akbar komponent li jiċċirkola (madwar 42% radjuattività) wara doża orali waħda ta' 300 mg. L-aktar metabolit sinifikanti li jiċċirkola fil-bniedem hu ammina sekondarja (madwar 22% radjuattività) iffurmata b'N-dealkylation. Dan il-metabolit polari m'għandu l-ebda attività farmakoloġika sinifikanti. Metaboliti oħrajn huma prodotti ta' mono-ossidazzjoni u huma biss komponenti minuri tar-radjuattività fil-plasma.

Eliminazzjoni

Ġie mwettaq studju dwar il-bilanċ tal-massa/eskrezzjoni billi ntuzat doża waħda ta' 300 mg ta' maraviroc tikkettat b'¹⁴C. Madwar 20% tar-radjutikketta kien irkuprat fl-awrina u 76% kien irkuprat fl-ippurgar fuq perjodu ta' 168 siegħa. Maraviroc kien il-komponent prinċipali preżenti fl-awrina (medja ta' 8% tad-doża) u fl-ippurgar (medja ta' 25% tad-doża). Il-bqija tneħħa bħala metaboliti. Wara għoti ġol-vini (30 mg), il-half-life ta' maraviroc kienet 13.2 siegħa, 22% tad-doża tneħħiet mhux

mibdula fl-awrina u l-valuri tat-tneħħija totali u tat-tneħħija mill-kliewi kienu 44.0 L/siegħa u 10.17 L/siegħa rispettivament.

Popolazzjonijiet tal-pazjenti speċjali:

Popolazzjoni pedjatrika:

Ġew evalwati farmakokinetiċi intensivi ta' maraviroc f'50 pazjent pedjatriku infettati bl-HIV-1, CCR5-tropiċi, esperjenzati bil-kura li kellhom bejn sentejn u 18-il sena (piż 10.0 sa 57.6kg) fl-istadju għat-ftitxija tad-doża tal-prova klinika A4001031. Id-doži ngħataw mal-ikel fi granet ta' evalwazzjoni farmakokinetika intensiva u ottimizzati biex jiksbu konċentrazzjoni medja fuq l-intervall tad-dożaġġ (C_{avg}) ta' aktar minn 100 ng/mL; minflok, maraviroc ingħata mal-ikel jew mingħajr ikel. Id-doża inizjali ta' maraviroc kienet skalata mid-doži tal-adulti bl-użu ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA, body surface area) ta' 1.73m² għat-tfal u faxex ibbażati fuq il-BSA (m²) għall-adoloxxenti. Barra minn hekk, id-dożaġġ kien ibbażat fuq jekk l-individwi kinux qed jirċievu inibituri potenti ta' CYP3A (38/50), indutturi potenti ta' CYP3A (2/50) jew prodotti mediċinali konkomitanti oħra li mhumiex inibituri potenti ta' CYP3A jew indutturi potenti ta' CYP3A (10/50) bħala parti minn OBT. Ġew evalwati farmakokinetiċi skarsi fl-individwi kollha inkluż is-47 individwu addizzjonali li kienu qed jirċievu inibituri potenti ta' CYP3A li ma hadux sehem fl-istadju għat-ftitxija tad-doża. L-impatt ta' inibituri u/jew indutturi potenti ta' CYP3A fuq il-parametri farmakokinetiċi ta' maraviroc f'pazjenti pedjatriċi kien simili għal dak osservat fl-adulti.

Faxex ibbażati fuq il-BSA (m²) ġie immodifikati għal faxex ibbażati fuq il-piż (kg) sabiex id-dożaġġ jiġi ssimplifikat u biex jitnaqqsu l-iżbalji fid-dożaġġ (ara sezzjoni 4.2). L-użu ta' doži bbażati fuq il-piż (kg) fi tfal u adoloxxenti infettati bl-HIV-1 esperjenzati bil-kura rriżulta f'esponimenti ta' maraviroc simili għal dawk osservati fl-adulti esperjenzati bil-kura li rċievu doži rakkomandati b' medikazzjonijiet konkomitanti. Il-farmakokinetika ta' maraviroc f'pazjenti pedjatriċi ta' taħt is-sentejn ma ġietx stabbilita (ara sezzjoni 4.2).

Anzjani

L-analiżi tal-popolazzjoni tal-istudji ta' Fażi 1/2a u Fażi 3 (età ta' 16-65 sena) saret u ma ġie osservat l-ebda effett tal-età (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliewi

Il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' 300 mg ta' maraviroc tqabblat fi studju li sar bejn individwi li għandhom indeboliment serju tal-kliewi ($CL_{cr} < 30$ mL/min, n=6) u mard renali tal-aħħar stadju (ESRD), u voluntiera b'saħħithom (n=6). L-AUC_{inf} (CV%) ġeometrika medja ta' maraviroc kienet kif ġej: voluntiera b'saħħithom (funzjoni renali normali) 1348.4 ng siegħa/mL (61%); indeboliment renali sever 4367.7 ng siegħa/mL (52%); ESRD (doża mogħtija wara d-dijalisi) 2677.4 ng siegħa/mL (40%); u ESRD (doża mogħtija qabel id-dijalisi) 2805.5 ng siegħa/mL (45%). Is-C_{max} (CV%) kienet 335.6 ng/mL (87%) fil-voluntiera b'saħħithom (funzjoni renali normali); 801.2 ng/mL (56%) f'dawk b'indeboliment renali sever; 576.7 ng/mL (51%) f'ESRD (doża mogħtija wara d-dijalisi) u 478.5 ng/mL (38%) f'ESRD (doża mogħtija qabel id-dijalisi). Id-dijalisi kellha effett minimu fuq esponiment f'individwi bil-ESRD. Esponimenti osservati f'individwi b'indeboliment renali sever u ESRD kienu fil-medda osservata fi studji ta' doża waħda ta' maraviroc 300 mg li saru fuq pazjenti b'saħħithom bil-funzjoni renali normali. Għalhekk, ma kienx hemm bżonn aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi li qed jirċievu maraviroc mingħajr inibitur potenti ta' CYP3A4 (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.5).

Barra minn hekk, l-istudju qabel il-farmakokinetika ta' doża multipla ta' maraviroc flimkien ma' saquinavir/ritonavir 1000/100 mg BID (inibitur potenti ta' CYP3A4) għal 7 ijiem bejn individwi li għandhom indeboliment tal-kliewi hafif ($CL_{cr} > 50$ u ≤ 80 mL/min, n=6) u indeboliment tal-kliewi moderat ($CL_{cr} \geq 30$ u ≤ 50 mL/min, n=6), ma' voluntiera b'saħħithom (n=6). L-individwi rċievu 150 mg ta' maraviroc bi frekwenza ta' doża differenti (voluntiera b'saħħithom – kull 12-il siegħa; indeboliment tal-kliewi hafif – kull 24 siegħa; indeboliment tal-kliewi moderat – kull 48 siegħa). Il-

koncentrazzjoni medja (Cavg) ta' maraviroc fuq 24 siegħa kienet ta' 445.1 ng/mL, 338.3 ng/mL, u 223.7 ng/mL għal individwi b'funzjoni renali normali, b'indeboliment tal-kliewi hafif u b'indeboliment tal-kliewi moderat, rispettivament. Is-Cavg ta' maraviroc minn 24-48 siegħa għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi moderat, kien baxx (Cavg: 32.8 ng/mL). Għalhekk, frekwenzi ta' għoti tad-doża itwal minn 24 siegħa f'individwi b'indeboliment tal-kliewi, jista' jirriżulta f'esponimenti inadegwati bejn 24-48 siegħa.

Aġġustament fid-doża huwa meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi li qegħdin jirċievu maraviroc flimkien ma' inibituri potenti ta' CYP3A4 (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4 u 4.5).

Indeboliment tal-fwied

Maraviroc huwa metabolizzat primarjament u eliminat mill-fwied. Studju qabel il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' 300 mg ta' maraviroc f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif (Child-Pugh Klassi A, n=8), u moderat (Child-Pugh Klassi B, n=8) meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom (n=8). Il-proporzjonijiet ġeometriċi medji għal C_{max} u AUC_{last} kienu 11% u 25% oġhla rispettivament għal individwi b'indeboliment tal-fwied hafif, u 32% u 46% oġhla rispettivament għal individwi b'indeboliment tal-fwied moderat meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni tal-fwied normali. L-effetti ta' indeboliment moderat tal-fwied jista' jkun stmat anqas milli veru hu minhabba informazzjoni limitata fuq pazjenti b'kapacità metabolika mnaqqsa u tneħħija renali għolja aktar f'dawn l-individwi. Għaldaqstant dawn ir-riżultati għandhom jiġu interpretati b'kawtela. Il-farmakokinetika ta' maraviroc ma gietx studjata f'suġġetti b'indeboliment tal-fwied sever (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Razza

Ma giet osservata l-ebda differenza rilevanti bejn suġġetti Kawkasiċi, Asjatiċi u Suwed. Il-farmakokinetika f'razez oħrajn ma gietx evalwata.

Sess tal-persuna

Ma ġew osservati l-ebda differenzi rilevanti fil-farmakokinetika.

Farmakogenomika

Il-farmakokinetika ta' maraviroc hija dipendenti fuq l-attività u l-livell ta' espressjoni ta' CYP3A5, li jista' jiġi mmodulat minn varjazzjoni ġenetika. Individwi b'CYP3A5 funzjonali (alleli ta' CYP3A5*1) intwerew li għandhom esponiment imnaqqas għal maraviroc meta mqabbel ma' individwi b'difett fl-attività ta' CYP3A5 (eż., CYP3A5*3, CYP3A5*6, u CYP3A5*7). Il-frekwenza allelika ta' CYP3A5 tiddependi fuq l-etnicità: il-maġġoranza tal-Kawkasi (~90%) huma metabolizzaturi ħżiena ta' sottostrati ta' CYP3A5 (jiġifieri, individwi bl-ebda kopja ta' alleli funzjonali ta' CYP3A5) filwaqt li madwar 40 % tal-Afrikanjani u 70 % tal-Afrikanjani Sub-Saharjani huma metabolizzaturi estensivi (jiġifieri, individwi b'żewġ kopji ta' alleli funzjonali ta' CYP3A5).

Fi studju ta' Fażi 1 li sar f'individwi b'saħħithom, Suwed b'genotip ta' CYP3A5 li jikkonferixxi metabolizmu ta' maraviroc estensiv (2 alleli ta' CYP3A5*1; n=12) kellhom AUC 37 % u 26 % aktar baxx meta ngħataw doża ta' maraviroc ta' 300 mg darbtejn kuljum meta mqabbel ma' individwi Suwed (n=11) u Kawkasi (n=12) b'genotip ta' CYP3A5 li jikkonferixxi metabolizmu ta' maraviroc ħażin (ebda allel ta' CYP3A5*1), rispettivament. Id-differenza fl-esponiment ta' maraviroc bejn CYP3A5 estensiv u metabolizzaturi ħżiena tnaqqset meta maraviroc ingħata flimkien ma' inibitur qawwi ta' CYP3A5: metabolizzaturi estensivi ta' CYP3A5 (n=12) kellhom AUC ta' maraviroc 17 % aktar baxx meta mqabbel ma' metabolizzaturi ħżiena ta' CYP3A5 (n=11) meta ngħatat doża ta' maraviroc 150 mg darba kuljum fil-preżenza ta' darunavir/cobicistat (800/150 mg).

L-individwi kollha fl-Istudju ta' Fażi 1 kisbu l-koncentrazzjonijiet C_{med} li ntwerew li huma assoċjati ma' effikaċja viroloġika kważi massimali b'maraviroc (75 ng/mL) fl-istudju ta' Fażi 3 f'pazjenti adulti li qatt ma ħadu kura qabel (MERIT). Għalhekk, minkejja d-differenzi fil-prevalenza tal-genotip ta' CYP3A5 skont ir-razza, l-effett tal-genotip ta' CYP3A5 fuq l-esponiment ta' maraviroc mhux

meqjus klinikament sinifikanti u mhu meħtieg l-ebda aġġustament fid-doża ta' maraviroc skont il-ġenotip ta' CYP3A5, ir-razza jew l-etniċità.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

L-attività farmakoloġika primarja (l-affinità tar-riċettur CCR5) kienet preżenti fix-xadina (okkupazzjoni ta' 100% tar-riċettur) u limitata fil-ġurdien, fil-far, fil-fenek u fil-kelb. Fil-ġrieden u fil-bnedmin li ma għandhomx riċetturi CCR5 permezz ta' tneħħija ġenetika, ma ġew irrappurtati ebda konsegwenzi avversi sinjifikanti.

Studji *in vitro* u *in vivo* wrew li maraviroc għandu l-potenzjali li jżid l-intervall ta' QTc f' doži supratherapewtiċi mingħajr evidenza ta' arrhythmia.

Studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti fil-firien, identifikaw il-fwied bħala l-organu ewlieni fil-mira għal tossiċità (żiediet fit-transaminases, iperplażja tal-kanal li jwassal il-bili mill-fwied għall-musrana, u nekrozi).

Maraviroc ġie evalwat għar-riskju ta' kanċer bi studju ta' 6 xhur fuq ġrieden transġenici u studju ta' 24 xahar fuq il-firien. Fil-ġrieden, ebda żieda statistikament sinjifikanti fl-inciċenza ta' xi tip ta' tumur ma ġiet irrappurtata b'esponiment sistemiku fil-medda ta' 7 sa 39 darba l-esponiment uman (kejl tal-AUC 0-24 siegħa ta' mediċina mhux marbuta) bid-doża massima rakkomandata ta' 300 mg darbtejn kuljum. Fil-firien, l-amministrazzjoni ta' maraviroc b'esponiment sistemiku ta' 21 darba aktar mill-esponiment fuq il-bniedem iproduċiet adenomi fit-tirojde, assoċjati ma' bidliet adattivi tal-fwied. Dawn ir-riżultati huma meqjusa ta' relevanza baxxa għall-bniedem. Barra minn hekk, kolangiokarcinomi (2/60 raġel b'900 mg/kg) u kolangioma (1/60 mara b'500 mg/kg) kienu rappurtati fl-istudju tal-ġrieden b'esponiment sistemiku mill-anqas 15-il darba l-esponiment hieles mistenni fil-bniedem.

Maraviroc ma kienx mutageniku jew ġenotossiku f' għadd ta' analiżi *in vitro* u *in vivo* li kienu jinkludu mutazzjoni batterika bil-kontra, aberrazzjoni ta' kromosomi f' limfociti umani u mikronukleju tal-mudullun tal-għadam tal-ġrieden.

Maraviroc ma indebolixxiex it-tgħammir jew il-fertilità tal-firien irġiel jew nisa, u ma affettwax l-isperma ta' firien irġiel ikkurati b'sa 1000 mg/kg. L-esponiment b'din id-doża kien jikkorrispondi għal 39 darba l-AUC klinika hieles stmata għal doża ta' 300 mg darbtejn kuljum.

Saru studji fuq il-firien u l-fniek dwar l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu b' doži sa 39 u 34 darba l-AUC klinika hieles stmata għal doża ta' 300 mg darbtejn kuljum. Fil-fenek, f' doži tossiċi għall-omm, 7 feti kellhom anomaliji esterni u fetu wiehed b' doża tan-nofs ta' 75 mg/kg.

Saru studji fuq il-firien dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid b' doži sa 27 darba l-AUC klinika hieles stmata għal doża ta' 300 mg darbtejn kuljum. Giet innutata żieda żgħira fl-attività motorja tal-firien irġiel b' doża għolja kemm fil-ftim kif ukoll bħala adulti, filwaqt li ma deher ebda effetti fin-nisa. Parametri oħra tal-iżvilupp ta' dawn il-frieħ, fosthom il-fertilità u l-kapaċità riproduttiva, ma kinux affettwati mill-ġhoti ta' maraviroc lill-omm.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Cellulose, microcrystalline
Calcium hydrogen phosphate, anhydrous
Sodium starch glycolate
Magnesium stearate

Kisja tar-rita

Poly (vinyl alcohol)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 3350
Talc
Leċitina tas-sojja
Indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali ma jeħtieġx kondizzjonijiet speċjali għall-ħażna.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

CELSENTRI 25 mg pilloli miksijin b'rita

Fliexken magħmulin minn polyethylene ta' densità għolja (HDPE – high density polyethylene) b'għatu tal-polypropylene reżistenti għat-tfal (CR – child resistant) u sigill ta' fojl tal-aluminju/ polyethylene b'induzzjoni termika li fih 120 pillola miksija b'rita.

CELSENTRI 75 mg pilloli miksijin b'rita

Fliexken magħmulin minn polyethylene ta' densità għolja (HDPE) b'għatu tal-polypropylene reżistenti għat-tfal (CR) u sigill ta' fojl tal-aluminju/ polyethylene b'induzzjoni termika li fihom 120 pillola miksija b'rita.

CELSENTRI 150 mg pilloli miksijin b'rita

Fliexken magħmulin minn polyethylene ta' densità għolja (HDPE) b'għatu tal-polypropylene reżistenti għat-tfal (CR) u sigill ta' fojl tal-aluminju/ polyethylene b'induzzjoni termika li fihom 180 pillola miksija b'rita.

Folji tal-polyvinyl chloride (PVC) b'fojl ta' l-aluminju/polyethylene terephthalate (PET) li ma jinfethux faċilment mit-tfal (CR) ta' barra f'kaxxa li tesa' 30, 60, 90 pillola miksijin b'rita u pakketti multipli li fihom 180 (2 pakketti ta' 90) pillola miksijin b'rita.

CELSENTRI 300 mg pilloli miksijin b'rita

Fliexken magħmulin minn polyethylene ta' densità għolja (HDPE) b'għatu tal-polypropylene reżistenti għat-tfal (CR) u sigill ta' fojl tal-aluminju/ polyethylene b'induzzjoni termika li fihom 180 pillola miksija b'rita.

Folji tal-polyvinyl chloride (PVC) b'fojl ta' l-aluminju/polyethylene terephthalate (PET) li ma jinfethux faċilment mit-tfal (CR) ta' barra f'kaxxa li tesa' 30, 60, 90 pillola miksijin b'rita u pakketti multipli li fihom 180 (2 pakketti ta' 90) pillola miksijin b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

CELSENTRI 25 mg pilloli miksijin b'rita
EU/1/07/418/011

CELSENTRI 75 mg pilloli miksijin b'rita
EU/1/07/418/012

CELSENTRI 150 mg pilloli miksijin b'rita
EU/1/07/418/001 (180 pillola)
EU/1/07/418/002 (30 pillola)
EU/1/07/418/003 (60 pillola)
EU/1/07/418/004 (90 pillola)
EU/1/07/418/005 (2 x 90 pillola - pakkett multiplu)

CELSENTRI 300 mg pilloli miksijin b'rita
EU/1/07/418/006 (180 pillola)
EU/1/07/418/007 (30 pillola)
EU/1/07/418/008 (60 pillola)
EU/1/07/418/009 (90 pillola)
EU/1/07/418/010 (2 x 90 pillola - pakkett multiplu)

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 ta' Settembru 2007

Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Lulju 2012

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

Kindly correct the following SPC in line with the corrections made above where applicable.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

CELSENTRI 20 mg/mL soluzzjoni orali

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL ta' soluzzjoni orali fih 20 mg maraviroc.

Eċċipjent b'effett magħruf: Kull mL ta' soluzzjoni orali fih 1 mg sodium benzoate (E211).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni orali.

Soluzzjoni ċara, bla kulur, orali.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

CELSENTRI, flimkien ma' prodotti mediċinali oħra antiretrovirali, huwa indikat għal adulti b'esperjenza ta' kura, adoloxxenti u tfal ta' sentejn, jew aktar u li jiżnu tal-inqas 10 kg infettati bl-HIV-1 CCR5-tropiku biss preżenti f'ammont li jista' jiġi osservat (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda minn tabib esperjenzat fil-ġestjoni ta' infezzjoni tal-HIV.

Pożoloġija

Qabel ma jittiehed CELSENTRI, għandu jiġi kkonfermat li nstab biss HIV-1 CCR5-tropiku (i.e. CXCR4 jew virus tropiku doppju/imħallat ma jinstabux) b'metodu adegwatament validat u sensitiv li jinnota l-preżenza tal-virus minn fuq kampjun ta' demm meħud frisk. L-analiżi Monogram Trofile intużat fl-istudji kliniċi ta' CELSENTRI (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1). It-tropiżmu virali ma jistax jiġi mbassar b'sigurtà bl-istorja tal-kura u mill-assessjar ta' kampjuni merfugħa.

Bħalissa ma hemm l-ebda tgħarif fuq l-użu mill-ġdid ta' CELSENTRI f'pazjenti, li bħalissa għandhom biss HIV-1 CCR5-tropiku preżenti f'ammont li jista' jiġi osservat, iżda li għandhom storja ta' falliment fuq CELSENTRI (jew antagonisti oħra ta' CCR5) b'CXCR4 jew virus tropiku doppju/imħallat. Ma hemm l-ebda tagħrif fuq il-bidla minn prodott mediċinali ieħor ta' klassi antiretrovali oħra għal CELSENTRI f'pazjenti mgħakksin viroloġikament. Għażliet oħra ta' kura għandhom jiġu kkusidrati.

Adulti

Id-doża rakkomandata ta' CELSENTRI hi 150 mg (b'inibitur potenti ta' CYP3A bi jew mingħajr induttur potenti ta' CYP3A), 300 mg (b'inibituri jew induttori potenti ta' CYP3A) jew 600 mg darbtejn kuljum (b'induttur potenti ta' CYP3A mingħajr inibitur potenti ta' CYP3A) skont interazzjonijiet ma' terapija antiretrovirali fl-istess hin u prodotti mediċinali oħra (ara sezzjoni 4.5).

Tfal minn sentejn u li jiżnu tal-inqas 10 kg

Id-doża rakkomandata ta' CELSENTRI għandha tiġi bbażata fuq il-piż tal-ġisem (kg) u m'għandhiex taqbeż id-doża rakkomandata għall-adulti. Jekk wild ma jkunx jista' jibla' b'mod affidabbli l-pilloli CELSENTRI, għandha tiġi preskritta s-soluzzjoni orali CELSENTRI (20 mg għal kull mL).

Id-doża rakkomandata ta' CELSENTRI tvarja skont l-interazzjonijiet ma' terapija antiretrovirali fl-istess hin u prodotti mediċinali oħra. Irreferi għas-sezzjoni 4.5 għal dożaġġ għall-adulti korrispondenti.

Ħafna mediċini għandhom effett profound fuq l-esponiment ta' maraviroc minhabba interazzjonijiet mediċinali. Qabel tiddeċiedi dwar id-doża ta' CELSENTRI skont il-piż, jekk jogħġbok irreferi għal Tabella 2 f'sezzjoni 4.5 sabiex tiddetermina b'attenzjoni id-doża għall-adulti korrispondenti. Id-doża pedjatrika korrispondenti mbagħad tista' tinkiseb minn Tabella 1 hawn taħt. Jekk xorta jkollok dubji, ikkuntattja spizjar għal parir.

Tabella 1 Regimen tad-dożaġġ rakkomandat fi tfal ta' sentejn jew aktar u li jiżnu tal-inqas 10 kg

Dożaġġ għall-adulti*	Medikazzjonijiet fl-Istess Hin	Doża ta' CELSENTRI fi trfal abbażi tal-piż			
		10 sa inqas minn 20 kg	20 sa inqas minn 30 kg	30 sa inqas minn 40 kg	tal-inqas 40 kg
150 mg darbtejn kuljum	CELSENTRI ma' prodotti li huma inibituri potenti ta' CYP3A (bi jew mingħajr induttur ta' CYP3A)	50 mg darbtejn kuljum	75 mg darbtejn kuljum	100 mg darbtejn kuljum	150 mg darbtejn kuljum
300 mg darbtejn kuljum	CELSENTRI ma' prodotti li mhumiex inibituri potenti ta' CYP3A jew induttori potenti ta' CYP3A	Hemm nuqqas ta' dejta li tappoġġja dawn id-doži		300 mg darbtejn kuljum	300 mg darbtejn kuljum
600 mg darbtejn kuljum	CELSENTRI ma' prodotti li huma induttori ta' CYP3A (mingħajr inibitur potenti ta' CYP3A)	Hemm nuqqas ta' dejta li tappoġġja dawn id-doži u CELSENTRI mhux rakkomandat fi tfal li jieħdu prodotti mediċinali li jinteragixxu fl-istess hin li l-adulti jkunu jeħtieġu doża ta' 600 mg darbtejn kuljum.			

* Abbażi ta' interazzjonijiet mediċinali (irreferi għas-sezzjoni 4.5)

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Hemm esperjenza limitata f'pazjenti ta' >65 sena (ara sezzjoni 5.2), għaldaqstant CELSENTRI għandu jintuża b'kawtela f'din il-popolazzjoni.

Indeboliment tal-kliwi

F'pazjenti adulti bi tneħhija tal-kreatinina ta' <80 mL/min, li jkunu qegħdin jirċievu wkoll inibituri qawwija ta' CYP3A4, l-intervall tad-doża ta' maraviroc għandu jiġi aġġustat għal 150 mg darba kuljum (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Eżempji ta' sustanzi/terapiji b'attività ta' inibizzjoni qawwija ta' CYP3A4 bħal din huma:

- inibituri tal-protease msaħħa b'ritonavir (għajr tipranavir/ritonavir),

- cobicistat,
- itraconazole, voriconazole, clarithromycin u telithromycin,
- telaprevir u boceprevir.

CESENTRI għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti adulti b'indeboliment sever tal-kliwi (CLcr <30 mL/min) li jkunu qed jingħataw inibituri qawwija ta' CYP3A4 (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

M'hemm l-ebda dejta disponibbli biex tiġi rakkomandata doża speċifika f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment tal-fwied. Għalhekk, CESENTRI għandu jintuża b'kawtela f'din il-popolazzjoni.

Indeboliment tal-fwied

Tagħrif disponibbli f'pazjenti adulti b'indeboliment tal-fwied huwa limitat u m'hemm l-ebda dejta disponibbli biex tiġi rakkomandata doża speċifika għal pazjenti pedjatriċi. Għaldaqstant CESENTRI għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 4.4 u 5.2).

Pazjenti pedjatriċi (tfal iżgħar minn sentejn u li jiżnu inqas minn 10 kg)

Is-sigurtà u effikaċja ta' CESENTRI fi tfal iżgħar minn sentejn jew li jiżnu inqas minn 10 kg ma ġewx determinati (ara sezzjoni 5.2). Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

CESENTRI jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għall-karawett jew għas-sojja jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Marda tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' maraviroc ma ġewx studjati speċifikament f'pazjenti li għandhom disturbi primarji sinifikanti fil-fwied.

Każijiet ta' tossiċità fil-fwied u insuffiċjenza tal-fwied b'fatturi allergiċi kienu rrapportati f'assoċjazzjoni ma' maraviroc. Barra minn hekk, għet osservata zieda fir-reazzjonijiet avversi tal-fwied b'maraviroc waqt studji fuq individwi b'infezzjoni tal-HIV, li ħadu kura qabel, għalkemm ma kien hemm l-ebda zieda ġenerali ta' anormalitajiet ACTG tal-Grad 3/4 minn riżultati ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied (ara sezzjoni 4.8). Rapport ta' disturbi fil-fwied u fil-marrara ma kinux komuni f'pazjenti li qatt ma' ħadu trattament qabel u kienu bilanċjati bejn grupp ta' kura u ieħor (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti bi fwied li diġà ma jaħdimx normali, inklużi dawk b'epatite kronika attiva, jista' jkollhom frekwenza oġhla ta' anormalitajiet tal-funzjoni tal-fwied waqt terapija antiretrovirali kkombinata u għandhom jkunu mmonitorjati skont il-prattika standard.

Twaqqif ta' maraviroc għandu jkun ikkunsidrat sew f'kwalunkwe pazjent b'sinjali jew sintomi ta' epatite akuta, partikolarment jekk tkun issuspettata sensittività eċċessiva relatata ma' mediċina, jew ma' zieda ta' transaminases tal-fwied flimkien ma' raxx jew sintomi sistemici oħra li jistgħu jkunu ta' sensittività eċċessiva (eż. raxx bil-ħakk, esinofilja jew IgE elevat).

Hemm dejta limitata ħafna f'pazjenti li jkollhom koinfezzjoni tal-virus tal-epatite B u/jew Ċ (ara sezzjoni 5.1). Kawtela speċjali għandha tittiehed meta wiehed jikkura dawn il-pazjenti b'CESENTRI. F'każ ta' terapija antiretrovirali konkomitanti għall-epatite B u/jew Ċ, jekk jogħġbok irreferi għall-informazzjoni rilevanti tal-prodott ta' dawn il-prodotti mediċinali.

Hemm esperjenza limitata f'pazjenti li għandhom funzjoni tal-fwied imnaqsa, għalhekk maraviroc għandu jintuża b'kawtela f'din il-popolazzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Reazzjonijiet severi tal-ġilda u ta' sensitività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva inkluż avvenimenti severi u b'potenzjal ta' periklu għall-ħajja ġew irrappurtati f'pazjenti li jieħdu maraviroc, fil-biċċa l-kbira tal-każijiet flimkien ma' prodotti mediċinali oħra assoċjati ma' dawn ir-reazzjonijiet. Dawn ir-reazzjonijiet inkludew raxx, deni, u xi kultant ħsara fl-organi u insuffiċjenza epatika. Waqqaf maraviroc u s-sustanzi suspetti oħrajn immedjatament jekk jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet severi tal-ġilda jew ta' sensitività eċċessiva. L-istat kliniku u l-kimika rilevanti tad-demem għandhom jiġu mmonitorjati u għandha tinbeda terapija sintomatika xierqa.

Sigurtà kardjovaskulari

Jeżisti tagħrif limitat fuq l-użu ta' maraviroc f'pazjenti b'mard kardjovaskulari serju għalhekk attenzjoni speċjali għandha tintwera meta dawn il-pazjenti jkunu kkurati b'maraviroc. Fl-istudji pivotali fuq pazjenti esperjenzati bil-kura, avvenimenti ta' mard koronarju tal-qalb kienu aktar komuni f'pazjenti ttrattati b'maraviroc milli bil-plaċebo (11 waqt 609 PY vs 0 waqt 111 PY ta' segwitu). Avvenimenti bħal dawn seħħew bl-istess mod ta' rata baxxa ma' maraviroc u l-kontroll (efavirenz) f'pazjenti li qatt ma' ħadu kura qabel.

Pressjoni baxxa relatata mal-pożizzjoni tal-ġisem

Meta maraviroc ngħata fi studji fuq voluntiera b'saħħithom f'dozi oghla mid-doża rakkomandata, każijiet ta' pressjoni baxxa sintomatika relatata mal-pożizzjoni tal-ġisem deheru bi frekwenza akbar minn bil-plaċebo. Għandha tintuża kawtela meta maraviroc jingħata lil pazjenti li jkunu fuq prodotti mediċinali li jingħataw fl-istess hin magħrufa li jibaxxu l-pressjoni tad-demem. Maraviroc għandu wkoll jintuża b'kawtela fuq pazjenti b'insuffiċjenza renali severa, li jkollhom fatturi ta' riskju għal, jew li jkollhom storja ta' pressjoni baxxa relatata mal-pożizzjoni tal-ġisem. Pazjenti b'ko-morbiditajiet kardjovaskulari jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' reazzjonijiet kardjovaskulari avversi minħabba pressjoni baxxa relatata mal-pożizzjoni tal-ġisem.

Indeboliment tal-kliewi

Pazjenti b'insuffiċjenza renali severa li jkunu qegħdin jieħdu inibituri qawwija ta' CYP3A jew inibituri mqawwija tal-protease (PIs) flimkien ma' maraviroc, għandhom riskju akbar li tonqos il-pressjoni marbuta mal-pożizzjoni tal-ġisem. F'dawn il-pazjenti, dan ir-riskju jiġri minħabba żieda potenzjali fil-konċentrazzjonijiet massimi ta' maraviroc meta maraviroc jingħata fl-istess hin ma' inibituri qawwija ta' CYP3A jew PIs mqawwija.

Sindrome tar-rikostituzzjoni immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV li jkollhom defiċjenza immuni severa fiż-żmien li tinbeda terapija antiretrovirali kkombinata (CART), tista' tiżviluppa reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunistiċi bla sintomi jew residwi u tikkawża kondizzjonijiet kliniċi serji, jew aggravament tas-sintomi. Generalment, reazzjonijiet bħal dawn ġew osservati fl-ewwel ftit ġimgħat jew xhur mill-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti huma cytomegalovirus retinitis, infezzjonijiet mikobatteriċi generalizzati u/jew fokali, u pneumonja kkawżata minn *Pneumocystis jiroveci* (preċedentament magħruf bħala *Pneumocystis carinii*). Kwalunkwe sintomi infjammatorji għandhom jiġu valutati u tinbeda kura meta tkun meħtieġa. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll li jseħħu fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura.

Tropiżmu

Maraviroc għandu jintuża biss meta jinstab HIV-1 CCR5-tropiku (i.e. CXCR4 jew virus tropiku doppju/mhallat ma jinstabux) kif stabbilit b'metodu adegwatament sensitiv u validat li jinnota l-preżenza tal-virus (ara sezzjonijiet 4.1, 4.2 u 5.1). L-analiżi Monogram Trofile intużat fl-istudji kliniċi ta' maraviroc. It-tropiżmu virali ma jistax jiġi mbassar bl-istorja tal-kura u mill-assessjar ta' kampjuni merfugħa.

Biż-żmien jiġri bdil fit-tropiżmu virali f'pazjenti infettati bl-HIV-1. Għalhekk hemm il-bżonn li tinbeda t-terapija f'tit wara li jsir test ta' tropiżmu.

Sfond ta' rezistenza għal klassijiet antiretrovirali oħra intwera li kien jixxiebah fil-virus tropiku CXCR4 tal-popolazzjoni virali minuri li l-preżenza tiegħu ma kinitx ġiet innutata qabel, daqs dak li nstab fil-virus tropiku CCR5.

Mhux rakkomandat li maraviroc jiġi użat f'pazjenti li qatt ma kienu ħadu kura qabel, meta tara r-riżultati ta' studju kliniku f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.1).

Aġġustament tad-doża

It-tobba għandhom jiżguraw li jsir aġġustament xieraq fid-doża ta' maraviroc meta maraviroc jingħata ma' inibituri u/jew indutturi potenti ta' CYP3A4 billi l-konċentrazzjonijiet ta' maraviroc u l-effetti terapewtiċi tiegħu jistgħu jiġu affettwati (ara sezzjoni 4.2 u 4.5). Jekk jogħġbok irreferi wkoll għas-Sommarju rispettiv tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra użati flimkien miegħu.

Osteonekrozi

Għalkemm l-etjoloġija hija meqjusa li għandha aktar minn fattur wieħed (inkluż użu ta' kortikosteroidi, il-konsum tal-alkoħol, immunosuppressjoni qawwija, indici tal-piż tal-ġisem oġġla), każijiet ta' osteonekrozi ġew irrapportati b'mod patikolari f'pazjenti bil-marda tal-HIV fi stat avanzat u/jew esponiment għat-terapija ta' kombinazzjoni antiretrovirali (CART) għal perjodu ta' żmien twil. Il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir li jfittxu parir mediku jekk jesperjenzaw uġiġh fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew diffikultà fil-movimenti.

Effett potenzjali fuq l-immunità

Antagonisti ta' CCR5 jistgħu potenzjalment ifixklu r-reazzjoni ta' immunità għal ċerti infezzjonijiet. Dan għandu jiġi kkunsidrat meta jiġu kkurati infezzjonijiet bħal tuberkulozi attiva u infezzjonijiet fungali invażivi. Il-frekwenza ta' infezzjonijiet relatati mal-AIDS kienet tixxiebah fil-fergħat ta' maraviroc u placebo fl-istudji pivotali.

Eċċipjenti

CELSENTRI fih 1 mg sodium benzoate (E211) f'kull mL.

CELSENTRI fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull mL, jiġifieri huwa essenzjalment "mingħajr sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Maraviroc jiġi mmetabolizzat minn ċitokromu P450 CYP3A4 u CYP3A5. L-amministrazzjoni ta' maraviroc ma' prodotti mediċinali li jinduċu CYP3A4 tista' tnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' maraviroc u tnaqqas l-effetti terapewtiċi tiegħu. L-amministrazzjoni ta' maraviroc ma' prodotti mediċinali li jimpedixxu CYP3A4 tista' żżid il-konċentrazzjonijiet ta' maraviroc fil-plasma. Huwa rakkomandat aġġustament fid-doża ta' maraviroc meta maraviroc jiġi amministrat ma' inibituri u/jew indutturi potenti ta' CYP3A4. Aktar dettalji dwar prodotti mediċinali amministrati fl-istess ħin huma pprovduti hawn isfel (ara Tabella 2).

Maraviroc hu sottostrat għat-trasportaturi tal-glikoproteina P u OAT1B1, iżda l-effett ta' dawn it-trasportaturi fuq l-esponiment għal maraviroc mhuwiex magħruf.

Abbażi ta' dejta *in vitro* u klinika, il-potenzjal għal maraviroc biex jaffettwa l-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali mogħtija flimkien huwa baxx. Studji *in vitro* wrew li maraviroc ma jinibixxi OATP1B1, MRP2 jew l-ebda waħda mill-enzimi P450 prinċipali f'konċentrazzjonijiet kliniċi rilevanti (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 u CYP3A4). Maraviroc ma kellux effett kliniku rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' midazolam, il-kontraċettivi orali ethinylestradiol u levonorgestrel, jew il-proporzjon 6β-hydroxycortisol/cortisol fl-awrina, li ma jissuggerixxi l-ebda inibizzjoni jew induzzjoni ta' CYP3A4 *in vivo*. F'espożizzjoni oghla ta' maraviroc, inibizzjoni potenzjali ta' CYP2D6 ma tistax tiġi eskluża.

It-tneħħija mill-kliewi tirrappreżenta madwar 23 % tat-tneħħija totali ta' maraviroc meta maraviroc jingħata mingħajr inibituri CYP3A4. Studji *in vitro* wrew li maraviroc ma jinibixxi l-ebda wiehed mit-trasportaturi tal-assorbiment mill-kliewi f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1, u OCTN2). Barra minn hekk, l-amministrazzjoni ta' maraviroc ma' tenofovir (sottostrat tal-eliminazzjoni mill-kliewi) u cotrimoxazole (fih trimethoprim, inibitur tat-trasport renali ta' katjoni), ma wriet l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' maraviroc. Barra minn hekk, l-amministrazzjoni ta' maraviroc ma' lamivudine/zidovudine ma wriet ebda effett ta' maraviroc fuq il-farmakokinetika ta' lamivudine (imneħhi prinċipalment mill-kliewi) jew ta' zidovudine (metaboliżmu mhux P450 u tneħħija mill-kliewi). Maraviroc jinibixxi l-glikoproteina P *in vitro* (IC₅₀ huwa ta' 183 μM). Madankollu, maraviroc ma jaffettwax il-farmakokinetika ta' digoxin b'mod sinifikanti *in vivo*. Ma jistax jiġi eskluż li maraviroc jista' jżid l-esponiment għas-sustrat tal-glikoproteina P dabigatran etexilate.

Tabella 2: Interazzjonijiet u rakkomandazzjonijiet dwar id-doża għall-adulti^a ma' prodotti mediċinali oħra

Prodott mediċinali skont il-klassi terapewtika (doża ta' CELSENTRI użata fl-istudju)	Effetti fuq livelli tas-sustanza attiva Bdil ġeometriku medju jekk mhux indikat mod ieħor	Rakkomandazzjonijiet dwar l-amministrazzjoni ma' mediċini oħra fl-adulti
MEDIĊINI KONTRA L-INFEZZJONIJIET		
Mediċini Antiretrovirali		
Enhancers Farmakokinetiċi		
Cobicistat	L-interazzjoni ma gietx studjata. Cobicistat huwa inibitur qawwi ta' CYP3A.	Id-doża ta' CELSENTRI għandha titnaqqas għal 150 mg darbtejn kuljum meta jingħata fl-istess hin ma' terapija li fiha cobicistat.
Inibituri ta' Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase (NRTIs)		
Lamivudine 150 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Lamivudine AUC ₁₂ : ↔ 1.13 Lamivudine C _{max} : ↔ 1.16 Il-konċentrazzjonijiet ta' maraviroc ma tkejlux, l-ebda effett mhu mistenni.	La kien hemm u mhux mistenni li jkun hemm effett sinifikanti. CELSENTRI 300 mg darbtejn kuljum u NRTIs jistgħu jiġu amministrati flimkien mingħajr ebda aġġustament fid-doża.
Tenofovir 300 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↔ 1.03 Maraviroc C _{max} : ↔ 1.03 Il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir ma tkejlux, l-ebda effett mhu mistenni.	
Zidovudine 300 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Zidovudine AUC ₁₂ : ↔ 0.98 Zidovudine C _{max} : ↔ 0.92 Il-konċentrazzjonijiet ta' maraviroc ma tkejlux, l-ebda effett mhu mistenni.	

<i>Inibituri ta' Integrase</i>		
Elvitegravir/ritonavir 150/100mg QD (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 2.86 (2.33-3.51) Maraviroc C _{max} : ↑ 2.15 (1.71-2.69) Maraviroc C ₁₂ : ↑ 4.23 (3.47-5.16) Elvitegravir AUC ₂₄ : ↔ 1.07 (0.96-1.18) Elvitegravir C _{max} : ↔ 1.01 (0.89-1.15) Elvitegravir C ₂₄ : ↔ 1.09 (0.95-1.26)	Elvitegravir bħala sustanza unika huwa indikat biss f'kombinazzjoni ma' ċerti PIs imsaħħa b'ritonavir. Elvitegravir fih innifsu mhuwiex mistenni li jaffettwa l-esponiment għal maraviroc b'mod klinikament rilevanti u l-effett osservat huwa attribwit għal ritonavir. Għalhekk, id-doża ta' CELSENTRI għandha tiġi modifikata skont ir-rakkomandazzjoni għall-għoti fl-istess hin mal-kombinazzjoni rispettiva ta' PI/ritonavir (ara 'Inibituri tal-Protease').
Raltegravir 400 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↓ 0.86 Maraviroc C _{max} : ↓ 0.79 Raltegravir AUC ₁₂ : ↓ 0.63 Raltegravir C _{max} : ↓ 0.67 Raltegravir C ₁₂ : ↓ 0.72	Ma kienx hemm interazzjonijiet klinikament sinifikanti. CELSENTRI 300 mg darbtejn kuljum u raltegravir jistgħu jiġu amministrati flimkien mingħajr ebda aġġustament fid-doża.
<i>Inibituri ta' Non-Nucleoside Reverse Transcriptase (NNRTIs)</i>		
Efavirenz 600 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↓ 0.55 Maraviroc C _{max} : ↓ 0.49 Il-konċentrazzjonijiet ta' efavirenz ma tkejlux, l-ebda effett mhu mistenni.	Id-doża ta' CELSENTRI għandha tiżdied għal 600 mg darbtejn kuljum meta mogħtija ma' efavirenz mingħajr il-preżenza ta' inibitur qawwi ta' CYP3A4. Meta mogħti ma' efavirenz fil-preżenza ta' PI, ara r-rakkomandazzjoni separata hawn taħt.
Etravirine 200 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↓ 0.47 Maraviroc C _{max} : ↓ 0.40 Etravirine AUC ₁₂ : ↔ 1.06 Etravirine C _{max} : ↔ 1.05 Etravirine C ₁₂ : ↔ 1.08	Etravirine huwa approvat biss għall-użu ma' inibituri tal-protease rinforzati. Għall-kombinazzjoni ma' etravirine + PI, ara hawn taħt.
Nevirapine 200 mg BID (maraviroc 300 mg Doża Singola)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↔ mqabbla ma' kontrolli li saru fil-passat Maraviroc C _{max} : ↑ mqabbla ma' kontrolli li saru fil-passat Il-konċentrazzjonijiet ta' nevirapine ma tkejlux, l-ebda effett mhu mistenni.	Meta tqabbel ma' esponiment f'kontrolli li saru fil-passat CELSENTRI 300 mg darbtejn kuljum u nevirapine jistgħu jiġu mghotija flimkien mingħajr ebda aġġustament fid-doża .
<i>Inibituri tal-Protease (PIs)</i>		
Atazanavir 400 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 3.57 Maraviroc C _{max} : ↑ 2.09 Il-konċentrazzjonijiet ta' Atazanavir ma tkejlux, l-ebda effett mhu mistenni.	Id-doża ta' CELSENTRI għandha tkun imnaqqsqa għal 150 mg darbtejn kuljum meta jkun mogħti flimkien ma' PI; hlief meta jkun mogħti

		flimkien ma' tipranavir/ritonavir fejn id-doża ta' CELSENTRI għandha tkun 300 mg BID.
Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg QD (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 4.88 Maraviroc C _{max} : ↑ 2.67 Il-konċentrazzjonijiet ta' atazanavir/ritonavir ma tkejlux, l-ebda effett mhu mistenni.	
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 3.95 Maraviroc C _{max} : ↑ 1.97 Il-konċentrazzjonijiet ta' lopinavir/ritonavir ma tkejlux, l-ebda effett mhu mistenni.	
Saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg BID (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 9.77 Maraviroc C _{max} : ↑ 4.78 Il-konċentrazzjonijiet ta' saquinavir/ritonavir ma tkejlux, l-ebda effett mhu mistenni.	
Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg BID (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 4.05 Maraviroc C _{max} : ↑ 2.29 Il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir/ritonavir kienu konsistenti mat-tgħarif li ngabar fil-passat	
Nelfinavir	Hemm tagħrif limitat fuq l-użu ma' nelfinavir. Nelfinavir hu inibitur qawwi ta' CYP3A4 għalhekk hu mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' maraviroc.	
Indinavir	Hemm tagħrif limitat fuq l-użu ma' indinavir. Indinavir hu inibitur qawwi ta' CYP3A4. Analizi PK tal-popolazzjoni fil-fażi 3 jindikaw li tnaqqis fid-doża ta' maraviroc meta jingħata ma' indinavir, jagħti esponiment xieraq għal maraviroc.	
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg BID (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ ↔ 1.02 Maraviroc C _{max} : ↔ 0.86 Il-konċentrazzjonijiet ta' Tipranavir/ritonavir kienu konsistenti mad-dejta li ngabret fil-passat.	
Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 2.49 Maraviroc C _{max} : ↑ 1.52 Maraviroc C ₁₂ : ↑ 4.74 Amprenavir AUC ₁₂ : ↓ 0.65 Amprenavir C _{max} : ↓ 0.66 Amprenavir C ₁₂ : ↓ 0.64 Ritonavir AUC ₁₂ : ↓ 0.66 Ritonavir C _{max} : ↓ 0.61 Ritonavir C ₁₂ : ↔ 0.86	Użu flimkien mhux irrakkomandat. Tnaqqis sinifikanti osservat f' C _{min} ta' amprenavir jista' jwassal għal falliment virologiku fil-pazjenti
NNRTI + PI		

Efavirenz 600 mg QD + lopinavir/ritonavir 400mg/100 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 2.53 Maraviroc C _{max} : ↑ 1.25 Il-konċentrazzjonijiet ta' efavirenz, lopinavir/ritonavir ma tkejlux, l-ebda effett mhu mistenni.	Id-doża ta' CELSENTRI għandha tkun imnaqqsa għal 150 mg darbtejn kuljum meta dan ikun mgħoti ma' efavirenz u PI (għajr tipranavir/ritonavir fejn id-doża għandha tkun ta' 600 mg darbtejn kuljum). Użu ta' CELSENTRI flimkien ma' fosamprenavir/ritonavir mhux irrakkomandat.
Efavirenz 600 mg QD + saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg BID (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 5.00 Maraviroc C _{max} : ↑ 2.26 Il-konċentrazzjonijiet ta' efavirenz, saquinavir/ritonavir ma tkejlux, l-ebda effett mhu mistenni.	
Efavirenz u atazanavir/ritonavir jew darunavir/ritonavir	Ma kinux studjati. Fuq l-inibizzjoni b'atazanavir/ritonavir jew darunavir/ritonavir fin-nuqqas ta' efavirenz, žieda fl-esponiment hi mistennija.	
Etravirine u darunavir/ritonavir (maraviroc 150 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↑ 3.10 Maraviroc C _{max} : ↑ 1.77 Etravirine AUC ₁₂ : ↔ 1.00 Etravirine C _{max} : ↔ 1.08 Etravirine C ₁₂ : ↓ 0.81 Darunavir AUC ₁₂ : ↓ 0.86 Darunavir C _{max} : ↔ 0.96 Darunavir C ₁₂ : ↓ 0.77 Ritonavir AUC ₁₂ : ↔ 0.93 Ritonavir C _{max} : ↔ 1.02 Ritonavir C ₁₂ : ↓ 0.74	Id-doża ta' CELSENTRI għandha tkun imnaqqsa għal 150 mg darbtejn kuljum meta dan ikun mgħoti ma' etravirine u PI. Użu ta' CELSENTRI flimkien ma' fosamprenavir/ritonavir mhux irrakkomandat.
Etravirine u lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir jew atazanavir/ritonavir	Ma kinux studjati. Hija mistennija žieda fl-esponiment, skont il-grad ta' inibizzjoni minn lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir jew atazanavir/ritonavir fin-nuqqas ta' etravirine.	
ANTIBIJOTIĊI		
Sulphamethoxazole/Trimethoprim 800 mg/160 mg BID (maraviroc 300 mg BID)	Maraviroc AUC ₁₂ : ↔ 1.11 Maraviroc C _{max} : ↔ 1.19 Il-konċentrazzjonijiet ta' sulphamethoxazole/trimethoprim ma tkejlux, l-ebda effett mhu mistenni.	CELSENTRI 300 mg darbtejn kuljum u sulphamethoxazole/trimethoprim jistgħu jingħataw flimkien mingħajr ebda aġġustament fid-doża.
Rifampicin 600 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc AUC: ↓ 0.37 Maraviroc C _{max} : ↓ 0.34 Il-konċentrazzjonijiet ta' Rifampicin ma tkejlux, l-ebda effett mhu mistenni.	Id-doża ta' CELSENTRI għandha tkun miżjuda għal 600 mg darbtejn kuljum meta jkun mgħoti flimkien ma rifampicin, mingħajr il-preżenza ta' inibitur qawwi ta' CYP3A4. Dan l-aġġustament fid-doża ma giex studjat f'pazjenti b'HIV. Ara wkoll sezzjoni 4.4.

Rifampicin + efavirenz	Il-kombinazzjoni ma' żewġ indutturi ma kinetx studjata. Jista' jkun hemm riskju ta' livelli anqas milli mixtieqa flimkien ma riskju ta' nuqqas ta' rispons viroloġiku u żvilupp ta' rezistenza.	L-użu ta' CELSENTRI flimkien ma' rifampicin+efavirenz mhux rakkomandat.
Rifabutin + PI	Ma kinux studjati. Rifabutin hu kkunsidrat bħala induttur aktar dgħajjef minn rifampicin. Meta rifabutin jinghata ma' inibituri ta' Protease li huma inibituri qawwija ta' CYP3A4, hu mistenni li finalment ikun hemm effett inibitorju fuq maraviroc.	Id-doża ta' CELSENTRI għandha tkun imnaqqsa għal <u>150 mg darbtejn kuljum meta dan ikun mgħoti ma' rifabutin u PI (għajr ma' tipranavir/ritonavir fejn id-doża għandha tkun ta' 300 mg darbtejn kuljum)</u> . Ara wkoll sezzjoni 4.4. Użu ta' CELSENTRI flimkien ma' fosamprenavir/ritonavir mhux irrakkomandat.
Clarithromycin, Telithromycin	Ma kinux studjati, madanakollu t-tnejn huma inibituri qawwija ta' CYP3A4 u għalhekk mistennija li jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' maraviroc.	Id-doża ta' CELSENTRI għandha titnaqqas għal 150 mg darbtejn kuljum meta mogħtija ma' clarithromycin u telithromycin.
ANTIKONVULSANTI		
Carbamezepine, Phenobarbital, Phenytoin	Ma kinux studjati, iżda dawn huma indutturi potenti ta' CYP3A u mistennija li jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' maraviroc.	Id-doża ta' CELSENTRI għandha tiżdied għal 600 mg darbtejn kuljum meta mogħtija ma' carbamezepine, Phenobarbital jew phenytoin fin-nuqqas ta' inibitur potenti ta' CYP3A.
ANTIFUNGALI		
Ketoconazole 400 mg QD (maraviroc 100 mg BID)	Maraviroc AUC _{tau} : ↑ 5.00 Maraviroc C _{max} : ↑ 3.38 Il-konċentrazzjonijiet ta' ketoconazole ma tkejlux, l-ebda effett mhu mistenni	Id-doża ta' CELSENTRI għandha titnaqqas għal 150 mg darbtejn kuljum meta mogħtija ma' ketoconazole.
Itraconazole	Ma kienx studjat. Itraconazole huwa inibitur qawwi ta' CYP3A4 u huwa mistenni li jżid l-esponiment ta' maraviroc.	Id-doża ta' CELSENTRI għandha titnaqqas għal 150 mg darbtejn kuljum meta mogħtija ma' itraconazole.
Fluconazole	Fluconazole, huwa kkunsidrat bħala inibitur moderat ta' CYP3A4. Studji PK tal-popolazzjoni jindikaw li ma hemmx bżonn agġustament fid-doża ta' maraviroc.	CELSENTRI 300 mg darbtejn kuljum għandu jkun mgħoti b'kawtela meta dan jinghata flimkien ma' fluconazole.
ANTIVIRALI		
Anti-HBV		
Pegylated interferon	Pegylated interferon ma giex studjat, mhija mistennija l-ebda interazzjoni.	CELSENTRI 300 mg darbtejn kuljum u pegylated interferon jistgħu jinghataw flimkien

		mingħajr ebda aġġustament tad-doża.
Anti-HCV		
Ribavirin	Ribavirin ma ġiex studjat, mhija mistennija l-ebda interazzjoni.	CELSENTRI 300 mg darbtejn kuljum u ribavirin jistgħu jingħataw flimkien mingħajr ebda aġġustament tad-doża.
ABBUŻ TA' DROGA		
Methadone	Ma kienx studjat, l-ebda interazzjoni mhija mistennija.	CELSENTRI 300 mg darbtejn kuljum u methadone jistgħu jiġu mgħotija flimkien mingħajr ebda aġġustament tad-doża.
Buprenorphine	Ma kienx studjat, l-ebda interazzjoni mhija mistennija.	CELSENTRI 300 mg darbtejn kuljum u buprenorphine jistgħu jiġu mgħotija flimkien mingħajr ebda aġġustament tad-doża.
PRODOTTI MEDICINALI LI JNAQQSU IL-LIPIDI FID-DEMM		
Statins	Ma kienx studjat, l-ebda interazzjoni mhija mistennija.	CELSENTRI 300 mg darbtejn kuljum u statins jistgħu jiġu mgħotija flimkien mingħajr ebda aġġustament tad-doża.
ANTIARRITMIĊI		
Digoxin 0.25 mg Doża Waħda (maraviroc 300 mg BID)	Digoxin. $AUC_t: \leftrightarrow 1.00$ Digoxin. $C_{max}: \leftrightarrow 1.04$ Il-konċentrazzjonijiet ta' maraviroc ma tkejlux, ma hija mistennija l-ebda interazzjoni.	CELSENTRI 300 mg darbtejn kuljum u digoxin jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustament fid-doża. L-effett ta' maraviroc fuq digoxin bid-doża ta' 600 mg BID ma ġiex studjat.
KONTRAĊETTIVI ORALI		
Ethinylestradiol 30 mcg QD (maraviroc 100 mg BID)	Ethinylestradiol. $AUC_t: \leftrightarrow 1.00$ Ethinylestradiol. $C_{max}: \leftrightarrow 0.99$ Il-konċentrazzjonijiet ta' maraviroc ma kinux imkejla, l-ebda interazzjoni mhija mistennija.	CELSENTRI 300 mg darbtejn kuljum u ethinylestradiol jistgħu jiġu mgħotija flimkien mingħajr ebda aġġustament tad-doża.
Levonorgestrel 150 mcg QD (maraviroc 100 mg BID)	Levonorgestrel. $AUC_{12}: \leftrightarrow 0.98$ Levonorgestrel. $C_{max}: \leftrightarrow 1.01$ Il-konċentrazzjonijiet ta' maraviroc ma kinux imkejla, l-ebda interazzjoni mhija mistennija.	CELSENTRI 300 mg darbtejn kuljum u levonorgestrel jistgħu jiġu mgħotija flimkien mingħajr ebda aġġustament tad-doża.
SEDATTIVI		
Benzodiazepines		
Midazolam 7.5 mg doża waħda (maraviroc 300 mg BID)	Midazolam. $AUC: \leftrightarrow 1.18$ Midazolam. $C_{max}: \leftrightarrow 1.21$ Il-konċentrazzjonijiet ta' maraviroc ma kinux imkejla, l-ebda interazzjoni mhija mistennija	CELSENTRI 300 mg darbtejn kuljum u midazolam jistgħu jiġu mgħotija flimkien mingħajr ebda aġġustament tad-doża.
PRODOTTI TAL-HXEJJEX		
St John's Wort (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Il-konċentrazzjoni ta' maraviroc mistennija li tongos	Użu fl-istess żmien ta' maraviroc u St. John's Wort

	sostanzjalment meta dan ikun mgħoti flimkien ma' St. John's Wort u dan jista' jirriżulta f'livelli sub-ottimali ta' maraviroc, u hekk jwassal għal telf fir-rispons viroloġiku u possibilment reżistenza għal maraviroc.	jew prodotti li jkun fihom St. John's Wort mhux rakkomandat.
--	--	--

^a Irreferi għal Tabella 1 għal rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ pedjatriku ta' maraviroc meta mogħtija flimkien ma' terapija antiretrovirali jew prodotti mediċinali oħra.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' maraviroc f'nisa tqal. L-effett ta' maraviroc fit-tqala tal-bniedem mhux magħruf. Studji fl-animali wrew tossiċità riproduttiva f'esponimenti għolja. Attività farmakoloġika primarja (affinità għar-riċettur CCR5) kienet limitata fl-ispeċi li ġew studjati (ara sezzjoni 5.3). Maraviroc għandu jintuża biss waqt it-tqala jekk il-benefiċċju mistenni jiġġustifika r-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk maraviroc jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta tossikoloġika fl-animali uriet li kien hemm eliminazzjoni estensiva ta' maraviroc fil-ħalib. L-attività farmakoloġika primarja (affinità għar-riċettur CCR5) kienet limitata fl-ispeċi li ġew studjati (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż.

Huwa rakkomandat li l-ommijiet li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom sabiex jevitaw it-trażmissjoni tal-HIV.

Fertilità

M'hemmx dejta dwar l-effetti ta' Maraviroc fuq il-fertilità tal-bniedem. Fil-firien, ma kien hemm l-ebda effetti avversi fuq il-fertilità maskili jew femminili (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Maraviroc m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, il-pazjenti għandhom jiġu avżati li ġie rrapportat sturdament waqt il-kura b'maraviroc. Wiehed għandu jżomm f'moħħu l-istatus kliniku tal-pazjent u l-profil ta' reazzjonijiet avversi ta' maraviroc meta tiġi kkunsidrata l-hila tal-pazjent biex issuq, jirkebb rota jew ihaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Adulti

L-evalwazzjoni tar-reazzjonijiet avversi b'rabta mal-kura hija bbażata fuq informazzjoni migbura minn żewġ studji ta' Fażi 2b/3 f'pazjenti adulti b'esperjenza ta' kura (MOTIVATE 1 u MOTIVATE 2) u studju wiehed f'pazjenti li qatt ma' hadu kura qabel (MERIT) infettati bl-HIV-1 CCR5-tropiku (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati ta' sikwit li sehħew fl-istudji ta' Fażi 2b/3 kienu dardir, dijarea, għeja u wġiġh ta' ras. Dawn ir-reazzjonijiet avversi kienu komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$).

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi (SOC) u l-frekwenza. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji. Il-frekwenzi huma definiti bħala komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli). Ir-reazzjonijiet avversi u anormalitajiet tal-laboratorju li huma murija hawn taħt mhumiex aġġustati skont l-esponiment.

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi osservati fi provi kliniċi u wara t-tqeghid fis-sug

Sistema ta' Klassifika ta' l- Organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Pnewmonja, kandidjasi esofaġali	mhux komuni
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Kanċer fil-kanal li jwassal il-bili mill-fwied għall-musrana, limfoma kbira mifrukataċ-ċelluli B, marda ta' Hodgkin, metastasi għal ġol-għadam, metastasi għal ġol-fwied, metastasi għal ġol-peritoneu, kanċer nasofaringali, kanċer esofaġali	rari
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Anemija	komuni
	Panċitopenija, granuloċitopenija	rari
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoressija	komuni
Disturbi psikjatriċi	Depressjoni, nuqqas ta' rqađ	komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Aċċessjonijiet u disturbi tal-aċċessjonijiet	mhux komuni
Disturbi fil-qalb	Anġina pectoris	rari
Disturbi vaskulari	Pressjoni baxxa relatata mal-pożizzjoni tal-ġisem (ara sezzjoni 4.4)	mhux komuni
Disturbi gastro-intestinali	Uġiġħ addominali, gass addominali, dardir	komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara*	Żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase	komuni
	Iperbilirubinimja, żieda fil-gamma-glutamyltransferase	mhux komuni
	Epatite tossika, insuffiċjenza tal-fwied, ċirrozi tal-fwied, żieda fl-alkaline phosphatase tad-demem	rari
	Insuffiċjenza tal-fwied b'fatturi allergiċi	rari hafna
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx	komuni
	Is-sindrome ta' Stevens-Johnson / Nekrolisi tossika tal-epidermide	rari / mhux magħruf
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Mijożite, żieda fil-creatine phosphokinase fid-demem	mhux komuni
	Atrofija tal-muskoli	rari
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Insuffiċjenza tal-kliewi, proteinurja	mhux komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Astenja	komuni

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Kienu rrapportati reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva ttardjati, normalment fi żmien 2-6 ġimghat wara l-bidu tat-terapija, inklużi raxx, deni, esinofilja u reazzjonijiet tal-fwied (ara wkoll sezzjoni 4.4). Reazzjonijiet tal-ġilda u tal-fwied jistgħu jseħħu bħala avvenimenti singoli jew flimkien.

F'pazjenti infettati bl-HIV li jkollhom defiċjenza immuni severa fil-mument tal-bidu ta' terapija antiretrovirali kkombinata (CART), tista' tiżviluppa reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet opportunistiċi bla sintomi jew residwi. Disturbi awtoimmuni (bhall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jsehħu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

Kienu rrappurtati każijiet ta' osteonekrosi, speċjalment f'pazjenti b'fatturi ta' riskju rikonoxxuti b'mod ġenerali, mard avanzat tal-HIV jew esponiment fuq perijodu ta' żmien twil għal terapija antiretrovirali kkombinata (CART). Il-frekwenza ta' dan mhux magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Ġew irrappurtati każijiet ta' sinkope ikkawżati minn pressjoni baxxa relatata mal-pożizzjoni tal-ġisem.

Anormalitajiet tal-laboratorju

Tabella 4 turi l-inċidenza ≥ 1 % ta' anormalitajiet ta' Grad 3-4 (kriterji ACTG) ibbażata fuq iċ-ċaqliq massimu fil-valuri tat-test fil-laboratorju mingħajr ma jitqiesu l-valuri bażiċi.

Tabella 4: Inċidenza ≥ 1 % ta' anormalitajiet ta' grad 3-4 (kriterji ACTG) ibbażata fuq iċ-ċaqliq massimu fil-valuri tat-test fil-laboratorju mingħajr ma jitqiesu l-istudji tal-linja bażi (MOTIVATE 1 u MOTIVATE 2 (analizi miġbura, sa 48 ġimgħa)

Parametru tal-laboratorju	Limitu	Maraviroc 300 mg darbtejn kuljum + OBT N =421* (%)	OBT waħedha N =207* (%)
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			
Aspartate aminotransferase	>5.0x ULN	4.8	2.9
Alanine aminotransferase	>5.0x ULN	2.6	3.4
Bilirubin Totali	>5.0x ULN	5.5	5.3
Disturbi gastro-intestinali			
Amylase	>2.0x ULN	5.7	5.8
Lipase	>2.0x ULN	4.9	6.3
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika			
Għadd assolut ta' newtrofils	<750/mm ³	4.3	1.9

ULN: Limitu ta' Fuq tan-Normal

OBT: L-Aħjar Terapija fl-Isfond

* Perċentwali bbażati fuq il-pazjenti totali evalwati għal kull parametru tal-laboratorju

L-istudji MOTIVATE ġew estiżi aktar mis-96 ġimgħa, b'fażi ta' osservazzjoni estiża għal 5 snin sabiex tiġi vvalutata s-sigurtà fit-tul ta' maraviroc. Is-Sigurtà Fit-Tul/ Punti ta' Tmiem Magħzula (LTS/SE) inkludew mewta, avvenimenti li jiddefinixxu l-AIDS, indeboliment tal-fwied, infart Mijokardjaku/iskemja kardijaka, malinni, rabdomijolizi u avvenimenti infettużi serji oħrajn b'kura b'maraviroc. L-inċidenza ta' dawn il-punti ta' tmiem magħzula għal individwi fuq maraviroc f'din il-fażi ta' osservazzjoni kienet konsistenti mal-inċidenza li dehret f'punti ta' tmiem aktar kmieni fl-istudji.

F'pazjenti li qatt ma' ħadu kura qabel, l-inċidenza ta' anormalitajiet tal-laboratorju ta' grad 3 u 4 bl-użu ta' kriterji ACTG, kienet simili fost il-gruppi ta' kura ta' maraviroc u efavirenz.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-profil ta' reazzjonijiet avversi f'pazjenti pedjatriċi huwa bbażat fuq dejta dwar is-sigurtà ta' 48 Ġimgħa minn studju A4001031 li fih 103 pazjenti esperjenzati bil-kura infettati bl-HIV-1 li kellhom bejn sentejn u <18-il sena rċievew maraviroc darbtejn kuljum bl-aħjar terapija fl-isfond (OBT, optimised background therapy). B'mod ġenerali, il-profil tas-sigurtà f'pazjenti pedjatriċi kienet simili għal dak osservat fi studji kliniċi fl-adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

L-ogħla doża mogħtija fl-istudji kliniċi kienet 1,200 mg. Ir-reazzjoni avversa li tillimita d-doża kienet pressjoni baxxa relatata mal-pożizzjoni tal-ġisem.

Titwil ta' l-intervall QT ġie muri fil-klieb u x-xadini b'koncentrazzjonijiet fil-plasma ta' 6 u 12-il darba aktar, rispettivament, minn dawk mistennija fil-bniedem bid-doża massima rakkomandata ta' 300 mg darbtejn kuljum. Madankollu, ma deher l-ebda titwil klinikament sinifikanti fil-QT meta mqabbel ma' OBT waħdu fl-istudji kliniċi ta' Fażi 3 bl-użu tad-doża rakkomandata ta' maraviroc jew fi studju farmakokinetiku speċifiku biex jiġi evalwat il-potenzjal ta' maraviroc li jtawwal l-intervall QT.

Immaniġġjar

M'hemmx antidotu speċifiku għal doża eċċessiva b'maraviroc. Il-kura ta' doża eċċessiva għandu jikkonsisti f'miżuri ġenerali ta' sostenn fosthom iż-żamma tal-pazjent f'pożizzjoni wiċċu 'l fuq, valutazzjoni bir-reqqa tas-sinjali vitali tal-pazjent, il-pressjoni tad-demem u ECG.

Jekk tkun indikata, l-eliminazzjoni ta' maraviroc attiv mhux assorbit għandha tinkiseb permezz ta' emesi jew hasil tal-istonku. Jista' jiġi amministrat ukoll faħam attiv biex jgħin fit-tneħħija tas-sustanza attiva mhux assorbita. Billi maraviroc jeħel moderatament mal-proteini tad-demem, dijalisi tista' tkun utli fit-tneħħija ta' din il-mediċina. Immaniġġjar addizzjonali għandu jkun kif irrakkomandat miċ-ċentru nazzjonali tal-veleni, fejn disponibbli.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku, antivirali oħra, Kodiċi ATC: J05AX09

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Maraviroc jiffirma parti minn klassi terapewtika msejħa antagonisti ta' CCR5. Maraviroc jeħel b'mod selektiv mar-riċettur tal-chemokine uman CCR5, u hekk jimpedixxi lill-HIV-1 CCR5-tropiku milli jidhrol fiċ-ċelloli.

Attività antivirali *in vitro*

Maraviroc ma għandu ebda attività antivirali *in vitro* kontra virusis li jistgħu jużaw CXCR4 bħala l-ko-riċettur tad-dhul tagħhom (virus tropiku doppju jew CXCR4-tropiku, flimkien issir referenza għalihom bħala virus 'li juża CXCR4' hawn taħt). Il-valur EC90 aġġustat skont is-serum, fi 43 isolat kliniku primarju, kien 0.57 (0.06 – 10.7) ng/mL mingħajr ebda bdil sinifikanti bejn is-sotto-tipi differenti studjati. L-attività antivirali ta' maraviroc kontra l-HIV-2 għadha ma ġietx evalwata. Għal aktar dettalji jekk jogħġbok irreferi għal <http://www.ema.europa.eu/htms/human/epar/eparintro>.

Meta ntuża ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra f'kultura ta' ċelluli t-tahlita ta' maraviroc ma kinetx antagonista għal medda ta' NRTIs, NNRTIs, PIs u l-inibitur tal-fużjoni tal-HIV enfuvirtide.

Evitar Viroloġiku

Evitar viroloġiku minn maraviroc jista' jsehh permezz ta' 2 rotot: il-feġġa tal-virus preeżistenti li jista' juża CXCR4 bhala l-ko-riċettur ta' dhul tiegħu (virus li juża CXCR4) jew l-għażla ta' virus li jibqa' juża biss CCR5 marbut relatat mal-medicina (virus tropiku CCR5).

In vitro

Il-varjanti ta' HIV-1 b'suxxettibilità mnaqqsa għal maraviroc ġew magħżula *in vitro*, wara passaggj konsekkuttivi ta' żewġ virusis CCR5-tropiċi (0 razza tal-laboratorju, 2 iżolati kliniċi). Il-virusis reżistenti għal maraviroc baqgħu CCR5-tropiċi u ma kien hemm l-ebda qalba minn virus CCR5-tropiku għal virus li juża CXCR4.

Reżistenza fenotipika

Il-kurvi tar-rispons mal-konċentrazzjoni għall-virusis reżistenti għal maraviroc kienu kkaratterizzati fenotipikament minn kurvi li ma laħqux inibizzjoni 100% f'analizi tal-medicina fejn intużaw dilwizzjonijiet konsekkuttivi ta' maraviroc (<100 % perċentwal massimu ta' inibizzjoni (MPI)). Id-drabi ta' bidla tradizzjonali fl-IC₅₀/IC₉₀ ma kinitx parametru utli biex titkejjel ir-reżistenza fenotipika, minhabba li xi kultant, daww il-valuri ma nbidlux minkejja li s-senittività tnaqqset b'mod sinjifikanti.

Reżistenza ġenotipika

Instab li l-mutazzjonijiet jakkumulaw fil-glikoproteina envelop gp120 (il-proteina virali li tingħaqad mal-ko-riċettur CCR5). Il-pożizzjoni ta' dawn il-mutazzjonijiet ma kinitx konsistenti bejn iżolati differenti. Għaldaqstant, ir-relevanza ta' dawn il-mutazzjonijiet għas-suxxettibilità ta' maraviroc f'virusis oħra mhijiex magħrufa.

Cross-resistance in vitro

Iżolati kliniċi tal-HIV-1 li kienu reżistenti għal NRTIs, għal NNRTIs, għal PIs u għal enfuvirtide kienu kollha suxxettibli għal maraviroc f'kulturi taċ-ċelluli. Virusis reżistenti għall-maraviroc li ħarġu *in vitro* baqgħu sensittivi għal inibitur tal-fużjoni enfuvirtide u għall-PI saquinavir.

In vivo

Pazjenti Adulti Esperjenzati bil-Kura

Fl-istudji ewlenin (MOTIVATE 1 u MOTIVATE 2), 7.6% tal-pazjenti kellhom bidla fir-riżultat tat-tropiżmu minn CCR5-tropiku għal CXCR4-tropiku jew tropiku doppju/imħallat bejn meta sar l-eżami u l-linja bażi (perjodu ta' 4-6 ġimgħat).

Falliment ma' virus li juża CXCR4

Virus li juża CXCR4 kien misjub fil-punt meta t-terapija ma ħadmitx f'madwar 60% tal-individwi li fihom falliet il-kura b'maraviroc, mqabbel ma' 6% tal-individwi li fihom ma ħadmitx il-kura fil-grupp kkurat b'OBT biss. Sabiex ikun investigat l-origini tal-virus li juża CXCR4 li ħareġ waqt it-trattament, analiżi klonali ddetaljata saret fuq virus minn 20 individwu rappreżentattiv (16-il individwu mill-grupp tal-fergħa ta' maraviroc u 4 individwi mill-fergħa ta' kura b'OBT biss) li fihom il-virus li juża CXCR4 instab fil-punt meta t-terapija ma ħadmitx. Din l-analiżi wriet li l-virus li juża CXCR4 ħareġ minn depożitu tal-virus li juża CXCR4 pre-eżistenti, li ma kienx instab fil-linja bażi iktar milli minhabba mutazzjoni ta' virus tropiku CCR5 li kien preżenti fil-linja bażi. Analizi ta' tropiżmu wara li terapija ta' maraviroc ma ħadmitx meta kien hemm virus li juża CXCR4 f'pazjenti bil-virus CCR5 fil-linja bażi, uriet li l-popolazzjoni tal-virus marret lura għal tropiżmu CCR5 fi 33 minn 36 pazjent b'iktar minn 35 ġurnata ta' *follow-up*.

Fil-punt meta t-terapija meta kien hemm virus li juża CXCR4 ma ħadmitx, il-mudell ta' reżistenza għal mediċini antiretrovirali oħra tidher simili għal dik tal-popolazzjoni CCR5-tropiku fil-linja bażi. Għal din ir-raġuni meta tingħażel l-iskeda ta' kura, wieħed għandu jassumi li l-virusis li jagħmlu parti minn dik il-popolazzjoni ta' virusis li jużaw CXCR4 li ma kinux ġew misjuba qabel (i.e. il-popolazzjoni virali minuri) għandhom l-istess mudell ta' reżistenza bħal dik tal-popolazzjoni ta' CCR5-tropiku.

Falliment bil-virus tropiku CCR5

Reżistenza fenotipika

F'pazjenti b'virus tat-tip CCR5-tropiku fil-punt meta l-kura b'Cmaraviroc matkunx ħadmet, 22 pazjent minn 58, urew virus b'sensittività mnaqqa għal maraviroc. Fil-bqija tal-pazjenti, 36, ma kienx hemm evidenza ta' virus b'sensittività mnaqqa, kif identifikat b'analizi viroloġika esploratorja fuq grupp rappreżentattiv ta' pazjenti. Il-grupp tal-aħħar kellu markaturi li jikkorrelataw ma' nuqqas ta' kif tkun segwita t-terapija (livelli baxxi u varjabbli ta' mediċina u spiss, punteġġ ikkalkulat ta' sensitività residwa għolja ta' OBT). F'pazjenti li fallew il-kura b'virus CCR5 tropiku biss, maraviroc jista' xorta waħda jkun ikkunsidrat attiv jekk il-MPI huwa $\geq 95\%$ (Analizi PhenoSense Entry). Attività residwa ta' virusis *in vivo* b'valuri MPI $< 95\%$ ma ġietx stabbilita.

Reżistenza ġenotipika

Numru relattivament żgħir ta' individwi li rċievew terapija li kien fiha maraviroc ma rnexxewx b'reżistenza fenotipika (jiġifieri, il-ħila li jintuża CCR5 relatat mal-mediċina b'MPI $< 95\%$). S'issa, ma ġiet identifikata l-ebda mutazzjoni(jiet) tal-firma. Is-sostituzzjonijiet tal-amminoacidu gp120 identifikati s'issa jiddependu mill-kuntest u ma jistgħux jitbassru b'mod inerenti fir-rigward ta' suxxettibbiltà għal maraviroc. *Pazjenti Pedjatriċi Esperjenzati bil-Kura*

Fl-analizi ta' 48 Ġimgħa (N=103), ġie identifikat virus mhux CCR5 tropiku f'5/23 (22 %) individwu fil-falliment viroloġiku. Individwu addizzjonali wieħed kellu virus CCR5 tropiku b'suxxettibbiltà mnaqqa għal maraviroc fil-falliment viroloġiku, għalkemm dan ma nżammx fl-aħħar tal-kura. Individwi b'falliment viroloġiku ġeneralment deħru li kellhom konformità baxxa għal kemm maraviroc kif ukoll l-elementi antiretrovirali tal-isfond tar-reġimens tagħhom. B'mod ġenerali, il-mekkanizmi ta' reżistenza għal maraviroc osservati f'din il-popolazzjoni pedjatrika li ħadet il-kura qabel kienu simili għal dawk osservati fil-popolazzjonijiet tal-adulti.

Riżultati kliniċi

Studji fuq Pazjenti Adulti li Diġà ħadu l-Kura Qabel Infettati bil-Virus CCR5-tropiku

L-effikaċja klinika ta' maraviroc (flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra) fuq il-livelli ta' HIV RNA fil-plasma u l-għadd taċ-ċelloli CD4+ ġew investigati f'żewġ studji ewlenin, double blind, multicentriċi, randomized (MOTIVATE 1 u MOTIVATE 2, n=1076) f'pazjenti infettati bil-virus tal-HIV-1 CCR5 tropiku kif stabbilit bl-Analizi Monogram Trofile.

Il-pazjenti li kienu elegibbli għal dawn l-istudji kellhom esponiment preċedenti għal mill-inqas 3 klassijiet ta' prodotti mediċinali antiretrovirali [≥ 1 NRTIs, ≥ 1 NNRTIs, ≥ 2 PIs, u/jew enfurvirtide] jew reżistenza dokumentata għal mill-inqas membru wieħed ta' kull klassi. Il-pazjenti ġew magħżula fi proporzjon ta' 2:2:1 għal maraviroc 300 mg darba kuljum (ekwivalenza tad-doża) darba kuljum, darbtejn kuljum jew placebo f'kombinazzjoni ma' sfond ottimizzat magħmul minn 3 sa 6 prodotti mediċinali antiretrovirali (eskluzja doża baxxa ta' ritonavir). L-OBT intgħażel fuq il-baži tal-istorja ta' kura preċedenti tal-pazjent u kejl ta' reżistenza virali ġenotipika u fenotipika fil-linja bażi

Tabella 5: Karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażi tal-pazjenti (studji miġburin MOTIVATE 1 u MOTIVATE 2)

Karatteristiċi Demografiċi u tal-linja Bażi	Maraviroc 300 mg darbtejn kuljum + OBT N = 426	OBT waħdu N = 209
Età (snin) (Medda, snin)	46.3 21-73	45.7 29-72
Sess maskil	89.7%	88.5%
Razza (Bajda/Sewda/Oħra)	85.2% / 12% / 2.8%	85.2% / 12.4% / 2.4%
Linja Bażi Medja ta' HIV-1 RNA (log ₁₀ kopji/mL)	4.85	4.86
Linja Bażi Medjana tal-Għadd taċ-Ċelloli CD4+ (ċelloli/mm ³) (medda, ċelloli/mm ³)	166.8 (2.0-820.0)	171.3 (1.0-675.0)
Screening tat-Tagħbija Virali ≥100,000 kopja/mL	179 (42.0%)	84 (40.2%)
Linja Bażi tal-Għadd taċ-Ċelloli CD4+ ≤200 ċellola/mm ³	250 (58.7%)	118 (56.5%)
Numru (Perċentwal) ta' pazjenti b'punteġġ GSS 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 Ibbażat fuq analiżi ta' rezistenza GeneSeq

Numru limitat ta' pazjenti ta' etniċità oħra differenti minn Kawkasiċi kienu inklużi fl-istudji kliniċi ewlenin, għalhekk it-tagħrif disponibbli għal dawn il-popolazzjonijiet ta' pazjenti huwa limitat.

Iż-zieda medja fl-għadd taċ-ċelloli CD4+ mil-linja bażi f'pazjenti li fallew il-kura b'bidla fir-riżultat tat-tropiżmu għal tropiku doppju/imħallat jew CXCR4, fil-grupp ta' maraviroc 300 mg darbtejn kuljum + OBT (+56 ċelloli/mm³) kienet ikbar minn dik li dehret f'pazjenti li fallew kura b'OBT waħdu (+13.8 ċelloli/mm³) kien x'kien it-tropiżmu.

Tabella 6: Rizultati tal-Effikaċja f'ġimgha 48 (studji miġbura MOTIVATE 1 u MOTIVATE 2)

Rizultati	Maraviroc 300 mg darbtejn kuljum + OBT N=426	OBT wahdu N=209	Differenza fil-Kura ¹ (Intervall ta' kunfidenza ²)
HIV-1 RNA Bidla medja mil-linja bażi (log ₁₀ kopji/mL)	-1.837	-0.785	-1.055 (-1.327, -0.783)
Perċentwal ta' pazjenti b'HIV-1 RNA <400 kopja/mL	56.1%	22.5%	Proporzjon ta' probabbiltà: 4.76 (3.24, 7.00)
Perċentwal ta' pazjenti b'HIV-1 RNA <50 kopja/mL	45.5%	16.7%)	Proporzjon ta' probabbiltà: 4.49 (2.96, 6.83)
Għadd ta' ċelloli CD4+ Bidla medja mil-linja bażi (ċelloli/uL ³)	122.78	59.17	63.13 (44.28, 81.99) ²

¹ valur p < 0.0001

² Għat-tragwardi finali kollha tal-effikaċja l-intervalli ta' kunfidenza kienu 95%, hlief għall-Bidla fil-HIV-1 RNA mil-linja bażi, li kienet 97.5%

F'analizi retrospettiva tal-istudji MOTIVATE b'assagġ aktar sensitiv għall-iskrinjar ta' tropiżmu (Trofile ES), ir-rati ta' rispons (<50 kopja/mL fil-ġimgha 48) f'pazjenti b'virus CCR5-tropiku biss mikxuf fil-linja bażi kienu 48.2% f'dawk ikkurati b'maraviroc + OBT (n=328), u 16.3% f'dawk ikkurati b'OBT wahdu (n=178).

Maraviroc 300 mg darbtejn kuljum + OBT kien aqwa minn OBT wahdu fis-sottogruppi ta' pazjenti kollha analizzati (ara Tabella 7). Pazjenti b'livell baxx hafna ta' CD4+ fil-linja bażi (i.e. <50 ċellula/uL) kellhom rizultat inqas favorevoli. Dan is-sottogrupp għandu grad għoli ta' markaturi pronjostici ħżiena, i.e. rezistenza estensiva u linja bażi ta' tagħbija virali għolja. Madanakollu, xorta intwera benefiċċju sinifikanti tal-kura b'maraviroc meta mqabbel ma' OBT wahdu (ara Tabella 7).

Tabella 7: Proporzjon ta' pazjenti li kisbu <50 kopja/mL f'Ġimgha 48 skont is-sottogrupp (Studji miġbura MOTIVATE 1 u MOTIVATE 2)

Sottogruppi	HIV-1 RNA <50 kopja/mL	
	Maraviroc 300 mg darbtejn kuljum+ OBT N=426	OBT wahdu N=209
Skrinjar HIV-1 RNA (kopji/mL):		
<100,000	58.4%	26.0%
≥100,000	34.7%	9.5%
Linja Bażi ta' CD4+(ċelluli/uL): <50		
50-100	16.5%	2.6%
101-200	36.4%	12.0%
201-350	56.7%	21.8%
≥350	57.8%	21.0%
Numru ta' ARV attivi f'OBT ^{1,2} :		
0	32.7%	2.0%

1	44.5%	7.4%
2	58.2%	31.7%
≥3	62%	38.6%

¹Ibbażati fuq puntegg GSS.

Studji fuq Pazjenti Adulti Esperjenzati bil-Kura Infettati bil-Virus Mhux CCR5-tropiku

Studju A4001029 kien studju esploratorju magħmul f'pazjenti infettati b'CXCR4 HIV-1 doppju/mhallat jew tropiku b'disinn simili għall-istudji MOTIVATE 1 u MOTIVATE 2. L-użu ta' maraviroc ma kienx assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti fl-HIV-1 RNA meta mqabbel mal-plaċebo f'dawn l-individwi u ma gie nnutat l-ebda effett avvers fuq l-għadd taċ-ċelloli CD4+.

Studji fuq Pazjenti Adulti li Qatt Ma Hadu Kura Qabel Infettati bil-Virus Mhux CCR5-tropiku

L-istudju *randomised* u *double-blinded* (MERIT), qabbel maraviroc ma' efavirenz, it-tnejn mgħotija flimkien ma' zidovudine/lamivudine (n=721, 1:1). Wara 48 ġimgħa ta' kura, maraviroc ma laħaqx non-inferjorità ma' efavirenz għat-tragward finali ta' HIV-1 RNA < 50 kopja/mL (65.3 vs. 69.3 % rispettivament, limitu ta' kunfidenza l-aktar baxx ta' -11.9%). Aktar pazjenti li kienu qed jiġu kkurati b'maraviroc waqqfu l-kura minħabba nuqqas ta' effikaċja (43 vs.15) u fost dawn il-pazjenti, dawk li żviluppaw reżistenza għal NRTI (primarjament għal-lamivudine) kienu l-aktar il-pazjenti li ħadu maraviroc. Inqas pazjenti waqqfu l-kura b'maraviroc minħabba reazzjonijiet avversi (15 vs.49).

Studji fuq Pazjenti Adulti Koinfettati bil-virus tal-Epatite B u/jew l-Epatite C

Is-sigurtà epatika ta' maraviroc flimkien ma' aġenti antiretrovirali oħra fl-invidwidi infettati bl-HIV-1 CCR5-tropika b'HIV RNA <50 kopja/mL, koinfettati bil-Virus tal-Epatite C u jew tal-Epatite B giet evalwata fi studju multiċentriku, *randomized*, *double blind*, ikkontrollat mill-plaċebo. 70 individwu (Child Pugh Klassi A, n=64; Child Pugh Klassi B, n=6) ġew randomizzati għall-grupp ta' maraviroc u 67 individwu (Child Pugh Klassi A, n=59; Child Pugh Klassi B, n=8) ġew randomizzati għall-grupp tal-plaċebo.

L-objettiv ewlieni vvaluta l-inċidenza ta' anormalitajiet ALT ta' Grad 3 u 4 (>5x tal-aktar limitu tan-normal (ULN) jekk il-linja bażi tkun ALT ≤ ULN; jew >3.5x tal-linja bażi jekk il-linja bażi tkun ALT > ULN) f'Ġimgħa 48. Individwu wieħed f'kull fergħa ta' kura ssodisfa t-tragward finali primarju sa Ġimgħa 48 (f'Ġimgħa 8 għall-plaċebo u f'Ġimgħa 36 għall-fergħa ta' maraviroc).

Studji fuq Pazjenti Pedjatriċi Esperjenzati bil-Kura Infettati b'Virus CCR5-tropiku

Studju A4001031 huwa prova *open-label* multiċentrika f'pazjenti pedjatriċi (li għandhom sentejn sa inqas minn 18-il sena) infettati bl-HIV-1 CCR5-tropika, determinati mill-assaġġ Trofile ta' sensitività mtejba. L-individwi kienu meħtieġa li jkollhom HIV-1 RNA ikbar minn 1,000 kopja għal kull mL waqt l-Iskrinjar.

L-individwi kollha (n = 103) irċievew maraviroc darbtejn kuljum u OBT. Id-dożaġġ ta' maraviroc kien ibbażat fuq l-erja tas-superfiċje tal-gisem u d-dozi ġew aġġustati abbazi ta' jekk l-individwu kienx qed jirċievi inibituri u/jew indutturi potenti ta' CYP3A.

F'pazjenti pedjatriċi b'test ta' tropiżmu li nrexxa, gie identifikat virus imhallat doppju/CXCR4-tropiku f'madwar 40 % tal-kampjuni tal-iskrinjar (8/27, 30 % fi tfal ta' bejn sentejn u 6 snin, 31/81, 38% f'dawk li għandhom bejn 6 u 12-il sena u 41/90, 46 % f'dawk li għandhom bejn 12 u 18-il sena), li jenfasizza l-importanza tal-ittejtjar ta' tropiżmu anki fil-popolazzjoni pedjatrika.

Il-popolazzjoni kienet 52 % nisa u 69 % suwed, b'età medja ta' 10 snin (medda: sentejn sa 17-il sena). Fil-linja bażi, il-medja tal-HIV-1 RNA fil-plażma kienet ta' 4.3 log₁₀ kopji/mL (medda 2.4 sa 6.2 log₁₀ kopji għal kull mL), u l-medja tal-għadd ta' ċelloli CD4+ kienet ta' 551 ċellola/mm³ (medda 1 sa 1654 ċellola/mm³) u l-medja ta' CD4+ % kienet ta' 21 % (medda 0 % sa 42 %).

Wara 48 ġimgħa, l-użu ta' analiżi nieqsa, ta' qlib jew ta' waqfien tfisser falliment, 48 % tal-individwi kkurati b'maraviroc u OBT kisbu HIV-RNA fil-plażma ta' inqas minn 48 kopja/mL u 65 % tal-individwi kisbu HIV-1 RNA fil-plażma ta' inqas minn 400 kopja għal kull mL. Iz-żieda medja tal-għadd taċ-ċelloli CD4+ (perċentwal) mil-linja bażi għal Ġimgħa 48 kienet ta' 247 ċellola/mm³ (5 %).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

L-assorbiment ta' maraviroc huwa varjabbli b'aktar minn quċċata waħda. L-ogħla konċentrazzjonijiet medjani ta' maraviroc fil-plasma jintlaħqu sagħtejn (medda 0.5-4 sigħat) wara l-amministrazzjoni ta' doži orali singoli ta' pillola kummerċjali ta' 300 mg mogħtija lil voluntiera b'saħħithom. Il-farmakokinetika ta' maraviroc orali mhijiex proporzjonali mad-doża fuq il-medda tad-doża. Il-biodisponibilità assoluta ta' doża ta' 100 mg hi 23% u hija mistennija li tkun 33% bi 300 mg. Maraviroc hu sottostrat għat-trasportatur ta' efluss P-glikoproteina.

L-amministrazzjoni ta' pillola ta' 300 mg ma' kolazzjon b'kontenut għoli ta' xaħam naqqas is-C_{max} u l-AUC ta' maraviroc bi 33% u l-amministrazzjoni ta' 75 mg ta' soluzzjoni orali ma' kolazzjoni b'kontenut għoli ta' xaħam naqqas maraviroc u AUC b'73 % f'voluntiera adulti b'saħħithom. L-istudji bil-pilloli wrew effett fuq l-ikel imnaqqas b'doži oghla.

Ma kienx hemm restrizzjonijiet tal-ikel fl-istudji fl-adulti (bl-użu ta' formulazzjonijiet ta' pilloli) jew fl-istudju pedjatriku (bl-użu ta' kemm formulazzjonijiet ta' pilloli kif ukoll ta' soluzzjonijiet orali). Ir-riżultati ma indikawx xi effikaċja rilevanti jew thassib dwar is-sigurtà relatat ma' jew kondizzjonijiet tad-dożaġġ ta' wara li wiehed ikun kiel jew ta' sawm. Għalhekk, maraviroc pilloli u soluzzjoni orali jistgħu jittiehdu mal-ikel jew waħidhom fid-doži rakkomandati fl-adulti, fl-adoloxxenti u fit-tfal li jkollhom sentejn jew aktar u li jiżnu tal-inqas 10 kg (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

Maraviroc jintrabat (madwar 76 %) mal-proteini tal-plasma umana, u juri affinità moderata għall-albumin u l-glikoproteina tal-aċidu alpha-1. Il-volum tad-distribuzzjoni ta' maraviroc hu madwar 194 L.

Bijotrasformazzjoni

Studji fil-bnedmin u studji *in vitro* li wżaw mikrosomi tal-fwied uman u enzimi espressi wrew li maraviroc jiġi metabolizzat prinċipalment mis-sistema taċ-ċitokromu P450 għal metaboliti li huma essenzjalment inattivi kontra l-HIV-1. L-istudji *in vitro* jindikaw li CYP3A4 hija l-enzima prinċipali responsabbli għall-metabolizmu ta' maraviroc. L-istudji *in vitro* jindikaw ukoll li l-enzimi polimorfiċi CYP2C9, CYP2D6 u CYP2C19 ma jikkontribwixxux b'mod sinifikanti għall-metabolizmu ta' maraviroc.

Maraviroc hu l-akbar komponent li jiċċirkola (madwar 42 % radjuattività) wara doża orali waħda ta' 300 mg. L-aktar metabolit sinifikanti li jiċċirkola fil-bniedem hu ammina sekondarja (madwar 22 % radjuattività) iffurmata b'N-dealkylation. Dan il-metabolit polari m'għandu l-ebda attività farmakoloġika sinifikanti. Metaboliti oħrajn huma prodotti ta' mono-ossidazzjoni u huma biss komponenti minuri tar-radjuattività fil-plasma.

Eliminazzjoni

Ġie mwettaq studju dwar il-bilanċ tal-massa/eskrezzjoni billi ntuzat doża waħda ta' 300 mg ta' maraviroc tikkettat b'¹⁴C. Madwar 20 % tar-radjutikketta kien irkuprat fl-awrina u 76 % kien irkuprat fl-ippurgar fuq perjodu ta' 168 siegħa. Maraviroc kien il-komponent prinċipali preżenti fl-awrina (medja ta' 8 % tad-doża) u fl-ippurgar (medja ta' 25 % tad-doża). Il-bqija tneħħa bħala metaboliti. Wara għoti ġol-vini (30 mg), il-half-life ta' maraviroc kienet 13.2 siegħa, 22 % tad-doża tneħħiet

mhux mibdula fl-awrina u l-valuri tat-tneħħija totali u tat-tneħħija mill-kliewi kienu 44.0 L/siegha u 10.17 L/siegha rispettivament.

Popolazzjonijiet tal-pazjenti speċjali:

Popolazzjoni pedjatrika

Ġew evalwati farmakokinetiċi intensivi ta' maraviroc f'50 pazjent pedjatriku infettati bl-HIV-1, CCR5-tropiċi, esperjenzati bil-kura li kellhom bejn sentejn u 18-il sena (piż 10.0 sa 57.6kg) fl-istadju għat-ftitxija tad-doża tal-prova klinika A4001031. Id-doži ngħataw mal-ikel fi granet ta' evalwazzjoni farmakokinetika intensiva u ottimizzati biex jiksbu konċentrazzjoni medja fuq l-intervall tad-dożaġġ (C_{avg}) ta' aktar minn 100 ng/mL; minflok, maraviroc ingħata mal-ikel jew mingħajr ikel. Id-doża inizjali ta' maraviroc kienet skalata mid-doži tal-adulti bl-użu ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA, body surface area) ta' 1.73m² għat-ftal u faxex ibbażati fuq il-BSA (m²) għall-adoloxxenti. Barra minn hekk, id-dożaġġ kien ibbażat fuq jekk l-individwi kinux qed jirċievu inibituri potenti ta' CYP3A (38/50), indutturi potenti ta' CYP3A (2/50) jew prodotti mediċinali konkomitanti oħra li mhumiex inibituri potenti ta' CYP3A jew indutturi potenti ta' CYP3A (10/50) bħala parti minn OBT. Ġew evalwati farmakokinetiċi skarsi fl-individwi kollha inkluż is-47 individwu addizzjonali li kienu qed jirċievu inibituri potenti ta' CYP3A li ma hadux sehem fl-istadju għat-ftitxija tad-doża. L-impatt ta' inibituri u/jew indutturi potenti ta' CYP3A fuq il-parametri farmakokinetiċi ta' maraviroc f'pazjenti pedjatriċi kien simili għal dak osservat fl-adulti.

Faxex ibbażati fuq il-BSA (m²) ġie immodifikati għal faxex ibbażati fuq il-piż (kg) sabiex id-dożaġġ jiġi ssimplifikat u biex jitnaqqsu l-iżbalji fid-dożaġġ (ara sezzjoni 4.2). L-użu ta' doži bbażati fuq il-piż (kg) fi ftal u adoloxxenti infettati bl-HIV-1 esperjenzati bil-kura rriżulta f'esponimenti ta' maraviroc simili għal dawk osservati fl-adulti esperjenzati bil-kura li rċievew doži rakkomandati b' medikazzjonijiet konkomitanti. Il-farmakokinetika ta' maraviroc f'pazjenti pedjatriċi ta' taħt is-sentejn ma ġietx stabbilita (ara sezzjoni 4.2).

Anzjani

L-analiżi tal-popolazzjoni tal-istudji ta' Fażi 1/2a u Fażi 3 (età ta' 16-65 sena) saret u ma ġie osservat l-ebda effett tal-età (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliewi

Il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' 300 mg ta' maraviroc tqabblat fi studju li sar bejn individwi li għandhom indeboliment serju tal-kliewi ($CL_{cr} < 30$ mL/min, n=6) u mard renali tal-aħħar stadju (ESRD), u voluntiera b'saħħithom (n=6). L-AUC_{inf} (CV%) ġeometrika medja ta' maraviroc kienet kif ġej: voluntiera b'saħħithom (funzjoni renali normali) 1348.4 ng siegħa/mL (61%); indeboliment renali sever 4367.7 ng siegħa/mL (52%); ESRD (doża mogħtija wara d-dijalisi) 2677.4 ng siegħa/mL (40%); u ESRD (doża mogħtija qabel id-dijalisi) 2805.5 ng siegħa/mL (45%). Is-C_{max} (CV%) kienet 335.6 ng/mL (87%) fil-voluntiera b'saħħithom (funzjoni renali normali); 801.2 ng/mL (56%) f'dawk b'indeboliment renali sever; 576.7 ng/mL (51%) f'ESRD (doża mogħtija wara d-dijalisi) u 478.5 ng/mL (38%) f'ESRD (doża mogħtija qabel id-dijalisi). Id-dijalisi kellha effett minimu fuq esponiment f'individwi bil-ESRD. Esponimenti osservati f'individwi b'indeboliment renali sever u ESRD kienu fil-medda osservata fi studji ta' doża waħda ta' maraviroc 300 mg li saru fuq pazjenti b'saħħithom bil-funzjoni renali normali. Għalhekk, ma kienx hemm bżonn aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi li qed jirċievu maraviroc mingħajr inibitur potenti ta' CYP3A4 (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.5).

Barra minn hekk, l-istudju qabel il-farmakokinetika ta' doża multipla ta' maraviroc flimkien ma' saquinavir/ritonavir 1000/100 mg BID (inibitur potenti ta' CYP3A4) għal 7 ijiem bejn individwi li għandhom indeboliment tal-kliewi hafif ($CL_{cr} > 50$ u ≤ 80 mL/min, n=6) u indeboliment tal-kliewi moderat ($CL_{cr} \geq 30$ u ≤ 50 mL/min, n=6), ma' voluntiera b'saħħithom (n=6). L-individwi rċievew 150 mg ta' maraviroc bi frekwenza ta' doża differenti (voluntiera b'saħħithom – kull 12-il siegħa; indeboliment tal-kliewi hafif – kull 24 siegħa; indeboliment tal-kliewi moderat – kull 48 siegħa). Il-

koncentrazzjoni medja (Cavg) ta' maraviroc fuq 24 siegħa kienet ta' 445.1 ng/mL, 338.3 ng/mL, u 223.7 ng/mL għal individwi b'funzjoni renali normali, b'indeboliment tal-kliewi hafif u b'indeboliment tal-kliewi moderat, rispettivament. Is-Cavg ta' maraviroc minn 24-48 siegħa għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi moderat, kien baxx (Cavg: 32.8 ng/mL). Għalhekk, frekwenzi ta' għoti tad-doża itwal minn 24 siegħa f'individwi b'indeboliment tal-kliewi, jista' jirriżulta f'esponimenti inadegwati bejn 24-48 siegħa.

Aġġustament fid-doża huwa meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi li qegħdin jirċievu maraviroc flimkien ma' inibituri potenti ta' CYP3A4 (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4 u 4.5).

Indeboliment tal-fwied

Maraviroc huwa metabolizzat primarjament u eliminat mill-fwied. Studju qabel il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' 300 mg ta' maraviroc f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif (Child-Pugh Klassi A, n=8), u moderat (Child-Pugh Klassi B, n=8) meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom (n=8). Il-proporzjonijiet ġeometriċi medji għal C_{max} u AUC_{last} kienu 11% u 25% oġhla rispettivament għal individwi b'indeboliment tal-fwied hafif, u 32% u 46% oġhla rispettivament għal individwi b'indeboliment tal-fwied moderat meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni tal-fwied normali. L-effetti ta' indeboliment moderat tal-fwied jista' jkun stmat anqas milli veru hu minhabba informazzjoni limitata fuq pazjenti b'kapacità metabolika mnaqqsa u tneħħija renali għolja aktar f'dawn l-individwi. Għaldaqstant dawn ir-riżultati għandhom jiġu interpretati b'kawtela. Il-farmakokinetika ta' maraviroc ma gietx studjata f'suġġetti b'indeboliment tal-fwied sever (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Razza

Ma giet osservata l-ebda differenza rilevanti bejn suġġetti Kawkasiċi, Asjatiċi u Suwed. Il-farmakokinetika f'razez oħrajn ma gietx evalwata.

Sess tal-persuna

Ma ġew osservati l-ebda differenzi rilevanti fil-farmakokinetika.

Farmakogenomika

Il-farmakokinetika ta' maraviroc hija dipendenti fuq l-attività u l-livell ta' espressjoni ta' CYP3A5, li jista' jiġi mmodulat minn varjazzjoni ġenetika. Individwi b'CYP3A5 funzjonali (alleli ta' CYP3A5*1) intwerew li għandhom esponiment imnaqqas għal maraviroc meta mqabbel ma' individwi b'difett fl-attività ta' CYP3A5 (eż., CYP3A5*3, CYP3A5*6, u CYP3A5*7). Il-frekwenza allelika ta' CYP3A5 tiddependi fuq l-etnicità: il-maġġoranza tal-Kawkasi (~90%) huma metabolizzaturi ħżiena ta' sottostrati ta' CYP3A5 (jiġifieri, individwi bl-ebda kopja ta' alleli funzjonali ta' CYP3A5) filwaqt li madwar 40 % tal-Afrikanjani u 70 % tal-Afrikanjani Sub-Saharjani huma metabolizzaturi estensivi (jiġifieri, individwi b'żewġ kopji ta' alleli funzjonali ta' CYP3A5).

Fi studju ta' Fażi 1 li sar f'individwi b'saħħithom, Suwed b'genotip ta' CYP3A5 li jikkonferixxi metabolizmu ta' maraviroc estensiv (2 alleli ta' CYP3A5*1; n=12) kellhom AUC 37 % u 26 % aktar baxx meta ngħataw doża ta' maraviroc ta' 300 mg darbtejn kuljum meta mqabbel ma' individwi Suwed (n=11) u Kawkasi (n=12) b'genotip ta' CYP3A4 li jikkonferixxi metabolizmu ta' maraviroc ħażin (ebda allel ta' CYP3A5*1), rispettivament. Id-differenza fl-esponiment ta' maraviroc bejn CYP3A5 estensiv u metabolizzaturi ħżiena tnaqqset meta maraviroc ingħata flimkien ma' inibitur qawwi ta' CYP3A5: metabolizzaturi estensivi ta' CYP3A5 (n=12) kellhom AUC ta' maraviroc 17 % aktar baxx meta mqabbel ma' metabolizzaturi ħżiena ta' CYP3A5 (n=11) meta ngħatat doża ta' maraviroc 150 mg darba kuljum fil-preżenza ta' darunavir/cobicistat (800/150 mg).

L-individwi kollha fl-Istudju ta' Fażi 1 kisbu l-koncentrazzjonijiet C_{med} li ntwerew li huma assoċjati ma' effikaċja viroloġika kważi massimali b'maraviroc (75 ng/mL) fl-istudju ta' Fażi 3 f'pazjenti adulti li qatt ma ħadu kura qabel (MERIT). Għalhekk, minkejja d-differenzi fil-prevalenza tal-genotip ta' CYP3A5 skont ir-razza, l-effett tal-genotip ta' CYP3A5 fuq l-esponiment ta' maraviroc mhux

meqjus klinikament sinifikanti u mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' maraviroc skont il-ġenotip ta' CYP3A5, ir-razza jew l-etniċità.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

L-attività farmakoloġika primarja (l-affinità tar-riċettur CCR5) kienet preżenti fix-xadina (okkupazzjoni ta' 100 % tar-riċettur) u limitata fil-ġurdien, fil-far, fil-fenek u fil-kelb. Fil-ġrieden u fil-bnedmin li ma għandhomx riċetturi CCR5 permezz ta' tneħħija ġenetika, ma ġew irrappurtati ebda konsegwenzi avversi sinjifikanti.

Studji *in vitro* u *in vivo* wrew li maraviroc għandu l-potenzjali li jżid l-intervall ta' QTc f' doži supratherapeutiċi mingħajr evidenza ta' arrhythmia.

Studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti fil-firien, identifikaw il-fwied bħala l-organu ewlieni fil-mira għal tossiċità (żiediet fit-transaminases, iperplażja tal-kanal li jwassal il-bili mill-fwied għall-musrana, u nekrozi).

Maraviroc ġie evalwat għar-riskju ta' kanċer bi studju ta' 6 xhur fuq ġrieden transġenici u studju ta' 24 xahar fuq il-firien. Fil-ġrieden, ebda żieda statistikament sinjifikanti fl-inciċenza ta' xi tip ta' tumur ma ġiet irrappurtata b'esponiment sistemiku fil-medda ta' 7 sa 39 darba l-esponiment uman (kejl tal-AUC 0-24 siegħa ta' mediċina mhux marbuta) bid-doża massima rakkomandata ta' 300 mg darbtejn kuljum. Fil-firien, l-amministrazzjoni ta' maraviroc b'esponiment sistemiku ta' 21 darba aktar mill-esponiment fuq il-bniedem iproduċiet adenomi fit-tirojde, assoċjati ma' bidliet adattivi tal-fwied. Dawn ir-riżultati huma meqjusa ta' relevanza baxxa għall-bniedem. Barra minn hekk, kolangiokarcinomi (2/60 raġel b'900 mg/kg) u kolangioma (1/60 mara b'500 mg/kg) kienu rappurtati fl-istudju tal-ġrieden b'esponiment sistemiku mill-anqas 15-il darba l-esponiment hieles mistenni fil-bniedem.

Maraviroc ma kienx mutageniku jew ġenotossiku f' għadd ta' analiżi *in vitro* u *in vivo* li kienu jinkludu mutazzjoni batterika bil-kontra, aberrazzjoni ta' kromosomi f' limfociti umani u mikronukleju tal-mudullun tal-għadam tal-ġrieden.

Maraviroc ma indebolixxiex it-tgħammir jew il-fertilità tal-firien irġiel jew nisa, u ma affettwax l-isperma ta' firien irġiel ikkurati b'sa 1000 mg/kg. L-esponiment b'din id-doża kien jikkorrispondi għal 39 darba l-AUC klinika hieles stmata għal doża ta' 300 mg darbtejn kuljum.

Saru studji fuq il-firien u l-fniek dwar l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu b' doži sa 39 u 34 darba l-AUC klinika hieles stmata għal doża ta' 300 mg darbtejn kuljum. Fil-fenek, f' doži tossiċi għall-omm, 7 feti kellhom anomaliji esterni u fetu wiehed b' doża tan-nofs ta' 75 mg/kg.

Saru studji fuq il-firien dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid b' doži sa 27 darba l-AUC klinika hieles stmata għal doża ta' 300 mg darbtejn kuljum. Giet innutata żieda zġhira fl-attività motorja tal-firien irġiel b' doża għolja kemm fil-ftim kif ukoll bħala adulti, filwaqt li ma deher ebda effetti fin-nisa. Parametri oħra tal-iżvilupp ta' dawn il-frieħ, fosthom il-fertilità u l-kapaċità riproduttiva, ma kinux affettwati mill-ġhoti ta' maraviroc lill-omm.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Aċidu ċitriku (anhydrous)
Sodium citrate dihydrate
Sucralose
Sodium benzoate (E211)
Aromatizzant tal-frawli
Ilma purifikat

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

Wara li jinfetaħ għall-ewwel darba: 60 jum

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahżen f' temperatura taħt 30 C. Armi 60 jum wara li jinfetaħ għall-ewwel darba. Id-data ta' meta għandha tintrema s-soluzzjoni orali għandha tkun miktuba fuq il-kartuna fl-ispazju pprovdut. Id-data għandha tkun miktuba kif il-flixxun jinfetaħ biex jintuża għall-ewwel darba.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun magħmul minn polyethylene ta' densità għolja (HDPE) b'għatu tal-polypropylene reżistenti għat-tfal (CR) li fih 230 mL maraviroc 20 mg/mL soluzzjoni. Il-pakkett jinkludi wkoll pressa elastomerika termoplastika fl-adapter tal-flixxun, u applikatur orali ta' 10 ml ta' bettija tal-polypropylene (bi gradwazzjonijiet ta' mL) u planger tal-polyethylene.

CELSENTRI 75 mg pilloli miksijin b'rita

Fliexken magħmul minn polyethylene ta' densità għolja (HDPE) b'għatu tal-polypropylene reżistenti għat-tfal (CR) u siġill ta' fojl tal-aluminju/ polyethylene b'induzzjoni termika li fihom 120 pillola miksija b'rita.

L-applikatur orali jiġi pprovdut għal kejl eżatt tad-doża preskritta tas-soluzzjoni orali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/418/013

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 ta' Settembru 2007
Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Lulju 2012

11. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott.

Pilloli

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Il-Ġermanja

Soluzzjoni orali

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B 1930 Zaventem
Il-Belġju

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I : Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2. tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta l-pjan tal-immaniġġar tar-riskju jiġi modifikat speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju/riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kaxxa għall-flixxun li fiha maraviroc pilloli miksijin b'rita ta' 25 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

CELSENTRI 25 mg pilloli miksijin b'rita
maraviroc

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 25 mg ta' maraviroc.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih leċitina tas-sojja: ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

120 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX-SSSS }

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/418/011

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott {numru}

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

celsentri 25 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

Tikketta tal-flixxun - pilloli miksijin b'rita ta' 25 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

CELSENTRI 25 mg pilloli miksijin b'rita
maraviroc

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 25 mg ta' maraviroc.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih leċitina tas-sojja: ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

120 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX-SSSS }

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/418/011

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott {numru}

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kaxxa għall-fliexken li fiha maraviroc pilloli miksijin b'rita ta' 75 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

CELSENTRI 75 mg pilloli miksijin b'rita
maraviroc

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg ta' maraviroc.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih leċitina tas-sojja: ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

120 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX-SSSS }

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/418/012

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott {numru}

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

celsentri 75 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MALPRODOTT

Tikketta tal-flixxun - pilloli miksijin b'rita ta' 75 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

CESENTRI 75 mg pilloli miksijin b'rita
maraviroc

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg ta' maraviroc.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih leċitina tas-sojja: ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

120 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX-SSSS }

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/418/012

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott {numru}

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kaxxa għall-fliexken li fiha maraviroc pilloli miksijin b'rita ta' 150 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

CESENTRI 150 mg pilloli miksijin b'rita
maraviroc

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' maraviroc.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih leċitina tas-sojja: ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

120 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX-SSSS }

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/418/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott {numru}

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

celsentri 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

Tikketta tal-flixkun - pilloli miksijin b'rita ta' 150 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

CESENTRI 150 mg pilloli miksijin b'rita
maraviroc

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' maraviroc.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lecitina tas-sojja: ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

180 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX-SSSS }

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/418/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott {numru}

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

celsentri 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

Kaxxa għall-fliexken li fiha maraviroc pilloli miksijin b'rita ta' 300 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

CELSENTRI 300 mg pilloli miksijin b'rita
maraviroc

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg ta' maraviroc.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih leċitina tas-sojja: ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

180 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX-SSSS }

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/418/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott {numru}

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

celsentri 300 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

Tikketta tal-flixxun – pilloli miksijin b’rita ta’ 300 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

CESENTRI 300 mg pilloli miksijin b’rita
maraviroc

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b’rita fiha 300 mg ta’ maraviroc.

3. LISTA TA’ SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih leċitina tas-sojja: ara l-fuljett għal aktar tagħrif

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

180 pillola miksijin b’rita

5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.
Għal użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA’ SKADENZA

JIS {XX-SSSS }

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/418/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott {numru}

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

celsentri 300 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kaxxa għall-pakkett tal-folji li fiha pilloli miksijin b'rita maraviroc ta' 150 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

CELSENTRI 150 mg pilloli miksijin b'rita
maraviroc

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' maraviroc.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih leċitina tas-sojja: ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX-SSSS }

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott {numru}

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

celsentri 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kaxxa għall-pakkett tal-folji li fiha pilloli miksijin b'rita maraviroc ta' 300 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

CESENTRI 300 mg pilloli miksijin b'rita
maraviroc

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg ta' maraviroc.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih leċitina tas-sojja: ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX-SSSS }

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott {numru}

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

celsentri 300 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Tikketta fuq il-kisja ta' barra fuq pakketti multipli ta' 180 (2 pakketti ta' 90 pillola miksija b'rita) miksija f'folja trasparenti - bil-kaxxa l-blu - pilloli miksijin b'rita ta' 150 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Celsentri 150 mg pilloli miksijin b'rita
maraviroc

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' maraviroc.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih leċitina tas-sojja: ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu: 180 (2 pakketti ta' 90) pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS {XX-SSSS }

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/418/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott {numru}

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

celsentri 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Tikketta fuq il-kisja ta' barra fuq pakketti multipli ta' 180 (2 pakketti ta' 90 pillola miksija b'rita) miksija f'folja trasparenti – inkluż il-kaxxa l-blu - pilloli miksijin b'rita ta' 300 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Celsentri 300 mg pilloli miksijin b'rita
maraviroc

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg ta' maraviroc.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih leċitina tas-sojja: ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu: 180 (2 pakketti ta' 90) pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX-SSSS }

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/418/010

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott {numru}

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

celsentri 300 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

2 x kartuna għall-pakkett tal-folja li fih pilloli miksija b'rita maraviroc 150 mg - mingħajr il-Kaxxa l-Blu

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Celsentri 150 mg pilloli miksijin b'rita maraviroc

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' maraviroc.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih leċitina tas-sojja: ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

90 pillola miksijin b'rita. Parit minn pakkett multiplu, ma jistgħux jinbiegħu separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX-SSSS }

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/418/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott {numru}

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

celsentri 150 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

2 x kartuna għall-pakkett tal-folji li fih pilloli miksija b'rita maraviroc 300 mg - mingħajr il-Kaxxa l-Blu

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Celsentri 300 mg pilloli miksijin b'rita maraviroc

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg ta' maraviroc.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih leċitina tas-sojja: ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

90 pillola miksijin b'rita. Parti minn pakkett multiplu, ma jistgħux jinbiegħu b'mod separat

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX-SSSS }

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/418/010

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott {numru}

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

celsentri 300 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

Strixxa tal-Folji ta' 10 pilloli ta' 150 mg maraviroc pilloli miksijin b'rita

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

CELSENTRI 150 mg pilloli miksijin b'rita
maraviroc

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare (lowgo)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX-SSSS }

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott: {numru }

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

Strixxa tal-Folji ta' 10 x 300 mg maraviroc pilloli miksijin b'rita

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

CELSENTRI 300 mg pilloli miksijin b'rita
maraviroc

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

ViiV Healthcare (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX-SSSS }

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott: {numru}

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kaxxa għall-flixxun li fih 20 mg/ml maraviroc soluzzjoni orali

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

CELSENTRI 20 mg/ml soluzzjoni orali
maraviroc

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull ml ta' soluzzjoni orali fih 20 mg maraviroc.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sodium benzoate (E211): ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kontenut tal-flixxun:

230 ml soluzzjoni orali

Il-pakkett fih applikatur orali u adapter tal-flixxun.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS {XX-SSSS }

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen f' temperatura taht 30 C.
Armi 60 jum wara li jinfetah għall-ewwel darba.
Armi sa:

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/418/013

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott {numru}

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

celsentri 20 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

Tikketta tal-flixxun - maraviroc 20 mg/ml soluzzjoni orali

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

CELSENTRI 20 mg/ml soluzzjoni orali maraviroc

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull ml ta' soluzzjoni orali fih 20 mg maraviroc.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sodium benzoate (E211): ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kontenut tal-flixxun:
230 ml soluzzjoni orali

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX-SSSS }

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen f' temperatura taht 30 C.
Armi 60 jum wara li jinfetaħ għall-ewwel darba.
Armi sa:

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/418/013

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott {numru}

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

CESENTRI 25 mg pilloli miksijin b'rita
CESENTRI 75 mg pilloli miksijin b'rita
CESENTRI 150 mg pilloli miksijin b'rita
CESENTRI 300 mg pilloli miksijin b'rita
maraviroc

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara Sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum CESENTRI u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu CESENTRI
3. Kif għandek tiehu CESENTRI
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen CESENTRI
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum CESENTRI u għalxiex jintuza

CESENTRI fih medicina msejha maraviroc. Maraviroc jagħmel parti minn grupp ta' medicini msejha *antagonisti ta' CCR5*. CESENTRI jahdem billi jimblokka riċettur imsejjah CCR5 li l-HIV juza biex jidhol u jinfetta ċ-ċelloli tad-demem tiegħek.

CESENTRI jintuza għall-kura tal-Virus tal-Immunodeficienza Uman tat-tip I (HIV-1) f'persuni adulti, fl-adolesxenti u fi tfal ta' sentejn jew aktar, u li jiżnu tal-inqas 10 kg.

CESENTRI jrid jittiehed flimkien ma' medicini oħra li jintużaw ukoll għall-kura ta' infezzjoni tal-HIV. Dawn il-medicini jissejhu kollha medicini kontra l-HIV jew medicini antiretrovirali.

CESENTRI, bħala terapija ta' kombinazzjoni, inaqqas l-ammont tal-virus fil-ġisem tiegħek, u jzommu f'livell baxx. Dan jgħin lill-ġisem tiegħek sabiex iżid l-għadd ta' ċelloli CD4 fid-demem tiegħek. Iċ-ċelloli CD4 huma tip ta' ċelloli bojod tad-demem li huma importanti biex jgħinu lill-ġisem tiegħek jiġġieled l-infezzjonijiet.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu CESENTRI

Tihux CESENTRI

- jekk inti (jew il-wild tiegħek, jekk hu pazjent) **allergiku** għal maraviroc jew għall-karawett jew għas-sojja jew għal xi sustanzi oħra ta' CESENTRI (*elenkati fis-sezzjoni 6*).
- ➔ **Iċċekkja mat-tabib tiegħek** jekk taħseb li dan japplika għalik jew għall-wild tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu jew tagħti CESENTRI.

It-tabib tiegħek irid jehodlok kampjuni tad-demm biex jittestja jekk CELSENTRI hux il-kura adattata għalik (jew għall-wild tiegħek, jekk hu pazjent).

Xi persuni li kienu qed jieħdu CELSENTRI żviluppaw reazzjonijiet allergiċi jew reazzjonijiet tal-ġilda serji (ara wkoll “*Effetti sekondarji serji*” f’sezzjoni 4).

Qabel tieħu din il-medicina, kun żgur li t-tabib tiegħek ikun jaf jekk għandek (jew jekk il-wild tiegħek għandux) jew jekk fil-passat kellek (jew jekk il-wild tiegħek fil-passat kellu) xi waħda minn dawn li ġejjin:

- problemi fil-**fwied**, inkluż **epatite B** jew **Ċ** kronika. Numru limitat ta’ persuni bi problemi fil-fwied biss hađu CELSENTRI. Il-funzjoni tal-fwied tiegħek tista’ tkun teħtieġ li tiġi mmonitorjata mill-qrib. (Ara wkoll “*Problemi fil-fwied*” f’sezzjoni 4).
- **pressjoni tad-demm baxxa**, inkluż sturdament meta tqum bil-wieqfa jew tqum minn bilqiegħda f’salt, jew jekk qed tieħu xi medicini biex ibaxxu l-pressjoni tad-demm. Dan huwa minhabba li l-pressjoni tad-demm tiegħek (jew tal-wild tiegħek) taqa’ f’daqqa. Jekk jiġri dan, imtedd (jew il-wild tiegħek għandu jimtedd) sakemm thossok (jew il-wild tiegħek ihossu) aħjar. Meta tqum (jew il-wild tiegħek iqum), aghmel (jew il-wild tiegħek għandu jagħmel) dan kemm jista’ jkun bil-mod.
- **tuberkulozi (TB)** jew **infezzjoni fungali** serja. CELSENTRI jista’ potenzjalment iżid ir-riskju tiegħek ta’ żvilupp ta’ infezzjonijiet.
problemi fil-**kliewi**. Dan hu **b’mod partikolari importanti** jekk qed tieħu wkoll xi medicini ohra (ara “*Medicini ohra u CELSENTRI*” aktar tard f’sezzjoni 2).
- **problemi b’qalbek jew bis-sistema taċ-ċirkolazzjoni**. Numru limitat ta’ persuni bi problemi serji bil-qalb jew bis-sistema taċ-ċirkolazzjoni biss hađu CELSENTRI.

➔ **Ghid lit-tabib tiegħek** qabel tibda l-kura jekk taħseb li xi waħda minn dawn li ġejjin tapplika għalik (jew għall-wild tiegħek).

Kondizzjonijiet li trid toqghod attent għalihom

Xi persuni li jkunu qegħdin jieħdu medicini għall-infezzjoni tal-HIV jiżviluppaw kundizzjonijiet ohra, li jistgħu jkunu serji. Dawn jinkludu:

- sintomi ta’ infezzjonijiet u infjammazzjoni
- uġiġħ fil-ġogi, ebusija u problemi fl-għadam

Għandek tkun taf dwar sinjali u sintomi importanti li trid toqghod attent għalihom waqt li tkun qed tieħu CELSENTRI.

➔ **Aqra l-informazzjoni “Effetti sekondarji possibbli ohra ta’ terapija kombinata għall-HIV” f’Sezzjoni 4 ta’ dan il-fuljett.**

Persuni akbar fl-età

CELSENTRI tieħed biss f’numru limitat ta’ persuni ta’ 65 sena jew aktar. Jekk inti tagħmel parti minn dan il-grupp ta’ etajiet, iddiskuti mat-tabib tiegħek jekk tistax tuża CELSENTRI.

Tfal

L-użu ta’ CELSENTRI ma ġiex ittestjat fi tfal ta’ taħt is-sentejn jew li jiżnu inqas minn 10 kg. Għalhekk CELSENTRI mhuwiex irrakkomandat fi tfal iżgħar minn sentejn, jew li jiżnu inqas minn 10 kg.

Medicini ohra u CELSENTRI

Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu (jew il-wild tiegħek qed jiehu), hadt (jew il-wild tiegħek ha) dan l-aħħar jew tista' tuża (jew il-wild tiegħek jista' juża) xi mediċina oħra.

Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk tibda tiehu (jew il-wild tiegħek jibda jiehu) mediċina ġdida waqt li tkun qed tiehu CELSENTRI.

Mediċini li fihom **St. John's Wort** (*Hypericum perforatum*) x'aktarx li jtellfu CELSENTRI milli jaħdem kif suppost. **M'għandekx tohodhom waqt li tkun qed tiehu CELSENTRI.**

Xi mediċini jistgħu jbiddu l-ammont ta' CELSENTRI fil-ġisem meta jittiehdu fl-istess hin ma' CELSENTRI. Dawn jinkludu

- mediċini oħra għall-kura ta' infezzjoni tal-**HIV** jew tal-**epatite Ċ** (eż. atazanavir, cobicistat, darunavir, efavirenz, etravirine, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, boceprevir, telaprevir)
- **antibijotiċi** (clarithromycin, telithromycin, rifampicin, rifabutin)
- mediċini **antifungali** (ketoconazole, itraconazole, fluconazole).
- mediċini **antikonvulsanti** (carbamazepine, phenytoin, phenobarbital).

➔ **Ghid lit-tabib tiegħek** jekk qed tiehu (jew il-wild tiegħek qed jiehu) xi waħda minn dawn il-mediċini. Dan jippermetti li t-tabib tiegħek jordna d-doża korretta ta' CELSENTRI.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila, jekk tinqabad tqila, jew jekk qiegħda tippjana biex ikollok tarbija:

➔ **Kellem lit-tabib tiegħek** dwar ir-riskji u l-benefiċċji ta' metatieħu CELSENTRI.

It-treddigh **mhuwix rakkomandat** f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tghaddi għat-tarbija mill-halib tas-sider

Mhux magħruf jekk l-ingredjenti f'CELSENTRI jistgħux jgħaddu wkoll fil-halib tas-sider. Jekk qed tredda', jew qed tahseb biex tredda', għandek **tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih.**

Sewqan u thaddim ta' magni

CELSENTRI jista' jistordik.

➔ **Issuqx, tużax ir-rotta, jew tużax għodod jew magni** sakemm int ċert li m'intix affettwat.

CELSENTRI fih leċitina tas-sojja u sodium.

Jekk inti allergiku/allergika għall-karawett jew għas-sojja, tużax dan il-prodott mediċinali.

CELSENTRI fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri huwa essenzjalment "mingħajr sodium".

3. Kif għandek tiehu CELSENTRI

Dejjem għandek tiehu jew tagħti din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib tiegħek se javżak dwar jekk hux aħjar tiehu CELSENTRI soluzzjoni orali, jekk int (jew il-wild tiegħek) ma t/jistax t/jibla' pilloli.

Kemm għandek tiehu

Adulti

Id-doża rakkomandata ta' CELSENTRI li ssoltu tinghata hija 150 mg, 300 mg jew 600 mg darbtejn kuljum skont il-mediċini l-oħra li inti tkun qed tiehu fl-istess hin. Dejjem hu d-doża rakkomandata mit-tabib tiegħek.

Persuni bi problemi fil-kliewi

Jekk għandek problema fil-kliewi, it-tabib tiegħek jista' jbidel id-doża tiegħek.

➔ **Kellem lit-tabib tiegħek** jekk dan japplika għalik.

Adoloxxenti u tfal minn sentejn u li jiżnu tal-inqas 10 kg

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi dwar id-doża korretta ta' CELSENTRI abbażi tal-piż u dwar mediċini oħra li jkunu qed jittieħdu fl-istess hin.

CELSENTRI jista' jittieħed mal-ikel jew fuq stonku vojta. CELSENTRI għandu dejjem jittieħed mill-ħalq.

CELSENTRI irid jittieħed ma' mediċini oħra għall-kura tal-HIV. Irreferi għall-Fuljetti ta' Tagħrif ta' dawn il-mediċini għal gwida dwar kif għandek teħodhom.

Jekk tiehu jew tagħti CELSENTRI aktar CELSENTRI milli suppost

Jekk aċċidentalment tiehu jew tagħti wisq CELSENTRI:

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew lill-eqreb sptar immedjatament.

Jekk tinsa tiehu jew tagħti CELSENTRI

Jekk tinsa tiehu (jew il-wild tiegħek jinsa jiehu) doża ta' CELSENTRI, hu jew agħti d-doża li jmiss mill-aktar fis u mbagħad kompli bid-doża tiegħek li jmiss fil-hin regolari tagħha.

Jekk ikun wasal il-hin għad-doża li jmiss, tihux jew tagħti d-doża li tkun insejt tiehu. Stenna għad-doża li jmiss fil-hin regolari tagħha.

M'għandekx tiehu jew tagħti doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu (jew il-wild tiegħek jieqaf jiehu) CELSENTRI

Ibqa' hu CELSENTRI sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek biex tieqaf.

Li tiehu l-mediċini tiegħek kuljum fil-hin korrett huwa importanti billi dan jassigura li l-infezzjoni tal-HIV ma tiżdidx fil-gisem tiegħek. Għalhekk, sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx (jew ma jgħidx lill-wild tiegħek) biex twaqqaf (jew biex il-wild tiegħek iwaqqaf) il-kura, huwa importanti li tkompli tiehu (jew li l-wild tiegħek ikompli jiehu) CELSENTRI b'mod korrett, kif deskritt hawn fuq.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Għid lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi haġa mhux tas-soltu dwar saħħtek (jew dwar is-saħħa tal-wild tiegħek).

Effetti sekondarji serji — fittex għajnuna medika immedjatament

Reazzjonijiet allergiċi jew reazzjonijiet tal-gilda serji

Xi persuni li kienu qed jieħdu CELSENTRI żviluppaw reazzjonijiet allergiċi jew reazzjonijiet tal-ġilda severi u ta' theddida għall-ħajja. Dawn huma rari u jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000 li jkunu qed jieħdu CELSENTRI.

Jekk ikollok xi wieħed mis-sintomi li ġejjin, waqt li tkun qed tieħu CELSENTRI:

- nefha fil-wiċċ, fix-xufftejn jew fl-ilsien
- diffikultà biex tieħu nifs
- raxx tal-ġilda mifruż
- deni (temperatura għolja)
- infafet u tqaxxir tal-ġilda, b' mod partikolari madwar il-ħalq, l-immieħer, l-għajnejn u l-ġenitali.

➔ Jekk ikollok dawn is-sintomi **fittex għajna medika immedjament. Waqqaf CELSENTRI.**

Problemi fil-fwied

Dawn huma rari u jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10,000 li qed jieħdu CELSENTRI. Sinjali jinkludu:

- telf ta' aptit
- thossok imdardar jew tirremetti
- ġilda jew għajnejn jisfaru
- raxx jew ħakk tal-ġilda
- thossok għajjen ħafna
- uġiġħ jew tenerezza fl-istonku
- awrina skura
- ħedla u konfużjoni
- deni (temperatura għolja).

➔ **Ikkuntattja tabib minnufih** jekk ikollok dawn is-sintomi. **Waqqaf CELSENTRI**

Effetti sekondarji ohra

Effetti sekondarji komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw **persuna 1 sa 10 minn kull 100**:

- dijarea, thossok imdardar, uġiġħ ta' żaqq, sintomi relatati mal-gass (gass addominali)
- telf ta' aptit
- uġiġħ ta' ras, problemi ta' rqaq, depressjoni
- raxx (*ara wkoll "Reazzjonijiet allergiċi jew reazzjonijiet tal-ġilda serji" aktar kmieni f'sezzjoni 4*)
- thossok dgħajef jew b'nuqqas ta' enerġija, anemija (li tintwera fir-riżultat tat-testijiet tad-demmm)
- zieda fl-enzimi tal-fwied (tintwera fir-riżultati tat-testijiet tad-demmm), litista' tkun sinjal ta' problemi fil-fwied (*ara wkoll "Problemi fil-fwied" aktar kmieni f'sezzjoni 4*).

Effetti sekondarji mhux komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna 1 minn kull 100**

- infezzjoni fil-pulmun
- infezzjoni ta' fungus fil-kanal tal-ikel (esofagu)
- attackki tal-qamar (attackki ta' puplesija)
- thossok sturdut/a, iħossok ħażin jew debole meta tqum bil-wieqfainsuffiċjenza tal-kliewi, proteina fl-awrina
- zieda f'sustanza magħrufa bħala CPK (tintwera fir-riżultati tat-testijiet tad-demmm) li hija sinjal li l-muskoli huma infjammati jew saritilhom il-ħsara.

Effetti sekondarji rari

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna 1 minn kull 1,000**:

- uġiġh fis-sider (minhabba tnaqqis fil-provvista tad-demem lejn il-qalb)
- nuqqas fid-daqs tal-muskolu
- tipi ta' kanċer bħal tal-kanal tal-ikel (*esofagu*) u fil-kanal li jwassal il-bili mill-fwied għall-musrana
- tnaqqis fin-numru ta' ċelloli tad-demem

Effetti sekondarji possibbli oħra ta' terapija kombinata għall-HIV

Il-persuni li jkunu qed jieħdu terapija kombinata għall-HIV jista' jkollhom effetti sekondarji oħra.

Sintomi ta' infezzjoni u infjammazzjoni

Persuni b' infezzjoni tal-HIV avvanzata (AIDS) għandhom sistemi immuni dgħajfin, u għandhom aktar probabbiltà li jiżviluppaw infezzjonijiet serji (*infezzjonijiet opportunistiċi*). Meta jibdeu il-kura, is-sistema immuni ssir aktar b'saħħitha, u għalhekk il-ġisem jibda jiġġieled l-infezzjonijiet.

Jistgħu jiżviluppaw **sintomi ta' infezzjoni u infjammazzjoni**, ikkawżati minn jew:

- infezzjonijiet antiki, moħbijin li jerġgħu jibdeu jidhru hekk kif il-ġisem jiġġilidhom
- is-sistema immuni li tattakka tessut tal-ġisem b'saħħtu (*disturbi awtoimmuni*).

Is-sintomi ta' disturbi awtoimmuni jistgħu jiżviluppaw hafna xhur wara li tibda tiegħu l-medicina biex tikkura l-infezzjoni tal-HIV tiegħek. Is-sintomi jistgħu jinkludu:

- dgħufija fil-muskoli
- dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li timxi 'l fuq sat-tronk tal-ġisem
- palpazzjonijiet jew roġħda
- attività eċċessiva (aġitazzjoni u movimenti eċċessivi).

Jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi ta' infezzjoni jew jekk tinnota xi wieħed mis-sintomi ta' hawn fuq:

➔ **Kellem lit-tabib tiegħek immedjatament.** Tihux medicini oħra għall-infezzjoni minghajr il-parir tat-tabib tiegħek.

Uġiġh fil-ġogi, ebusija jew problemi fl-għadam

Xi persuni li jieħdu terapija kombinata għall-HIV jiżviluppaw kondizzjoni li tissejjaħ *osteonekrosi*. B'din il-kondizzjoni, partijiet mit-tessut tal-għadam imut minhabba tnaqqis fil-provvista ta' demem għall-għadam.

Mhux magħruf kemm hi komuni din il-kondizzjoni. Inti jkollok probabbiltà akbar li tiżviluppaha:

- jekk inti ilek tiegħu terapija kombinata għal żmien twil
- jekk inti qed tiegħu wkoll medicini antiinfjammatorji li jissejju kortikosteroidi
- jekk inti tixrob l-alkoħol
- jekk inti għandek sistema immuni dgħajfa hafna
- jekk inti għandek piż żejjed.

Sinjali li għandek toqghod attent għalihom jinkludu:

- ebusija fil-ġogi
- uġiġh u wegħat (speċjalment fil-ġenbejn, fl-irkoppa jew fl-ispalla)
- diffikultà biex tiċċaqlaq

Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi:

➔ **Kellem lit-tabib tiegħek.**

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen CELSENTRI

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa, folja jew tikketta tal-flixxun. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar

Din il-medicina ma teħtieġ l-ebda kondizzjonijiet speċjali għall-ħażna.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih CELSENTRI

- Is-sustanza attiva hi maraviroc. Kull pillola miksija b'rita fiha 25 mg, 75 mg, 150 mg jew 300 mg ta' maraviroc.
- Is-sustanzi l-oħra huma:

Qalba tal-pillola: cellulose microcrystalline, calcium hydrogen phosphate anhydrous, sodium starch glycolate, magnesium stearate

Kisja tar-rita: poly (vinyl alcohol), titanium dioxide (E171), macrogol 3350, talc, lecitina tas-sojja, indigo carmine aluminium lake (E132).

Kif jidher CELSENTRI u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksijin b'rita CELSENTRI huma ta' lewn blu mnaqqxa b' "MVC 25", "MVC 75", "MVC 150" jew "MVC 300".

Il-pilloli miksijin b'rita CELSENTRI ta' 25 mg u 75 mg jiġu fi fliexken ta' 120 pillola.

Il-pilloli miksijin b'rita CELSENTRI ta' 150 mg u 300 mg jiġu fi fliexken ta' 180 pillola jew f'pakketti ta' folji ta' 30, 60, 90 pillola miksijin b'rita u pakketti multipli li fihom 180 (2 pakketti ta' 90) pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għal skop kummerċjali f'kull pajjiż.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

ViiV Healthcare BV, Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811 LP Amersfoort, In-Netherlands.

Manifattur

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Il-Ġermanja.

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: +359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: +370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: +36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: +356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l.
Tel: + 39 (0)45 7741600

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: +357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: +371 80205045

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: +421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

CESENTRI 20 mg/mL soluzzjoni orali maraviroc

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara Sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu CESENTRI u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu CESENTRI
3. Kif għandek tiehu CESENTRI
4. Effetti sekondarji possibbli
6. Kif taħžen CESENTRI
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu CESENTRI u għalxiex jintuża

CESENTRI fih medicina msejha maraviroc. Maraviroc jagħmel parti minn grupp ta' medicini msejha *antagonisti ta' CCR5*. CESENTRI jaħdem billi jimblokka riċettur imsejjaħ CCR5 li l-HIV juża biex jidhol u jinfetta ċ-ċelloli tad-demmm tiegħek.

CESENTRI jintuża għall-kura tal-Virus tal-Immunodeficienza Uman tat-tip I (HIV-1) f'persuni adulti, fl-adoloxxenti u fi tfal ta' sentejn jew aktar, u li jiżnu tal-inqas 10 kg.

CESENTRI jrid jittiehed flimkien ma' medicini oħra li jintużaw ukoll għall-kura ta' infezzjoni tal-HIV. Dawn il-medicini jissejhu kollha medicini kontra l-HIV jew medicini antiretrovirali.

CESENTRI, bħala terapija ta' kombinazzjoni, inaqqas l-ammont tal-virus fil-ġisem tiegħek, u jżommu f'livell baxx. Dan jgħin lill-ġisem tiegħek sabiex iżid l-għadd ta' ċelloli CD4 fid-demmm tiegħek. Iċ-ċelloli CD4 huma tip ta' ċelloli bojod tad-demmm li huma importanti biex jgħinu lill-ġisem tiegħek jiġġieled l-infezzjonijiet.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu CESENTRI

Tihux CESENTRI

- jekk inti (jew il-wild tiegħek, jekk hu pazjent) **allergiku** għal maraviroc jew għall-karawett jew għas-sojja jew għal xi sustanzi oħra ta' CESENTRI (*elenkati fis-sezzjoni 6*).

➔ **Iċċekkja mat-tabib tiegħek** jekk taħseb li dan japplika għalik jew għall-wild tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu jew tagħti CESENTRI.

It-tabib tiegħek irid jehodlok kampjuni tad-demmm biex jittestja jekk CESENTRI hux il-kura adattata għalik (jew għall-wild tiegħek, jekk hu pazjent).

Xi persuni li kienu qed jieħdu CELSENTRI żviluppaw reazzjonijiet allergiċi jew reazzjonijiet tal-ġilda serji (ara wkoll “*Effetti sekondarji serji*” f’sezzjoni 4).

Qabel tieħu din il-mediċina, kun żgur li t-tabib tiegħek ikun jaf jekk għandek (jew jekk il-wild tiegħek għandux) jew jekk fil-passat kellek (jew jekk il-wild tiegħek fil-passat kellu) xi waħda minn dawn li ġejjin:

- problemi fil-**fwied**, inkluż **epatite B** jew Ċ kronika. Numru limitat ta’ persuni bi problemi fil-**fwied** biss ħadu CELSENTRI. Il-funzjoni tal-**fwied** tiegħek tista’ tkun teħtieġ li tiġi mmonitorjata mill-qrib. (Ara wkoll “*Problemi fil-**fwied**”* f’sezzjoni 4).
- **pressjoni tad-demmm baxxa**, inkluż sturdament meta tqum bil-wieqfa jew tqum minn bilqiegħda f’ salt, jew jekk qed tieħu xi mediċini biex ibaxxu l-pressjoni tad-demmm. Dan huwa minħabba li l-pressjoni tad-demmm tiegħek (jew tal-wild tiegħek) taqa’ f’daqqa. Jekk jiġri dan, imtedd (jew il-wild tiegħek għandu jimtedd) sakemm thossok (jew il-wild tiegħek iħossu) aħjar. Meta tqum (jew il-wild tiegħek iqum), aġġmel (jew il-wild tiegħek għandu jagħmel) dan kemm jista’ jkun bil-mod.
- **tuberkulozi (TB)** jew **infezzjonijiet fungali** serji. CELSENTRI jista’ potenzjalment iżid ir-riskju tiegħek ta’ żvilupp ta’ infezzjonijiet.
- problemi fil-**kliwi**. Dan hu b’mod partikolari importanti jekk qed tieħu wkoll xi mediċini oħra (ara “*Mediċini oħra u CELSENTRI*” aktar tard f’sezzjoni 2).
- **problemi b’qalbek jew bis-sistema taċ-ċirkolazzjoni**. Numru limitat ta’ persuni bi problemi serji bil-qalb jew bis-sistema taċ-ċirkolazzjoni biss ħadu CELSENTRI.

➔ **Ghid lit-tabib tiegħek** qabel tibda l-kura jekk taħseb li xi waħda minn dawn li ġejjin tapplika għalik (jew għall-wild tiegħek).

Kondizzjonijiet li trid toqghod attent għalihom

Xi persuni li jkunu qegħdin jieħdu mediċini għall-infezzjoni tal-HIV jiżviluppaw kundizzjonijiet oħra, li jistgħu jkunu serji. Dawn jinkludu:

- sintomi ta’ infezzjonijiet u infjammazzjoni
- uġiġħ fil-ġogi, ebusija u problemi fl-għadam

Għandek tkun taf dwar sinjali u sintomi importanti li trid toqghod attent għalihom waqt li tkun qed tieħu CELSENTRI.

➔ **Aqra l-informazzjoni “Effetti sekondarji possibbli oħra ta’ terapija kombinata għall-HIV”** f’Sezzjoni 4 ta’ dan il-fuljett.

Persuni akbar fl-età

CELSENTRI tteħed biss f’numru limitat ta’ persuni ta’ 65 sena jew aktar. Jekk inti tagħmel parti minn dan il-grupp ta’ etajiet, iddiskuti mat-tabib tiegħek jekk tistax tuża CELSENTRI.

Tfal

L-użu ta’ CELSENTRI ma ġiex ittestjat fi tfal ta’ taħt is-sentejn jew li jiżnu inqas minn 10 kg. Għalhekk CELSENTRI mhuwiex irrakkomandat fi tfal iżgħar minn sentejn, jew li jiżnu inqas minn 10 kg.

Mediċini oħra u CELSENTRI

Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu (jew il-wild tiegħek qed jieħu), hadt (jew il-wild tiegħek ha) dan l-aħjar jew tista’ tuża (jew il-wild tiegħek jista’ juża) xi mediċina oħra.

Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk tibda tieħu (jew il-wild tiegħek jibda jieħu) mediċina ġdida waqt li tkun qed tieħu CELSENTRI.

Mediċini li fihom **St. John's Wort** (*Hypericum perforatum*) x'aktarx li jtellfu CELSENTRI milli jahdem kif suppost. **M'għandekx tohodhom waqt li tkun qed tiehu CELSENTRI.**

Xi mediċini jistgħu jbiddu l-ammont ta' CELSENTRI fil-ġisem meta jittiehdu fl-istess hin ma' CELSENTRI. Dawn jinkludu

- mediċini oħra għall-kura ta' infezzjoni tal-**HIV** jew tal-**epatite C** (eż. atazanavir, cobicistat, darunavir, efavirenz, etravirine, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, boceprevir, telaprevir)
- **antibijotiċi** (clarithromycin, telithromycin, rifampicin, rifabutin)
- mediċini **antifungali** (ketoconazole, itraconazole, fluconazole).
- mediċini **antikonvulsanti** (carbamazepine, phenytoin, phenobarbital).

➔ **Għid lit-tabib tiegħek** jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini. Dan jippermetti lit-tabib tiegħek li jordnalk id-doża korretta ta' CELSENTRI.

Tqala u treddiġh

Jekk inti tqila, jekk tinqabad tqila, jew jekk qiegħda tippjana biex ikollok tarbija:

➔ **Kellem lit-tabib tiegħek** dwar ir-riskji u l-benefiċċji metatiehu CELSENTRI.

It-treddiġh **mhuwiex rakkomandat** f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tghaddi għat-tarbija mill-halib tas-sider

Mhux magħruf jekk l-ingredjenti f'CELSENTRI jistgħux jgħaddu wkoll fil-halib tas-sider. Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek **tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih.**

Sewqan u thaddim ta' magni

CELSENTRI jista' jistordik.

➔ **Issuqx, tużax ir-rota, jew tużax għodod jew magni** sakemm int ċert li m'intix affettwat.

CELSENTRI fih sodium benzoate u sodium.

CELSENTRI fih 1 mg sodium benzoate (E 211) f'kull mL.

CELSENTRI fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull mL, jiġifieri huwa essenzjalment "mingħajr sodium".

3. Kif għandek tiehu CELSENTRI

Dejjem għandek tiehu jew tagħti din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib tiegħek se javżak dwar jekk hux aħjar tiehu CELSENTRI soluzzjoni orali, jekk int (jew il-wild tiegħek) ma t/jistax t/jibla' pilloli.

Kemm għandek tiehu

Adulti

Id-doża rakkomandata ta' CELSENTRI hija 150 mg (7.5 ml), 300 mg (15 ml) jew 600 mg (30 ml) darbtejn kuljum, skont il-mediċini l-oħra li inti tkun qed tieħu fl-istess ħin. Dejjem hu d-doża rakkomandata mit-tabib tiegħek.

Persuni bi problemi fil-kliewi

Jekk għandek problema fil-kliewi, it-tabib tiegħek jista' jbidel id-doża tiegħek.

➔ **Kellem lit-tabib tiegħek jekk dan japplika għalik.**

Adoloxxenti u tfal minn sentejn u li jiżnu tal-inqas 10 kg

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi dwar id-doża korretta ta' CELSENTRI abbażi tal-piż u dwar mediċini oħra li jkunu qed jittieħdu fl-istess ħin.

Ara d-dijagramma u l-istruzzjonijiet fl-ahhar tas-sezzjoni dwar kif tkejjel u tieħu (jew tagħti) doża ta' mediċina.

CELSENTRI jista' jittieħed mal-ikel jew fuq stonku vojta. CELSENTRI għandu dejjem jittieħed mill-ħalq.

CELSENTRI irid jittieħed ma' mediċini oħra għall-kura tal-HIV. Irreferi għall-Fuljetti ta' Tagħrif ta' dawn il-mediċini għal gwida dwar kif għandek teħodhom.

Jekk tieħu jew tagħti CELSENTRI aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tieħu jew tagħti wisq CELSENTRI:

➔ **Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew lill-eqreb sptar immedjament.**

Jekk tinsa tieħu jew tagħti CELSENTRI

Jekk tinsa tieħu (jew il-wild tiegħek jinsa jieħu) doża ta' CELSENTRI, hu jew aġti d-doża li jmiss mill-aktar fis u mbagħad kompli bid-doża tiegħek li jmiss fil-ħin regolari tagħha.

Jekk ikun wasal il-ħin għad-doża li jmiss, tiħux jew tagħti d-doża li tkun insejt tieħu. Stenna għad-doża li jmiss fil-ħin regolari tagħha.

M'għandekx tieħu jew tagħti doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

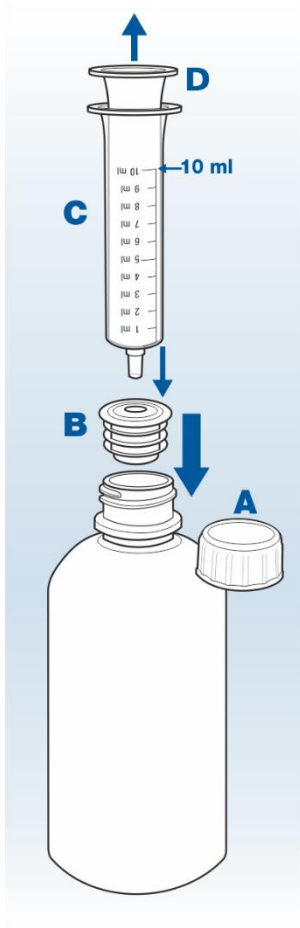
Jekk tieqaf tieħu (jew il-wild tiegħek jieqaf jieħu) CELSENTRI

Ibqa' hu CELSENTRI sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek biex tieqaf.

Li tieħu l-mediċini tiegħek kuljum fil-ħin korrett huwa importanti billi dan jassigura li l-infezzjoni tal-HIV ma tiżdidx fil-ġisem tiegħek. Għalhekk, sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx (jew ma jgħidx lill-wild tiegħek) biex twaqqaf (jew biex il-wild tiegħek iwaqqaf) il-kura, huwa importanti li tkompli tieħu (jew li l-wild tiegħek ikompli jieħu) CELSENTRI b'mod korrett, kif deskritt hawn fuq.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Kif tkejjel id-doża u tieħu l-mediċina



Uża l-applikatur orali pprovdut mal-pakkett biex tkejjel id-doża tiegħek eżatt.

1. **Nehhi l-ghatu tal-flixxun (A).** Żommu xi mkien sigur
2. Żomm il-flixxun sew. **Imbotta l-adapter tal-plastik (B) ġol-ghonq tal-flixxun** sabiex jidhol kollu.
3. **Dahhal l-applikatur (C)** sew fl-adapter.
4. Eqlieb il-flixxun rasu 'l isfel.
5. **Imbotta 'l barra l-plaġer tal-applikatur (D)** sakemm l-applikatur ikun fih l-ewwel parti tad-doża shiġa.
6. Dawwar il-flixxun kif support. **Nehhi l-applikatur** mill-adapter.
7. **Poġġi l-applikatur f'halqek (jew f'halq il-wild tiegħek),** billi tpoġġi l-ponta tal-applikatur ġewwa hadejk. **Bil-mod imbotta l-plaġer 'il ġewwa,** waqt li thalli ħin biex tibra'. Timbuttax iżżejjed u titfa' l-likwidu fuq wara tal-gerżuma, għax tista' tixraq.
8. **Irrepeti l-passi 3 sa 7** bl-istess mod sakemm tkun ittiehdet id-doża kollha. Perezempju, jekk id-doża tkun 15 ml, għandek bżonn applikatur shiġ u nofs wiehed -mimli medicina.
9. **Nehhi u aħsel** l-applikatur sew b'ilma nadif meta tkun lest minnu. Ħallih jinxef kompletament qabel terġa' tużah.
10. **Aghlaq il-flixxun sewwa** bit-tapp, waqt li thalli l-adapter f'postu.

Armi kwalunkwe soluzzjoni orali li ma tintużax 60 jum wara l-ewwel ftuħ tal-flixxun.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Ghid lit-tabib tieghek jekk tinnota xi haqa mhux tas-soltu dwar sahhtek (jew dwar is-sahha tal-wild tieghek).

Effetti sekondarji serji — fittex ghajnunna medika immedjatament

Reazzjonijiet allergici jew reazzjonijiet tal-gilda serji

Xi persuni li kienu qed jieħdu CELSENTRI zviluppaw reazzjonijiet allergici jew reazzjonijiet tal-gilda severi u ta' theddida għall-hajja. Dawn huma rari u jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000 li jkunu qed jieħdu CELSENTRI.

Jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi li ġejjin, waqt li tkun qed tieħu CELSENTRI:

- nefha fil-wicc, fix-xufftejn jew fl-ilsien
- diffikulta' biex tieħu nifs
- raxx tal-gilda mifruq
- deni (temperatura għolja)
- infafet u tqaxxir tal-gilda, b' mod partikolari madwar il-halq, l-imnieher, l-ghajnejn u l-ġenitali.

➔ Jekk ikollok dawn is-sintomi **fittex ghajnunna medika immedjatament. Waqqaf CELSENTRI.**

Problemi fil-fwied

Dawn huma rari u jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10,000 li qed jieħdu CELSENTRI. Sinjali jinkludu:

- telf ta' aptit
- thossok imdardar jew tirremetti
- gilda jew ghajnejn jisfaru
- raxx jew hakk tal-gilda
- thossok ghajjen hafna
- ugigh jew tenerezza fl-istonku
- awrina skura
- hedla u konfużjoni
- deni (temperatura għolja).

➔ **Ikkuntattja tabib minnufih** jekk ikollok dawn is-sintomi. **Waqqaf CELSENTRI**

Effetti sekondarji ohra

Effetti sekondarji komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw **persuna 1 sa 10 minn kull 100:**

- dijarea, thossok imdardar, ugigh ta' zaqq, sintomi relatati mal-gass (*gass addominali*)
- telf ta' aptit
- ugigh ta' ras, problemi ta' rقاد, depressjoni
- raxx (*ara wkoll "Reazzjonijiet allergici jew reazzjonijiet tal-gilda serji" aktar kmieni f'sezzjoni 4*)
- thossok dgħajef jew b'nuqqas ta' enerġija, anemija (li tintwera fir-rizultat tat-testijiet tad-demmm)
- zieda fl-enzimi tal-fwied (jintwerew fir-rizultati tat-testijiet tad-demmm), li jistgħu jkunu sinjal ta' problemi fil-fwied (*ara wkoll "Problemi fil-fwied" aktar kmieni f'sezzjoni 4*).

Effetti sekondarji mhux komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna 1 minn kull 100**

- infezzjoni fil-pulmun
- infezzjoni ta' fungus fil-kanal tal-ikel (*esofagu*)
- attackki tal-qamar (*attakki ta' puplesija*)

- tħossok sturdut/a, iħossok ħażin jew debboli meta tqum bil-wieqfa
- insuffiċjenza tal-kliewi, tgħaddi l-proteina fl-awrina
- żieda f'sustanza magħrufa bħala CPK (tintwera fir-riżultati tat-testijiet tad-demmi) li hija sinjal li l-muskoli huma infjammati jew saritilhom il-ħsara.

Effetti sekondarji rari

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna 1 minn kull 1,000**:

- uġiġħ fis-sider (minħabba tnaqqis fil-provvista tad-demmi lejn il-qalb)
- nuqqas fid-daqs tal-muskolu
- tipi ta' kancer bħal tal-kanal tal-ikel (*esofagu*) u fil-kanal li jwassal il-bili mill-fwied għall-musrana
- tnaqqis fin-numru ta' ċelloli tad-demmi

Effetti sekondarji possibbli oħra ta' terapija kombinata għall-HIV

Il-persuni li jkunu qed jieħdu terapija kombinata għall-HIV jista' jkollhom effetti sekondarji oħra.

Sintomi ta' infezzjoni u infjammazzjoni

Persuni b' infezzjoni tal-HIV avvanzata (AIDS) għandhom sistemi immuni dgħajfin, u għandhom aktar probabbiltà li jiżviluppaw infezzjonijiet serji (*infezzjonijiet opportunistiċi*). Meta jibdeu il-kura, is-sistema immuni ssir aktar b'saħħitha, u għalhekk il-ġisem jibda jiġġielel l-infezzjonijiet.

Jistgħu jiżviluppaw **sintomi ta' infezzjoni u infjammazzjoni**, ikkawżati minn jew:

- infezzjonijiet antiki, moħbijin li jerġgħu jibdeu jidhru hekk kif il-ġisem jiġġilidhom
- is-sistema immuni li tattakka tessuti tal-ġisem b'saħħtu (*disturbi awtoimmuni*).

Is-sintomi ta' disturbi awtoimmuni jistgħu jiżviluppaw ħafna xhur wara li tibda tiegħu l-medicina biex tikkura l-infezzjoni tal-HIV tiegħek. Is-sintomi jistgħu jinkludu:

- dgħufija fil-muskoli
- dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li timxi 'l fuq sat-tronk tal-ġisem
- palpitazzjonijiet jew roġħda
- attività eċċessiva (aġitazzjoni u movimenti eċċessivi).

Jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi ta' infezzjoni jew jekk tinnota xi wieħed mis-sintomi ta' hawn fuq:

➔ **Għid lit-tabib tiegħek immedjament.** Tihux medicini oħra għall-infezzjoni mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek.

Uġiġħ fil-ġogi, ebusija jew problemi fl-għadam

Xi persuni li jieħdu terapija kombinata għall-HIV jiżviluppaw kondizzjoni li tissejjaħ *osteonekrosi*. B'din il-kondizzjoni, partijiet mit-tessut tal-għadam imut minħabba tnaqqis fil-provvista ta' demmi għall-għadam.

Mhux magħruf kemm hi komuni din il-kondizzjoni. Inti jkollok probabbiltà akbar li taqbdok tiżviluppaha:

- jekk inti ilek tiegħu terapija kombinata għal żmien twil
- jekk inti qed tiegħu wkoll medicini antiinfjammatorji li jissejju kortikosteroidi
- jekk inti tixrob l-alkoħol
- jekk inti għandek sistema immuni dgħajfa ħafna
- jekk inti għandek piż żejjed.

Sinjali li għandek toqgħod attent għalihom jinkludu:

- ebusija fil-ġogi
- uġiġħ u wegħat (speċjalment fil-ġenbejn, fl-irkoppa jew fl-ispalla)

- diffikultà biex tiċċaqlaq.

Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi:

➔ Ghid lit-tabib tiegħek.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen CELSENTRI

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax CELSENTRI wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixxun u t-tikketta tal-kaxxa. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar

Aħżen is-soluzzjoni orali f'temperatura taħt 30 C.

Armi 60 jum wara li jinfetaħ għall-ewwel darba. Fuq il-kaxxa fl-ispazju pprovdut, ikteb id-data li fiha għandha tintrema s-soluzzjoni orali. Id-data għandha tinkiteb hekk kif il-flixxun jinfetaħ għall-ewwel darba.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih CELSENTRI

- Is-sustanza attiva hija 20 mg ta' maraviroc f'kull ml tas-soluzzjoni.
- Is-sustanzi l-oħra huma: aċidu ċitriku (anhydrous), sodium citrate dihydrate, sucralose, sodium benzoate (E211), aromatizzant tal-frawli (501440T), ilma purifikat

Kif jidher CELSENTRI u l-kontenut tal-pakkett

Is-soluzzjoni orali CELSENTRI hija fornuta f'kaxxa li fiha flixxun magħmul minn polyethylene ta' densità għolja, b'għatu rezistenti għat-tfal. Is-soluzzjoni hija bla kulur b'aromatizzant tal-frawli. Il-flixxun fih 230 ml ta' soluzzjoni maraviroc (20 mg/ml). Il-pakkett jinkludi applikatur orali u adapter tal-flixxun, li għandhom jitpoġġew fil-flixxun qabel l-użu.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

ViiV Healthcare BV, Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811 LP Amersfoort, In-Netherlands.

Manifattur

Pfizer Service Company, Hoge Wei 10, B 1930 Zaventem, Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott medicinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: +359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: +370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: +36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: +356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: +421 800500589

Italia

ViiV Healthcare S.r.l.
Tel: + 39 (0)45 7741600

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: +357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: +371 80205045

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.