

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CELSENTRI 25 mg comprimate filmate
CELSENTRI 75 mg comprimate filmate
CELSENTRI 150 mg comprimate filmate
CELSENTRI 300 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

CELSENTRI 25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține maraviroc 25 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat filmat a 25 mg conține lecitină din soia 0,14 mg.

CELSENTRI 75 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține maraviroc 75 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat filmat a 75 mg conține lecitină din soia 0,42 mg.

CELSENTRI 150 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține maraviroc 150 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat filmat a 150 mg conține lecitină din soia 0,84 mg.

CELSENTRI 300 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține maraviroc 300 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat filmat a 300 mg conține lecitină din soia 1,68 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

CELSENTRI 25 mg comprimate filmate

Comprimatele filmate sunt de culoare albastră, ovale, biconvexe, cu dimensiuni de aproximativ 4,6 mm x 8,0 mm și inscripționate cu "MVC 25".

CELSENTRI 75 mg comprimate filmate

Comprimatele filmate sunt de culoare albastră, ovale, biconvexe, cu dimensiuni de aproximativ 6,74 mm x 12,2 mm și inscripționate cu "MVC 75".

CELSENTRI 150 mg comprimate filmate

Comprimatele filmate sunt de culoare albastră, ovale, biconvexe, cu dimensiuni de aproximativ 8,56 mm x 15,5 mm și inscripționate cu "MVC 150".

CELSENTRI 300 mg comprimate filmate

Comprimatele filmate sunt de culoare albastră, ovale, biconvexe, cu dimensiuni de aproximativ 10,5 mm x 19,0 mm și inscripționate cu "MVC 300".

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

CELSENTRI este indicat, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, în tratamentul adulților, adolescenților și copiilor cu vârsta de 2 ani și peste și greutate corporală de cel puțin 10 kg, infectați cu virusul HIV-1, cu tropism detectabil numai pentru CCR5 și care au urmat anterior tratament anti-retroviral (vezi pct. 4.2 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de un medic cu experiență în abordarea terapeutică a infecției cu HIV.

Doze

Înainte de a lua CELSENTRI trebuie utilizată o metodă de detecție adecvat validată și sensibilă pe o mostră sanguină proaspăt recoltată pentru a stabili dacă numai virusul HIV-1 cu tropism CCR5 este detectabil (nu este detectabil virusul cu tropism CXCR4 sau dual/mixt). În studiile clinice cu CELSENTRI, a fost utilizat doar testul Monogram Trofile (vezi pct. 4.4 și 5.1). Tropismul viral nu poate fi prevăzut cu siguranță pe baza tratamentului anterior și a evaluării mostrelor păstrate.

La momentul actual nu există date referitoare la reutilizarea CELSENTRI la pacienți care prezintă doar virus HIV-1 cu tropism pentru CCR5, dar prezintă antecedente de eșec al tratamentului cu CELSENTRI (sau alți antagoniști CCR5), cu virus cu tropism pentru CXCR4 sau dual/mixt. Nu există date referitoare la schimbarea tratamentului de la un medicament dintr-o clasă antiretrovirală diferită la CELSENTRI la pacienți cu încărcătură virală redusă. Trebuie luate în considerare opțiuni alternative de tratament.

Adulți

Doza recomandată de CELSENTRI este de 150 mg (cu inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A cu sau fără un inductor puternic al izoenzimei CYP3A), 300 mg (fără inhibitori sau inductori puternici ai izoenzimei CYP3A) sau 600 mg de două ori pe zi (cu inductor puternic al izoenzimei CYP3A fără un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A) în funcție de interacțiunea cu terapia antiretrovirală și cu alte medicamente administrate concomitent (vezi pct. 4.5).

Copii cu vârsta începând de la 2 ani și greutate corporală de cel puțin 10 kg

Doza recomandată de CELSENTRI trebuie să se bazeze pe greutatea corporală (kg) și nu trebuie să depășească doza recomandată la adult. Dacă un copil nu poate înghiți CELSENTRI comprimate, trebuie prescrisă soluția orală (20 mg per ml) (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru CELSENTRI soluție orală).

Doza recomandată de CELSENTRI este diferită în funcție de interacțiunea cu terapia antiretrovirală și cu alte medicamente administrate concomitent. A se citi pct. 4.5 pentru doza corespunzătoare la adulți.

Multe medicamente au efecte profunde asupra expunerii la maraviroc ca urmare a interacțiunilor medicamentoase. Înainte de a decide doza de CELSENTRI în funcție de greutate, a se vedea Tabelul 2 de la pct. 4.5 pentru a determina cu atenție doza corespunzătoare pentru adult. Doza corespunzătoare pentru copii și adolescenți poate fi obținută din Tabelul 1 de mai jos. În cazul în care există încă incertitudini, contactați un farmacist pentru recomandări.

Tabelul 1: Regimul de doze recomandat la copii cu vârsta de 2 ani și peste, cu greutate corporală de cel puțin 10 kg

| Doza la adult* | Medicație concomitentă | Doza de CELSENTRI la copii și adolescenți în funcție de greutatea corporală | | | |
|--------------------------|--|--|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| | | 10 până la mai puțin de 20 kg | 20 până la mai puțin de 30 kg | 30 până la mai puțin de 40 kg | cel puțin 40 kg |
| 150 mg de două ori pe zi | CELSENTRI împreună cu medicamente care sunt inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A (cu sau fără un inductor al izoenzimei CYP3A) | 50 mg de două ori pe zi | 75 mg de două ori pe zi | 100 mg de două ori pe zi | 150 mg de două ori pe zi |
| 300 mg de două ori pe zi | CELSENTRI împreună cu medicamente care nu sunt inhibitori sau inductori puternici ai izoenzimei CYP3A | Lipsește datele pentru susținerea acestor doze | | 300 mg de două ori pe zi | 300 mg de două ori pe zi |
| 600 mg de două ori pe zi | CELSENTRI împreună cu medicamente care sunt inductori ai izoenzimei CYP3A (fără un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A) | Lipsește datele pentru susținerea acestor doze și CELSENTRI nu este recomandat la copiii aflați sub tratament concomitent cu medicamente care interacționează și care la adulți necesită o doză zilnică de 600 mg de două ori pe zi. | | | |

* Pe baza interacțiunilor medicamentoase (vezi pct. 4.5)

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Există experiență limitată în utilizarea la pacienți cu vârsta peste 65 de ani (vezi pct. 5.2), astfel încât CELSENTRI trebuie utilizat cu precauție la această grupă de vârstă.

Insuficiență renală

În cazul pacienților adulți cu un clearance al creatininei <80 mL/minut cărora li se administrează, de asemenea, un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A4, intervalul de doze pentru maraviroc trebuie ajustat la 150 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Exemple de medicamente/tratamente cu activitate puternic inhibitoare asupra CYP3A4:

- inhibitori de protează (cu excepția tipranavir/ritonavir) cu acțiune amplificată de ritonavir,
- cobicistat,
- itraconazol, voriconazol, claritromicină și telitromicină,
- telaprevir și boceprevir.

CELSENTRI trebuie utilizat cu precauție la pacienți adulți cu insuficiență renală severă ($Cl_{cr} < 30$ mL/minut) cărora li se administrează inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4 (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Nu sunt disponibile date pentru a recomanda o doză specifică la copii și adolescenți cu insuficiență renală. Prin urmare, CELSENTRI trebuie utilizat cu precauție la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică

Există experiență limitată la pacienți adulți cu insuficiență hepatică și nu sunt disponibile date pentru a recomanda o doză specifică la copii și adolescenți. Prin urmare, CELSENTRI trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți (copii cu vârsta mai mică de 2 ani sau cu greutate corporală mai mică de 10 kg)
Siguranța și eficacitatea CELSENTRI la copii cu vârsta mai mică de 2 ani sau cu greutate corporală mai mică de 10 kg nu au fost stabilite (vezi pct. 5.2). Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală

CELSENTRI poate fi luat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la arahide sau soia sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea administrării maraviroc la pacienții cu boli hepatice subiacente semnificative nu au fost specific studiate.

Au fost raportate cazuri de hepatotoxicitate și insuficiență hepatică, cu caracteristici alergice, asociate cu maraviroc. În plus, a fost observată o creștere a reacțiilor adverse hepatice cu maraviroc în timpul studiilor la pacienți cu infecție HIV care au primit tratament antiretroviral anterior, deși nu a fost observată o creștere globală a anomaliilor rezultatelor testelor funcționale hepatice de Grad 3/4 (AIDS Clinical Trial Group ACTG) (vezi pct. 4.8). Tulburările hepatobiliare raportate la pacienți netratați anterior au fost mai puțin frecvente și echilibrate între grupurile de tratament (vezi pct. 4.8). Pacienții cu boli hepatice pre-existente, incluzând hepatită cronică activă, pot avea pe durata terapiei antiretrovirale combinate o frecvență crescută a anomaliilor funcției hepatice și este necesar să fie monitorizați în conformitate cu practica clinică standard locală.

Înteruperea tratamentului cu maraviroc trebuie serios luată în considerare la orice pacient cu semne sau simptome de hepatită acută, în special dacă este suspectată hipersensibilitate la medicament sau creștere a valorilor transaminazelor hepatice asociate cu erupții cutanate sau alte simptome sistemice de potențială hipersensibilitate (de exemplu erupții cutanate pruriginoase, eozinofilie sau valori crescute ale IgE).

Datele disponibile la pacienți cu infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și/sau C sunt limitate (vezi pct. 5.1). Tratamentul acestor pacienți se va face cu precauție. În cazul administrării concomitente a tratamentului antiviral pentru hepatită B și/sau C, a se citi și informațiile de prescriere relevante pentru aceste medicamente.

Există date limitate la pacienți cu funcție hepatică redusă. De aceea, se recomandă utilizarea maraviroc cu precauție la acest grup de pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Reacții cutanate și de hipersensibilitate severe

La pacienții tratați cu maraviroc au fost raportate reacții de hipersensibilitate, incluzând evenimente severe și cu potențial de a pune viața în pericol, în cele mai multe cazuri atunci când maraviroc a fost

administrat concomitent cu alte medicamente care pot provoca aceste reacții adverse. Aceste reacții adverse includ erupții cutanate, febră și, uneori, disfuncție de organ și insuficiență hepatică. Dacă apar semne și simptome ale reacțiilor cutanate sau de hipersensibilitate severe, se va întrerupe imediat administrarea de maraviroc și altor medicamente care pot fi implicate. Starea clinică și analizele chimice sanguine relevante trebuie monitorizate și trebuie inițiat un tratament simptomatic.

Siguranța cardiovasculară

Datele referitoare la utilizarea maraviroc la pacienți cu afectare cardiovasculară severă sunt limitate astfel încât maraviroc trebuie utilizat cu precauție la această grupă de pacienți. În studiile pivot la pacienți tratați anterior, evenimentele de boală cardiacă coronariană au fost mai frecvente la pacienții tratați cu maraviroc decât la cei care au primit placebo (11 în timpul 609 PY față de 0 în timpul 111 PY al studiului de urmărire). La pacienți netratați anterior, astfel de evenimente au apărut la o rată scăzută asemănătoare pentru maraviroc și medicamentul de control (efavirenz).

Hipotensiune arterială posturală

Când maraviroc a fost administrat în studii clinice la voluntari sănătoși cărora le-au fost administrate doze mai mari decât doza zilnică recomandată, a fost observată o frecvență mai mare de cazuri simptomatice de hipotensiune arterială posturală comparativ cu grupul format din voluntari sănătoși cărora le-a fost administrat placebo. Administrarea maraviroc la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente care scad tensiunea arterială trebuie efectuată cu prudență. De asemenea, maraviroc trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă și cu factori de risc favorizanți sau cu istoric de hipotensiune arterială posturală. Pacienții cu co-morbiditate cardiovasculară pot avea un risc crescut de reacții adverse cardiovasculare, declanșate de hipotensiunea arterială posturală.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă care sunt tratați cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A sau inhibitori de protează (IP) cu acțiune amplificată și maraviroc, poate apărea un risc crescut de hipotensiune arterială posturală. Acest risc este datorat unor potențiale creșteri ale concentrațiilor maxime de maraviroc atunci când la acești pacienți maraviroc este administrat concomitent cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A sau IP cu acțiune amplificată.

Sindromul de reactivare imună

S-a observat că în cazul pacienților infectați cu virusul HIV și care prezintă deficiență imună severă la inițierea tratamentului antiretroviral combinat (TARC), este posibilă apariția unei reacții inflamatorii la germeni patogeni asimptomatici sau oportuniști reziduali care poate determina tulburări clinice grave sau agravarea simptomelor. Tipic, aceste reacții au fost observate în primele săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple relevante sunt retinita determinată de virusul citomegalic, infecțiile generalizate și/sau localizate cu micobacterii și pneumonia determinată de *Pneumocystis jiroveci* (cunoscut inițial sub denumirea de *Pneumocystis carinii*). Trebuie evaluat orice simptom de inflamație și trebuie inițiat tratamentul corespunzător atunci când este necesar. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) în stabilirea reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului.

Tropism

Maraviroc trebuie administrat doar când este detectabil numai virusul HIV-1 cu tropism pentru CCR5 (de exemplu nu este detectabil virusul cu tropism pentru CXCR4 sau dual/mixt) printr-o metodă adecvat validată și sensibilă de detecție (vezi pct. 4.1, 4.2 și 5.1). În studiile clinice efectuate cu maraviroc, a fost utilizat doar testul Monogram Trofile. Tropismul viral nu poate fi prevăzut cu siguranță pe baza tratamentului anterior și a analizei mostrelor păstrate.

În timp, apar modificări ale tropismului viral la pacienții infectați cu virusul HIV-1. Astfel, este necesară începerea tratamentului imediat după efectuarea testului de tropism.

A fost demonstrat că rezistența de fond la alte clase de medicamente antiretrovirale este similară la populația virală minoră cu tropism pentru CXCR4 nedetectat anterior, cu cea din populația virală cu tropism pentru CCR5.

Maraviroc nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cărora nu li s-a administrat anterior tratament, pe baza rezultatelor unui studiu clinic efectuat la această populație (vezi pct. 5.1).

Ajustarea dozei zilnice

În cazul administrării asociate a maraviroc cu un inhibitor și/sau un inductor puternic al izoenzimei CYP3A4, medicul trebuie să se asigure că doza zilnică de maraviroc este ajustată corespunzător, deoarece pot fi afectate atât concentrația cât și efectul terapeutic ale maravirocului (vezi pct. 4.2 și 4.5). A se citi și Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru medicamentele utilizate în asociere.

Osteonecroză

Deși se consideră că etiologia este multifactorială (incluzând utilizarea corticosteroizilor, consumul de alcool etilic, imunodepresie severă, indicele crescut al masei corporale), cazurile de osteonecroză au fost observate în special la pacienți cu boală HIV avansată și/sau expunere pe termen lung la terapia asociată antiretrovirală (TARC). Pacienții trebuie avertizați să solicite sfatul medicului dacă prezintă artralgiile, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Potențiale efecte asupra imunității

Antagoniștii CCR5 pot afecta răspunsul imun la anumite infecții. Aceasta trebuie luată în considerare în cazul tratamentului infecțiilor de exemplu tuberculoza activă și infecțiile fungice invazive. Incidența infecțiilor în contextul SIDA a fost similară între grupurile cu maraviroc și placebo în studiile pivot.

Excipienți

CELSENTRI conține lecitină din soia.

Dacă un pacient este hipersensibil la arahide sau soia, nu trebuie să i se administreze CELSENTRI.

CELSENTRI conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic “nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Maraviroc este metabolizat de izoenzimele CYP3A4 și CYP3A5 ale citocromului P450. Administrarea maraviroc în asociere cu alte medicamente care induc activitatea izoenzimei CYP3A4 poate reduce concentrația plasmatică de maraviroc și efectul terapeutic al acestuia. Administrarea maraviroc în asociere cu medicamente care inhibă activitatea izoenzimei CYP3A4 poate determina creșterea concentrației plasmatică de maraviroc. Este recomandată ajustarea dozei zilnice de maraviroc când acesta este administrat în asociere cu inhibitori și/sau inductori puternici ai izoenzimei CYP3A4. Detalii suplimentare legate de administrarea în asociere cu alte medicamente sunt prezentate mai jos (vezi Tabelul 2).

Maraviroc este un substrat pentru transportorii glicoproteina P și OATP1B1, însă nu se cunoaște efectul acestor transportori asupra expunerii la maraviroc.

Pe baza datelor provenite din studiile clinice și *in vitro*, probabilitatea ca maraviroc să afecteze farmacocinetica medicamentelor administrate în asociere este redusă. Studiile *in vitro* au arătat că, la concentrații relevante clinic, maraviroc nu inhibă activitatea OATP1B1, MRP2 sau a niciuneia dintre izoenzimele importante ale citocromului P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19,

CYP2D6 și CYP3A4). Maraviroc nu a avut un efect relevant clinic asupra farmacocineticii midazolam, contraceptivelor orale etinilestradiol și levonorgestrel, sau a raportului urinar 6β-hidroxicortizol/cortizol, sugerând că *in vivo* nu este inhibată și nici nu este indusă izoenzima CYP3A4. În cazul unei expuneri sistemice mai mari la maraviroc, nu poate fi exclusă inhibarea izoenzimei CYP2D6.

Aproximativ 23% din clearance-ul total al maraviroc se efectuează pe cale renală în cazul administrării maraviroc fără inhibitori ai izoenzimei CYP3A4. Studiile *in vitro* au arătat că, la concentrații relevante clinic, maraviroc nu inhibă activitatea niciunui dintre transportorii majori de captare renală (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 și OCTN2). În plus, administrarea concomitentă a maraviroc cu tenofovir (substrat renal) sau cotrimoxazol (conține trimetoprim, un inhibitor al transportorului cationic renal) nu a avut efect asupra farmacocineticii maravirocului. De asemenea, administrarea concomitentă a maraviroc cu lamivudină/zidovudină nu a demonstrat un efect al maraviroc asupra farmacocineticii lamivudinei (eliminată în principal renal) sau zidovudinei (clearance renal și fără metabolizare la nivel P450). *In vitro*, maraviroc inhibă glicoproteina P, (CI₅₀ este 183 μM). Cu toate acestea, *in vivo*, maraviroc nu influențează semnificativ farmacocinetica digoxinei. Nu este exclus faptul ca maraviroc să crească expunerea la substratul glicoproteic-P dabigatran etexilat.

Tabelul 2: Interacțiuni cu alte medicamente și recomandări privind doza la adulți^a

| Medicamentul conform clasei terapeutice (doza de CELSENTRI utilizată în studiu) | Efectul asupra concentrațiilor plasmatice de substanță activă Modificarea mediei geometrice, dacă nu este stabilit altfel | Recomandări referitoare la administrarea în asociere la adulți |
|---|--|--|
| MEDICAMENTE ANTIINFECTIOASE | | |
| Medicamente antiretrovirale | | |
| Potențiatori farmacocinetici | | |
| Cobicistat | Interacțiunea nu a fost studiată Cobicistat este un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A. | Doza de CELSENTRI trebuie scăzută la 150 mg de două ori pe zi atunci când se administrează concomitent cu un tratament care conține cobicistat. |
| Inhibitori nucleotidici/ Inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei (INRT) | | |
| Lamivudină 150 mg de două ori pe zi (maraviroc 300 mg de două ori pe zi) | Lamivudină ASC ₁₂ : ↔ 1,13 Lamivudină C _{max} : ↔ 1,16 Concentrațiile de maraviroc nu au fost măsurate, nu este așteptat un efect. | Nu au fost observate/nu se așteaptă interacțiuni semnificative. CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi și INRT pot fi administrați în asociere fără necesitatea ajustării dozei. |
| Tenofovir 300 mg o dată pe zi (maraviroc 300 mg de două ori pe zi) | Maraviroc ASC ₁₂ : ↔ 1,03 Maraviroc C _{max} : ↔ 1,03 Concentrațiile de tenofovir nu au fost măsurate, nu este așteptat un efect. | |
| Zidovudină 300 mg de două ori pe zi (maraviroc 300 mg de două ori pe zi) | Zidovudină ASC ₁₂ : ↔ 0,98 Zidovudină C _{max} : ↔ 0,92 Concentrațiile de maraviroc nu au fost măsurate, nu este așteptat un efect | |
| Inhibitori de Integrază | | |
| Elvitegravir/ritonavir 150/100 mg o dată pe zi (maraviroc 150 mg de două ori pe zi) | Maraviroc ASC 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 singur ca și substanță activă este indicat doar în combinație |

| | | |
|--|---|--|
| | <p>Elvitegravir ASC₂₄: ↔ 1,07 (0,96-1,18) Elvitegravir C_{max}: ↔ 1,01 (0,89-1,15) Elvitegravir C₂₄: ↔ 1,09 (0,95-1,26)</p> | <p>cu anumiți inhibitori de protează cu acțiune amplificată de ritonavir.</p> <p>Elvitegravirul ca atare nu se așteaptă să influențeze expunerea sistemică a maraviroc-ului într-o măsură relevantă clinic. Efectul observat este atribuit ritonavirului.</p> <p>Așadar, doza de CELSENTRI trebuie modificată în linie cu recomandarea pentru administrarea concomitentă de combinație IP/ritonavir (vezi “Inhibitori de protează”).</p> |
| <p>Raltegravir 400 mg de două ori pe zi (maraviroc 300 mg de două ori pe zi)</p> | <p>Maraviroc ASC₁₂: ↓ 0,86 Maraviroc C_{max}: ↓ 0,79</p> <p>Raltegravir ASC₁₂: ↓ 0,63 Raltegravir C_{max}: ↓ 0,67 Raltegravir C₁₂: ↓ 0,72</p> | <p>Nu au fost observate interacțiuni semnificative. CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi și raltegravir pot fi administrate în asociere fără necesitatea ajustării dozei.</p> |
| <p><i>Inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei (INNRT)</i></p> | | |
| <p>Efavirenz 600 mg o dată pe zi (maraviroc 100 mg de două ori pe zi)</p> | <p>Maraviroc ASC₁₂: ↓ 0,55 Maraviroc C_{max}: ↓ 0,49 Concentrațiile de efavirenz nu au fost măsurate, nu este așteptat un efect</p> | <p>Doza de CELSENTRI trebuie crescută la 600 mg de două ori pe zi în cazul asocierii cu efavirenz în absența unui inhibitor puternic al CYP3A4. Pentru administrarea în asociere cu efavirenz și un IP, vezi recomandările separate mai jos.</p> |
| <p>Etravirină 200 mg de două ori pe zi (maraviroc 300 mg de două ori pe zi)</p> | <p>Maraviroc ASC₁₂: ↓ 0,47 Maraviroc C_{max}: ↓ 0,40</p> <p>Etravirină ASC₁₂: ↔ 1,06 Etravirină C_{max}: ↔ 1,05 Etravirină C₁₂: ↔ 1,08</p> | <p>Etravirina este aprobată numai pentru utilizare cu inhibitori de protează potențați. Pentru asocierea cu etravirină și IP, vezi mai jos.</p> |
| <p>Nevirapină 200 mg de două ori pe zi (maraviroc 300 mg Doză Unică)</p> | <p>Maraviroc ASC₁₂: ↔ comparativ cu valorile de referință din grupul de control în antecedente Maraviroc C_{max}: ↑ comparativ cu valorile de referință din antecedente Concentrațiile de nevirapină nu au fost măsurate, nu este așteptat un efect.</p> | <p>Comparația cu valorile expunerii în grupul de control în antecedente sugerează că CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi și nevirapină pot fi administrate în asociere fără necesitatea ajustării dozei.</p> |
| <p><i>Inhibitori de protează (IP)</i></p> | | |

| | | |
|---|---|---|
| Atazanavir 400 mg o dată pe zi (maraviroc 300 mg de două ori pe zi) | Maraviroc ASC ₁₂ ↑ 3,57 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,09 Concentrațiile de atazanavir nu au fost măsurate, nu este așteptat un efect. | Doza de CELSENTRI trebuie scăzută la 150 mg de două ori pe zi în cazul administrării în asociere cu un IP; excepție asocierea cu tipranavir/ritonavir unde doza de CELSENTRI trebuie să fie 300 mg de două ori pe zi. |
| Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg o dată pe zi (maraviroc 300 mg de două ori pe zi) | Maraviroc ASC ₁₂ ↑ 4,88 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,67 Concentrațiile de atazanavir/ritonavir nu au fost măsurate, nu este așteptat un efect. | |
| Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg de două ori pe zi (maraviroc 300 mg de două ori pe zi) | Maraviroc ASC ₁₂ ↑ 3,95 Maraviroc C _{max} : ↑ 1,97 Concentrațiile de lopinavir/ritonavir nu au fost măsurate, nu este așteptat un efect. | |
| Saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg de două ori pe zi (maraviroc 100 mg de două ori pe zi) | Maraviroc ASC ₁₂ ↑ 9,77 Maraviroc C _{max} : ↑ 4,78 Concentrațiile de saquinavir/ritonavir nu au fost măsurate, nu este așteptat un efect. | |
| Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg de două ori pe zi (maraviroc 150 mg de două ori pe zi) | Maraviroc ASC ₁₂ ↑ 4,05 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,29 Concentrațiile de darunavir/ritonavir au corespuns cu datele anterioare. | |
| Nelfinavir | În cazul administrării în asociere cu nelfinavir sunt disponibile date limitate. Nelfinavir este un inhibitor puternic al CYP3A4 și se așteaptă să crească concentrațiile de maraviroc. | |
| Indinavir | În cazul administrării în asociere cu indinavir sunt disponibile date limitate. Indinavir este un inhibitor puternic al CYP3A4 Analiza farmacocinetică populațională din studiile de fază 3 sugerează că reducerea dozelor de maraviroc în cazul administrării în asociere cu indinavir, determină o expunere sistemică corectă la maraviroc. | |
| Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg de două ori pe zi (maraviroc 150 mg de două ori pe zi) | Maraviroc ASC ₁₂ ↔ 1,02 Maraviroc C _{max} : ↔ 0,86 Concentrațiile plasmatice de tipranavir/ritonavir au corespuns cu datele anterioare. | |
| Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg de două ori pe zi (maraviroc 300 mg de două ori pe zi) | Maraviroc ASC ₁₂ : ↑ 2,49 Maraviroc C _{max} : ↑ 1,52 Maraviroc C ₁₂ : ↑ 4,74 Amprenavir ASC ₁₂ : ↓ 0,65 Amprenavir C _{max} : ↓ 0,66 Amprenavir C ₁₂ : ↓ 0,64 Ritonavir ASC ₁₂ : ↓ 0,66 | Nu este recomandată administrarea concomitentă. A fost observată o reducere semnificativă a C _{min} pentru amprenavir, care poate duce la eșec virusologic la pacienți. |

| | | |
|--|---|--|
| | Ritonavir C_{max} : ↓ 0,61 Ritonavir C_{12} : ↔ 0.86 | |
| INNRT + IP | | |
| Efavirenz 600 mg o dată pe zi + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg de două ori pe zi (maraviroc 300 mg de două ori pe zi) | Maraviroc ASC_{12} : ↑ 2,53 Maraviroc C_{max} : ↑ 1,25 Concentrațiile de lopinavir/ritonavir nu au fost măsurate, nu este așteptat un efect. | Doza de CELSENTRI va fi scăzută la 150 mg de două ori pe zi în cazul administrării în asociere cu efavirenz și un IP (cu excepția tipranavir/ritonavir când doza trebuie să fie 600 mg de două ori pe zi). Administrarea concomitentă a CELSENTRI cu fosamprenavir/ritonavir nu este recomandată. |
| Efavirenz 600 mg o dată pe zi + saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg de două ori pe zi (maraviroc 100 mg de două ori pe zi) | Maraviroc ASC_{12} : ↑ 5,00 Maraviroc C_{max} : ↑ 2,26 Concentrațiile de efavirenz, saquinavir/ritonavir nu au fost măsurate, nu este așteptat un efect. | |
| Efavirenz și atazanavir/ritonavir sau darunavir/ritonavir | Nu au fost studiate. Pe baza dimensiunii inhibării de către atazanavir/ritonavir sau darunavir/ritonavir în absența efavirenz, se așteaptă o creștere a expunerii. | |
| Etravirină și darunavir/ritonavir (maraviroc 150 mg de două ori pe zi) | Maraviroc ASC_{12} : ↑ 3,10 Maraviroc C_{max} : ↑ 1,77 Etravirină ASC_{12} : ↔ 1,00 Etravirină C_{max} : ↔ 1,08 Etravirină C_{12} : ↓ 0,81 Darunavir ASC_{12} : ↓ 0,86 Darunavir C_{max} : ↔ 0,96 Darunavir C_{12} : ↓ 0,77 Ritonavir ASC_{12} : ↔ 0,93 Ritonavir C_{max} : ↔ 1,02 Ritonavir C_{12} : ↓ 0,74 | Doza de CELSENTRI trebuie scăzută la 150 mg de două ori pe zi când este administrată în asociere cu etravirină, și un IP. Administrarea concomitentă a CELSENTRI cu fosamprenavir/ritonavir nu este recomandată. |
| Etravirina și lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir sau atazanavir/ritonavir | Nu a fost studiat. Pe baza gradului de inhibare a CYP 3A4 de către lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir sau atazanavir/ritonavir în absența etravirinei, este așteptată o creștere a expunerii | |
| ANTIBIOTICE | | |
| Sulfametoxazol/Trimetoprim 800 mg/160 mg de două ori pe zi (maraviroc 300 mg de două ori pe zi) | Maraviroc ASC_{12} : ↔ 1,11 Maraviroc C_{max} : ↔ 1,19 Concentrațiile de sulfametoxazol/trimetoprim nu au fost măsurate, nu este așteptat un efect. | CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi și sulfametoxazol/trimetoprim pot fi administrate concomitent fără necesitatea ajustării dozei. |
| Rifampicină 600 mg o dată pe zi (maraviroc 100 mg de două ori pe zi) | Maraviroc ASC : ↓ 0,37 Maraviroc C_{max} : ↓ 0,34 | Doza de CELSENTRI trebuie crescută la 600 mg de două ori pe zi în cazul administrării concomitente cu rifampicină |

| | | |
|---|---|---|
| | Concentrațiile de rifampicină nu au fost măsurate, nu este așteptat un efect. | în absența unui inhibitor puternic al CYP3A4. Această ajustare a dozei nu a fost studiată la pacienții cu HIV. Vezi și pct. 4.4. |
| Rifampicină + efavirenz | Asocierea cu doi inductori nu a fost studiată. Poate exista un risc de concentrații subterapeutice cu riscul pierderii răspunsului virusologic și dezvoltarea rezistenței. | Utilizarea concomitentă a CELSENTRI și rifampicină + efavirenz nu este recomandată. |
| Rifabutină + PI | Nu au fost studiate. Se consideră că rifabutina este un inductor mai slab decât rifampicina. În cazul asocierii rifabutinei cu inhibitori de protează care sunt inhibitori puternici ai CYP3A4 este așteptat un efect inhibitor net asupra maraviroc. | Doza de CELSENTRI trebuie scăzută la 150 mg de două ori pe zi în cazul administrării concomitente cu rifabutină și un IP (cu excepția tipranavir/ritonavir când doza trebuie să fie 300 mg de două ori pe zi). Vezi de asemenea pct. 4.4. Administrarea concomitentă a CELSENTRI cu fosamprenavir/ritonavir nu este recomandată. |
| Claritromicină, Telitromicină | Nu au fost studiate dar ambele sunt inhibitori puternici ai CYP3A4 și se așteaptă creșterea concentrațiilor de maraviroc. | Doza de CELSENTRI trebuie scăzută la 150 mg de două ori pe zi în cazul administrării concomitente cu claritromicină sau telitromicină. |
| ANTICONVULSIVANTE | | |
| Carbamazepină, Fenobarbital, Fenitoină | Nu au fost studiate, dar acestea sunt inductori puternici ai izoenzimei CYP3A4 și se așteaptă să scadă concentrațiile de maraviroc. | Doza de CELSENTRI trebuie crescută la 600 mg de două ori pe zi atunci când se administrează în asociere cu carbamazepină, fenobarbital sau fenitoină, în absența unui inhibitor puternic al CYP3A4. |
| ANTIFUNGICE | | |
| Ketoconazol 400 mg o dată pe zi (maraviroc 100 mg de două ori pe zi) | Maraviroc ASC _{tau} : ↑ 5,00 Maraviroc C _{max} : ↑ 3,38 Concentrațiile de ketoconazol nu au fost măsurate, nu este așteptat un efect. | Doza de CELSENTRI trebuie scăzută la 150 mg de două ori pe zi în cazul administrării concomitente cu ketoconazol. |
| Itraconazol | Nu a fost studiat. Itraconazol este un inhibitor puternic al CYP3A4 și se așteaptă creșterea expunerii la maraviroc. | Doza de CELSENTRI trebuie scăzută la 150 mg de două ori pe zi în cazul administrării concomitente cu itraconazol. |
| Fluconazol | Fluconazol este considerat un inhibitor moderat al CYP3A4. Studiile farmacocinetice populaționale sugerează că nu este necesară ajustarea dozei de maraviroc. | CELSENTRI 300 mg trebuie administrat cu precauție în cazul administrării concomitente cu fluconazol. |
| ANTIVIRALE | | |

| | | |
|--|---|---|
| Anti-VHB | | |
| Interferon pegilat | Interferonul pegilat nu a fost studiat, nu sunt așteptate interacțiuni. | CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi și interferon pegilat pot fi administrate concomitent fără necesitatea ajustării dozei. |
| Anti-VHC | | |
| Ribavirină | Ribavirina nu a fost studiată, nu sunt așteptate interacțiuni. | CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi și ribavirina pot fi administrate concomitent fără necesitatea ajustării dozei. |
| MEDICAMENTE CU POTENȚIAL DE ABUZ | | |
| Metadona | Nu a fost studiată, nu se așteaptă interacțiuni. | CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi și metadona pot fi administrate concomitent fără necesitatea ajustării dozei. |
| Buprenorfina | Nu a fost studiată, nu se așteaptă interacțiuni. | CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi și buprenorfina pot fi administrate concomitent fără necesitatea ajustării dozei. |
| MEDICAMENTE CARE REDUC LIPIDELE SANGUINE | | |
| Statine | Nu au fost studiate, nu se așteaptă interacțiuni. | CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi și statinele pot fi administrate concomitent fără necesitatea ajustării dozei. |
| ANTIARITMICE | | |
| Digoxină 0,25 mg Doză unică (maraviroc 300 mg de două ori pe zi) | Digoxină. ASC _t : ↔ 1,00 Digoxină. C _{max} : ↔ 1,04 Concentrațiile plasmatice de maraviroc nu au fost măsurate, nu este așteptat un efect. | CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi și digoxina pot fi administrate concomitent, fără necesitatea ajustării dozei. Efectul maraviroc asupra digoxinei la doza de 600 mg administrată de două ori pe zi nu a fost studiat. |
| CONTRACEPTIVE ORALE | | |
| Etinilestradiol 30 μg o dată pe zi (maraviroc 100 mg de două ori pe zi) | Etinilestradiol. ASC _t : ↔ 1,00 Etinilestradiol. C _{max} : ↔ 0,99 Concentrațiile de maraviroc nu au fost măsurate, nu este așteptat un efect. | CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi și etinilestradiol pot fi administrate concomitent fără necesitatea ajustării dozei. |
| Levonorgestrel 150 μg o dată pe zi (maraviroc 100 mg de două ori pe zi) | Levonorgestrel. ASC ₁₂ : ↔ 0,98 Levonorgestrel. C _{max} : ↔ 1,01 Concentrațiile de maraviroc nu au fost măsurate, nu este așteptat un efect. | CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi și levonorgestrel pot fi administrate concomitent fără necesitatea ajustării dozei. |
| SEDATIVE | | |
| Benzodiazepine | | |
| Midazolam 7,5 mg doză unică (maraviroc 300 mg de două ori pe zi) | Midazolam. ASC: ↔ 1,18 Midazolam. C _{max} : ↔ 1,21 Concentrațiile de maraviroc nu au fost măsurate, nu este așteptat un efect. | CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi și midazolam pot fi administrate concomitent fără necesitatea ajustării dozei. |

| MEDICAMENTE PE BAZĂ DE PLANTE | | |
|--|--|--|
| Sunătoare <i>(Hypericum Perforatum)</i> | Administrarea concomitentă de sunătoare și maraviroc se așteaptă să scadă substanțial concentrațiile de maraviroc, putând determina concentrații subterapeutice de maraviroc și poate duce la pierderea răspunsului virusologic și posibilă rezistență la maraviroc. | Utilizarea concomitentă a maraviroc cu sunătoare sau cu preparate conținând sunătoare nu este recomandată. |

^a Consultați Tabelul 1 pentru recomandările privind doza de maraviroc la copii și adolescenți atunci când se administrează în asociere cu terapie antiretrovirală și alte medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea maraviroc la femeile gravide sunt limitate. Nu se cunoaște efectul maraviroc asupra sarcinii la om. Studiile la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere la expuneri sistemice mari. Activitatea farmacologică principală (afinitate apentru receptorul CCR5) a fost limitată la speciile studiate (vezi pct. 5.3). Maraviroc trebuie utilizat în sarcină numai dacă beneficiile așteptate justifică potențialele riscuri la care poate fi expus fătul.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă maraviroc se excretă în laptele uman. Datele toxicologice la animale au evidențiat excreția maraviroc în principal în lapte. Activitatea farmacologică principală (afinitatea pentru receptorul CCR5) a fost limitată la speciile studiate (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii, pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele maraviroc asupra fertilității la om. La șobolani, nu s-au observat efecte adverse asupra fertilității masculilor sau femelelor (vezi punctul 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Maraviroc poate avea o influență redusă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați că s-a raportat apariția amețelilor în timpul tratamentului cu maraviroc. Starea clinică a pacientului și profilul reacțiilor adverse la maraviroc trebuie să fie avute în vedere atunci când se analizează capacitatea pacientului de a conduce vehicule, de a merge cu bicicleta sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Adulți

Evaluarea reacțiilor adverse legate de tratamentul cu maraviroc se bazează pe datele globale obținute din două studii clinice de Fază 2b/3 la pacienți adulți tratați anterior (MOTIVATE-1 și MOTIVATE-2) și un studiu la pacienți adulți netratați anterior (MERIT) infectați cu virusul HIV-1 cu tropism pentru CCR5 (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Cel mai frecvent raportate reacții adverse pe perioada studiilor clinice de Fază 2b/3 au fost greața, diareea, oboseala și cefaleea. Aceste reacții adverse au fost frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și a frecvenței de apariție. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele apariției sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Reacțiile adverse și valorile anormale ale rezultatelor testelor de laborator prezentate mai jos nu sunt ajustate în funcție de expunere.

Tabelul 3: Reacții adverse observate în studiile clinice sau după punerea pe piață

| Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe | Reacția adversă | Frecvența |
|---|--|-------------------------------|
| Infecții și infestări | Pneumonie, candidoză esofagiană | mai puțin frecvente |
| Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi) | Cancer al ductului biliar, limfom difuz cu celule mari B, boala Hodgkin, metastaze osoase, metastaze hepatice, metastaze peritoneale, cancer nazofaringian, carcinom esofagian | rare |
| Tulburări hematologice și limfatice | Anemie | frecvente |
| | Pancitopenie, granulocitopenie | rare |
| Tulburări metabolice și de nutriție | Anorexie | frecvente |
| Tulburări psihice | Depresie, insomnie | frecvente |
| Tulburări ale sistemului nervos | Convulsii și tulburări convulsive | mai puțin frecvente |
| Tulburări cardiace | Angină pectorală | rare |
| Tulburări vasculare | Hipotensiune arterială posturală (vezi pct. 4.4) | mai puțin frecvente |
| Tulburări gastro-intestinale | Durere abdominală, flatulență, greață | frecvente |
| Tulburări hepatobiliare | Creșterea valorilor alanin aminotransferazei, creșterea valorilor aspartat aminotransferazei | frecvente |
| | Hiperbilirubinemie, creșterea valorilor gamma-glutamilttransferazei | mai puțin frecvente |
| | Hepatită toxică, insuficiență hepatică, ciroză hepatică, creșterea valorilor fosfatazei alcaline sanguine | rare |
| | Insuficiență hepatică cu caracteristici alergice | foarte rare |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Erupții cutanate | frecvente |
| | Sindrom Stevenes-Johnson/ Necroliză epidermică toxică | rare/cu frecvență necunoscută |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | Miozită, creșterea valorilor creatinfosfokinazei sanguine | mai puțin frecvente |
| | Atrofie musculară | rare |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | Insuficiență renală, proteinurie | mai puțin frecvente |
| Tulburări generale și la nivelul oculului de administrare | Astenie | frecvente |

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate de tip întârziat, care apar în mod obișnuit în decurs de 2-6 săptămâni după începerea terapiei și includ erupții cutanate, febră, eozinofilie și reacții hepatice (vezi, de asemenea, pct. 4.4). Reacțiile cutanate și hepatice pot apărea sub forma unor evenimente singulare sau în asocieră.

La pacienții infectați cu HIV și care prezintă deficiență imună severă la inițierea tratamentului antiretroviral combinat (TARC), poate să apară o reacție inflamatorie la infecții oportuniste asimptomatice sau reziduale. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, în special la pacienții cu factori de risc dovediți, boală HIV în stadiu avansat sau după expunerea îndelungată la terapia antiretrovirală combinată (TARC). Frecvența acestora nu este cunoscută (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri de sincopă cauzată de hipotensiunea arterială posturală.

Valori anormale ale rezultatelor analizelor de laborator

Tabelul 4 prezintă valorile anormale de gradul 3-4 (în conformitate cu criteriul ACTG) cu incidența $\geq 1\%$ pe baza modificării maxime a valorilor testelor de laborator fără a lua în considerare valorile inițiale.

Tabelul 4: Valori anormale de grad 3-4 (criteriile ACTG) cu incidență $\geq 1\%$ pe baza modificării maxime a valorilor rezultatelor testelor de laborator fără a lua în considerare valorile inițiale, studiile MOTIVATE 1 și MOTIVATE 2 (analiza globală a datelor, până la 48 de săptămâni)

| Parametrul de laborator | Limita | Maraviroc 300 mg de două ori pe zi + TOB N =421* (%) | Placebo + TOB N =207* (%) |
|-------------------------------------|----------------------|--|---------------------------------|
| Tulburări hepatobiliare | | | |
| Aspartat aminotransferază | >5,0 x LSVN | 4,8 | 2,9 |
| Alanina aminotransferază | >5,0 x LSVN | 2,6 | 3,4 |
| Bilirubina totală | >5,0 x LSVN | 5,5 | 5,3 |
| Tulburări gastrointestinale | | | |
| Amilază | >2,0 x LSVN | 5,7 | 5,8 |
| Lipază | >2,0 x LSVN | 4,9 | 6,3 |
| Tulburări hematologice și limfatice | | | |
| Numărul absolut al neutrofilelor | <750/mm ³ | 4,3 | 1,9 |

LSVN: Limita superioară a valorilor normale

TOB: Terapie optimizată de bază

* Procentajele sunt bazate pe numărul total al pacienților evaluați pentru fiecare parametru de laborator

Studiile MOTIVATE au fost extinse peste 96 de săptămâni, cu o fază observațională extinsă la 5 ani pentru a evalua siguranța pe termen lung a maravirocului. Siguranța pe termen lung/Criteriile finale de evaluare (STL/CFE) au inclus decesul, evenimente definitorii SIDA, insuficiența hepatică, infarctul miocardic/ischemia cardiacă, malignitatea, rabdomioliza și alte evenimente grave infecțioase asociate tratamentului cu maraviroc. Incidența acestor criterii finale de evaluare selectate la pacienții tratați cu maraviroc în această fază observațională a fost în concordanță cu incidența observată în momentele timpurii ale studiilor.

La pacienții netratați anterior, incidența valorilor anormale, de grad 3 și 4, ale testelor de laborator, utilizând criteriul ACTG, a fost asemănătoare în rândul grupurilor de tratament cu maraviroc și efavirenz.

Copii și adolescenți

Profilul reacțiilor adverse la copii și adolescenți se bazează pe datele provenite din studiul A4001031 privind siguranța, cu durata de 48 de săptămâni, în care 103 pacienți cu infecție cu HIV-1, tratați anterior, cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani, au fost tratați cu maraviroc de două ori pe zi cu terapia optimizată de bază (TOB). În general, profilul de siguranță la copii și adolescenți a fost similar cu cel observat în studiile clinice la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

Doza zilnică maximă administrată pe durata studiilor clinice a fost de 1200 mg. Reacția adversă care a limitat doza zilnică administrată a fost hipotensiunea arterială posturală.

În cadrul studiilor efectuate la câine și maimuță a fost observată prelungirea intervalului QT la concentrații din plasmă mai mari de 6 ori și respectiv 12 ori, față de concentrațiile așteptate la om când se administrează doza zilnică maximă recomandată de 300 mg de două ori pe zi. Cu toate acestea, pe durata studiilor clinice de fază 3, nu a fost observată o prelungire semnificativă clinic a intervalului QT la grupul de pacienți la care s-a administrat doza zilnică recomandată de maraviroc comparativ cu grupul de pacienți la care s-a administrat placebo + TOB sau într-un studiu farmacocinetic specific condus pentru evaluarea potențialului maraviroc de a prelungi intervalul QT.

Conduită terapeutică

Nu există un antidot specific pentru tratamentul supradozajului cu maraviroc. Tratamentul supradozajului trebuie să includă măsuri suportive generale, incluzând menținerea pacientului în poziție supină, evaluarea atentă a funcțiilor vitale, a tensiunii arteriale și ECG.

Dacă este necesar, se recomandă eliminarea cantității active, neabsorbite de maraviroc prin lavaj gastric sau prin emeză. Se poate de asemenea administra cărbune activat pentru a favoriza eliminarea substanței active neabsorbite. Dializa poate ajuta la eliminarea acestui medicament deoarece maraviroc se leagă moderat de proteinele plasmatică. Mai mult, trebuie urmat un protocol conform recomandărilor centrului național de dezintoxicare, unde este disponibil.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale pentru utilizare sistemică, alte antivirale, codul ATC: J05AX09

Mecanism de acțiune

Maraviroc aparține clasei terapeutice denumite antagoniști ai receptorului CCR5. Maraviroc se leagă selectiv de receptorul uman chemokinic CCR5, împiedicând astfel celulele virusului HIV-1 cu tropism CCR5, să pătrundă în celule.

Activitatea antivirală *in vitro*

Maraviroc nu prezintă activitate antivirală *in vitro* împotriva virusurilor care pot utiliza receptorul CXCR4 drept co-receptor de intrare (virusuri cu tropism dual sau cu tropism pentru CXCR4 denumite colectiv mai jos "virusuri care folosesc CXCR4"). Valoarea serică ajustată a CE90 pentru 43 tulpini HIV-1 primare izolate în clinică a fost 0,57 (0,06-10,7) ng/ml fără modificări semnificative între subtipurile testate. Nu a fost evaluată activitatea antivirală a maraviroc împotriva virusului HIV-2. Pentru detalii suplimentare vă rugăm să consultați secțiunea despre farmacologia CELSENTRI în Raportul Public European de Evaluare (EPAR) disponibil pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA).

În cazul utilizării în asociere cu alte medicamente antiretrovirale în culturi celulare, asocierea maraviroc nu a fost antagonistă cu o gamă de INRT, INNRT, IP sau față de inhibitorul de fuziune HIV enfuvirtid.

Eludarea activității antivirale

Eludarea activității maraviroc de către virus poate să se realizeze pe 2 căi: apariția virusului preexistent care poate utiliza CXCR4 drept co-receptor de intrare (virusuri care folosesc CXCR4) sau selectarea virusului care utilizează în continuare în mod exclusiv receptorul CCR5 legat de medicament (virus cu tropism CCR5).

In vitro

In vitro au fost selectate variante ale virusului HIV-1 cu sensibilitate redusă la maraviroc, în urma trecerii seriate a două virusuri cu tropism CCR5 (0 tulpini de laborator, 2 tulpini izolate în clinică). Tipurile de virus rezistente la maraviroc și-au păstrat tropismul CCR5 și nu a existat conversie de la un virus cu tropism CCR5 la un virus care folosește CXCR4.

Rezistența fenotipică

Graficele concentrație-răspuns pentru virusurile rezistente la maraviroc au fost caracterizate fenotipic prin curbe care nu au atins o inhibare de 100% în testele care utilizează diluții seriale de maraviroc (valoarea procentuală a inhibării maxime (PIM) <100%). Variația raportului CI50/CI90 utilizată tradițional nu a reprezentat un parametru util pentru măsurarea rezistenței fenotipice, deoarece aceste valori au rămas câteodată nemodificate în condițiile sensibilității reduse semnificativ.

Rezistența genotipică

Mutațiile s-au concentrat la nivelul glicoproteinei gp120 din anvelopa virală (proteina virală care se conectează la co-receptorul CCR5). Poziționarea acestor mutații nu a fost consecventă între diferite tulpini virale. Astfel, relevanța acestor mutații pentru sensibilitatea virală la maraviroc nu este cunoscută.

Rezistența încrucișată in vitro

Tulpinile virale HIV-1 izolate în clinică și rezistente la INRT, INNRT, IP și enfuvirtid au fost sensibile la maraviroc în culturi celulare. Virusurile rezistente la maraviroc care au apărut *in vitro* au rămas sensibile la inhibitorul de fuziune enfuvirtid și la IP saquinavir.

In vivo

Pacienți adulți cărora li s-a administrat anterior tratament

În studiile pivot (MOTIVATE 1 și MOTIVATE 2), 7,6% dintre pacienți au avut o modificare în rezultatul testului de tropism de la CCR5 la CXCR4 sau dual/mixt între momentul selectării pacienților și inițierea terapiei (o perioadă de 4-6 săptămâni).

Eșecul tratamentului în cazul virusurilor care folosesc CXCR4

La eșecul tratamentului, virusurile care folosesc CXCR4 au fost detectate la aproximativ 60% dintre pacienții la care tratamentul cu maraviroc a eșuat comparativ cu 6% dintre pacienții la care tratamentul a eșuat în brațul de studiu cu placebo + TOB. Pentru a investiga originea probabilă a virusurilor care folosesc CXCR4 apărute în timpul tratamentului, a fost realizată o analiză clonală detaliată a virusurilor recoltate de la 20 subiecți reprezentativi (16 subiecți din brațul cu maraviroc și 4 subiecți din brațul cu placebo + TOB) la care virusurile care folosesc CXCR4 au fost detectate la eșecul tratamentului. Această analiză a demonstrat că virusul care folosește CXCR4 a apărut mai curând dintr-un rezervor preexistent de virusuri care folosesc CXCR4, nedetectat inițial, decât din mutația virusului cu tropism pentru CCR5 prezent inițial. O analiză a tropismului după eșecul tratamentului cu maraviroc la pacienți cu virus care utilizează CXCR4 și care inițial au avut virus CCR5, a demonstrat că populația virală a revenit la tropismul pentru CCR5 la 33 din 36 de pacienți care au beneficiat de o perioadă de monitorizare de peste 35 de zile.

La momentul eșecului tratamentului în cazul virusurilor care folosesc CXCR4, caracteristicile de rezistență la alte medicamente antiretrovirale sunt similare cu cele ale populației virale cu tropism pentru CCR5 la momentul inițial, conform datelor disponibile. Astfel, pentru selectarea unui regim terapeutic trebuie acceptat că virusurile care sunt parte a populației care utilizează CXCR4, nedetectată inițial (adică populația virală minoră) prezintă aceleași caracteristici de rezistență ca populația virală cu tropism pentru CCR5.

Eșecul tratamentului în cazul virusurilor cu tropism pentru CCR5

Rezistența fenotipică

La pacienți cu virus cu tropism pentru CCR5 în timpul eșecului tratamentului cu maraviroc, 22 din 58 de pacienți au avut virus cu sensibilitate redusă la maraviroc. La cei 36 de pacienți rămași nu au fost evidențiate tulpini virale cu sensibilitate redusă, conform identificării prin analize virusologice exploratorii pe un grup reprezentativ. Acest din urmă grup a avut markeri de complianță redusă (concentrații plasmatice scăzute și variabile ale medicamentului și deseori un scor mare al sensibilității reziduale la TOB). La pacienții cu eșec terapeutic și care prezintă numai virusul cu tropism pentru CCR5, maraviroc poate fi considerat încă activ, dacă valoarea PIM este $\geq 95\%$ (test PhenoSense Entry). Activitatea reziduală *in vivo* pentru virusurile cu valori PIM $< 95\%$ nu a fost încă determinată.

Rezistența genotipică

Un număr relativ mic de pacienți care au primit terapie conținând maraviroc au prezentat eșec la tratament, asociat cu rezistență fenotipică (mai exact, capacitatea de utilizare a CCR5 legat de medicament, cu valori PIM sub 95%). Până în prezent nu a fost identificată nicio semnătură a mutației/mutațiilor. Substituțiile de aminoacizi de pe gp120 care au fost depistate până la momentul actual sunt dependente de context și, în mod inerent, imprevizibile în ceea ce privește sensibilitatea la maraviroc.

Copii și adolescenți cărora li s-a administrat anterior tratament

La analiza de la săptămâna 48 (N=103), virusul fără tropism pentru CCR5 a fost detectat la 5/23 (22%) subiecți la momentul eșecului virusologic. Încă un subiect a avut virus cu tropism pentru CCR5 cu sensibilitate redusă la maraviroc la momentul eșecului virusologic, cu toate că acesta nu a fost păstrat la finalul tratamentului. Subiecții cu eșec virusologic un au părut, în general, să aibă complianță scăzută la maraviroc și la schemele terapeutice de fond cu antiretrovirale. În general, mecanismele de rezistență la maraviroc observate la această grupă de copii și adolescenți tratați anterior au fost similare cu cele observate la grupele de adulți.

Rezultate clinice

Studii efectuate la pacienți adulți tratați anterior, infectați cu virus cu tropism pentru CCR5

Eficacitatea clinică a maraviroc (în asociere cu alte medicamente antiretrovirale) asupra nivelurilor plasmatiche de ARN HIV și numărului de celule CD4+ a fost studiată în cadrul a două studii clinice pivot, randomizate, de tip dublu-orb, multicentrice (MOTIVATE 1 și MOTIVATE 2, n=1076) la pacienți infectați cu virusul HIV-1 având tropism pentru CCR5 conform determinării cu Testul Monogram Trofile.

Pacienților care au fost eligibili pentru aceste studii li s-au administrat anterior medicamente din cel puțin 3 clase de medicamente antiretrovirale (≥ 1 INRT, ≥ 1 INNRT, ≥ 2 IP și/sau enfuvirtid) sau au rezistență documentată la cel puțin un membru al fiecărei clase. Pacienții au fost randomizați în raport de 2:2:1 în grupuri cărora li s-a administrat maraviroc 300 mg o dată pe zi (echivalenta dozei), de două ori pe zi sau placebo în asociere cu terapie optimizată de bază care a inclus 3 până la 6 medicamente antiretrovirale (excluzând ritonavir în doză mică). TOB a fost selectată pe baza antecedentelor de tratament ale pacientului și determinărilor inițiale ale rezistenței virale fenotipice și genotipice.

Tabelul 5: Caracteristicile demografice și inițiale ale pacienților (analiza comună a studiilor MOTIVATE-1 și MOTIVATE-2)

| Caracteristici Demografice și Inițiale | Maraviroc 300 mg de două ori pe zi + TOB N = 426 | Placebo + TOB N = 209 |
|---|---|--------------------------|
| Vârsta (ani) (interval, ani) | 46,3 21-73 | 45,7 29-72 |
| Sex masculin | 89,7% | 88,5% |
| Rasa (Caucasiană/De culoare/Altele) | 85,2% / 12% / 2,8% | 85,2% / 12,4% / 2,4% |
| Media valorilor plasmatiche inițiale ARN HIV-1 (log ₁₀ copii/ml) | 4,85 | 4,86 |
| Valoarea mediană a numărului inițial de celule CD4+ (celule/mm ³) (interval, celule/mm ³) | 166,8 (2,0-820,0) | 171,3 (1,0-675,0) |
| Pacienți cu încărcătură virală la momentul selectării $\geq 100\ 000$ copii/ml | 179 (42,0%) | 84 (40,2%) |
| Pacienți cu numărul inițial al celulelor CD4+ ≤ 200 celule/mm ³ | 250 (58,7%) | 118 (56,5%) |
| Numărul (Procentul) pacienților cu scor 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%) |

¹Pe baza testului de evaluare a rezistenței GeneSeq™

În studiile clinice pivot, a fost inclus un număr limitat de pacienți de altă etnie decât cea caucasiană, astfel încât, la aceste grupe de pacienți, sunt disponibile date foarte limitate.

Creșterea medie a numărului celulelor CD4+ față de valorile inițiale, la pacienți la care terapia a eșuat și la care a apărut o modificare a rezultatelor testului de tropism către tropism dual/mixt sau CXCR4, în grupul de pacienți care a primit maraviroc 300 mg de două ori pe zi + TOB (+56 celule/mm³) a fost mai mare decât creșterea observată la pacienții la care terapia placebo + TOB a eșuat (+13,8 celule/mm³), indiferent de rezultatul testului de tropism.

Tabelul 6: Rezultatele privind eficacitatea la săptămâna 48 (Date cumulate din studiile MOTIVATE 1 și MOTIVATE 2)

| Rezultate | Maraviroc 300 mg de două ori pe zi + TOB N=426 | Placebo + TOB N=209 | Diferența între tratamente¹ (Intervalul de Încredere²) |
|--|---|--------------------------------|---|
| ARN HIV-1 Modificare medie față de valoarea inițială (log ₁₀ copii/ml) | -1,837 | -0,785 | -1,055 (-1,327; -0,783) |
| Procentul de pacienți cu ARN HIV-1 <400 copii/ml) | 56,1% | 22,5% | Odds Ratio : 4,76 (3,24; 7,00) |
| Procentul pacienților cu ARN HIV-1 <50 copii/ml | 45,5% | 16,7% | Odds Ratio : 4,49 (2,96; 6,83) |
| Numărul celulelor CD4+ Modificare medie față de valoarea inițială (celule/μl) | 122,78 | 59,17 | 63,13 (44,28; 81,99) ² |

¹ valoare p<0,0001

² Pentru toate obiectivele de eficacitate intervalele de încredere au fost 95%, cu excepția modificării față de valoarea inițială a ARN HIV-1 care a fost 97,5%.

Într-o analiză retrospectivă a studiilor MOTIVATE cu o metodă de testare mult mai sensibilă de detecție a tropismului (Trofile ES), ratele de răspuns (<50 copii/ml la săptămâna 48) în cazul pacienților cu tropism detectabil numai pentru CCR5 la valoarea inițială au fost de 48,2% la cei tratați cu maraviroc + TOB (n=328) și de 16,3% la cei tratați cu placebo + TOB (n=178).

Tratamentul cu maraviroc 300 mg de două ori pe zi + TOB a avut rezultate superioare tratamentului cu placebo + TOB pentru toate subgrupurile de pacienți analizați (vezi Tabelul 7). Pacienții cu un număr foarte scăzut de celule CD4+ la momentul inițial (de exemplu <50 celule/μL) au avut un rezultat mai puțin favorabil. Acest subgroup a avut un grad mai mare de markeri de prognostic negativ, de exemplu rezistență crescută și încărcătură virală mare la momentul inițial. Totuși, a fost și în acest caz demonstrat un beneficiu semnificativ al tratamentului cu maraviroc comparativ cu placebo + TOB (vezi Tabelul 7):

Tabelul 7: Proporția pacienților care au atins <50 copii/ml la săptămâna 48 divizați în sub-grupuri (date cumulate din studiile MOTIVATE-1 și MOTIVATE -2)

| Subgrupuri | ARN HIV-1 <50 copii/ml | |
|--|---|--|
| | Maraviroc 300 mg de două ori pe zi + TOB N=426 | Placebo + TOB N=209 |
| Detecția nivelului ARN HIV-1 (copii/ml): < 100 000 ≥100 000 | 58,4% 34,7% | 26,0% 9,5% |
| Valoarea inițială a CD4+ (celule/μl): <50 50-100 101-200 201-350 ≥ 350 | 16,5% 36,4% 56,7% 57,8% 72,9% | 2,6% 12,0% 21,8% 21,0% 38,5% |
| Numărul de ARV active în TOB ¹ : 0 1 2 ≥3 | 32,7% 44,5% 58,2% 62% | 2,0% 7,4% 31,7% 38,6% |

¹Bazat pe scorul GSS.

Studii efectuate la pacienți adulți tratați anterior, infectați cu virus fără tropism pentru CCR5

Studiul clinic A4001029 a fost un studiu explorator, la pacienți infectați cu virusul HIV-1 cu tropism dual/mixt sau tropism pentru CXCR4, având un design similar cu studiile MOTIVATE-1 și MOTIVATE-2. Utilizarea maraviroc nu s-a corelat la acești subiecți cu o scădere semnificativă a nivelurilor plasmatice ARN HIV-1 comparativ cu tratamentul cu placebo și nu s-a observat un impact negativ asupra numărului celulelor CD4+.

Studii efectuate la pacienți adulți netratați anterior, infectați cu virus cu tropism pentru CCR5

Un studiu randomizat, dublu-orb (MERIT), a cercetat maraviroc comparativ cu efavirenz, ambele în asocieră cu zidovudină/lamivudină (n=721, 1 :1). După 48 săptămâni de tratament, maraviroc nu a atins non-inferioritate comparativ cu efavirenz pentru criteriul final de evaluare ARN HIV-1 <50 copii/ml (65,3 comparativ cu 69,3, respectiv, interval de încredere mai mic -11,9%). Mai mulți pacienți tratați cu maraviroc au întrerupt tratamentul din cauza lipsei de eficacitate (43 comparativ cu 15), iar printre pacienții la care s-a constatat lipsa eficacității, proporția celor care au atins rezistența INRT (în principal la lamivudină) a fost mai mare în brațul de tratament asociat cu maraviroc. Câțiva pacienți au întrerupt tratamentul din cauza evenimentelor adverse (15 comparativ cu 49).

Studii efectuate la pacienți adulți co-infectați cu virusul hepatitei B și/sau C

Siguranța hepatică a maravirocului în asocieră cu alte antiretrovirale la subiecții infectați cu HIV-1 cu tropism pentru CCR5, cu valori ARN HIV-1 <50 copii/ml, co-infectați cu virusul hepatitei B și/sau C, a fost evaluată în cadrul unui studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat placebo. 70 de subiecți (clasa A Child-Pugh, n=64; clasa B Child-Pugh, n=6) au fost randomizați în grupul maraviroc și 67 de subiecți (clasa A Child-Pugh, n=59; clasa B Child-Pugh, n=8) au fost randomizați în grupul placebo.

Criteriul principal a evaluat incidența valorilor anormale de grad 3 și 4 ale ALT (5x > decât limita superioară a valorii normale (LSVN) dacă valoarea inițială ALT ≤ LSVN; sau 3,5x > decât valoarea inițială dacă valoarea inițială ALT > LSVN) la Săptămâna 48. Un subiect din fiecare braț de tratament

a întrunit criteriul principal final de evaluare până în Săptămâna 48 (la Săptămâna 8 pentru brațul placebo și la Săptămâna 36 pentru brațul maraviroc).

Studii la copii și adolescenți tratați anterior, infectați cu virus cu tropism pentru CCR5

Studiul A4001031 este un studiu deschis, multicentric efectuat la copii și adolescenți (cu vârsta de la 2 ani până la mai puțin de 18 ani), infectați cu HIV-1 cu tropism pentru CCR5, determinat prin testul Trofile cu sensibilitate crescută. Subiecții trebuiau să aibă ARN HIV-1 mai mare de 1000 copii/ml la momentul selectării.

Toți subiecții (n = 103) au fost tratați cu maraviroc de două ori pe zi și TOB. Stabilirea dozei de maraviroc a fost făcută pe baza greutății corporale și dozele au fost ajustate dacă subiecții erau tratați cu inhibitori și/sau inductori puternici ai izoenzimei CYP3A.

La copiii și adolescenții cu test pozitiv de tropism, a fost detectat virusul cu tropism CXCR4 sau dual/mixt în aproximativ 40% din probele de la momentul selectării (8/27 - 30% pentru cei cu vârsta de 2-6 ani, 31/81 - 38% pentru cei cu vârsta de 6-12 ani și 41/90 - 46% la cei cu vârsta de 12-18 ani), subliniind importanța testării tropismului și la copii și adolescenți.

Populația a fost alcătuită din 52% subiecții de sex feminin și 69% subiecți de culoare, cu o medie de vârstă de 10 ani (interval: 2-17 ani). La momentul inițial, valoarea medie plasmatică a ARN HIV-1 a fost de 4,3 log₁₀ copii/ml (interval 2,4-6,2 log₁₀ copii pe ml), numărul mediu al celulelor CD4+ a fost de 551 celule/mm³ (interval 1-1654 celule/mm³) și valoarea medie procentuală a CD4+ a fost de 21% (interval 0%-42%).

La 48 de săptămâni, folosind analiza în care subiecții cu date lipsă, care au schimbat sau care au întrerupt tratamentul au fost considerați eșecuri terapeutice, 48% dintre subiecții tratați cu maraviroc și TOB au atins o valoare a ARN HIV-1 plasmatic mai mică de 48 copii/ml și 65% dintre subiecți au atins o valoare a ARN HIV-1 plasmatic sub 400 copii pe ml. Creșterea medie a numărului de celule CD4 + (în procente) de la momentul inițial până la săptămâna 48 a fost de 247 celule/mm³ (5%).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția maraviroc este variabilă cu concentrații maxime multiple. La voluntarii sănătoși valoarea mediană a concentrațiilor plasmatice maxime a fost atinsă la 2 ore (interval de 0,5-4 ore) după administrarea unei doze orale unice de 1 comprimat de 300 mg. Farmacocinetica maraviroc după administrare orală nu este proporțională cu doza în cadrul intervalului de doze. Biodisponibilitatea absolută a unei doze de 100 mg este 23% și se prevede ca pentru o doză de 300 mg să fie 33%. Maraviroc este un substrat pentru transportorul de eflux glicoproteina-P.

Administrarea concomitentă la voluntarii adulți sănătoși a unui comprimat de 300 mg împreună cu un mic dejun bogat în grăsimi a redus valorile C_{max} și ASC pentru maraviroc cu 33%, iar administrarea concomitentă a 75 mg soluție orală împreună cu un mic dejun bogat în grăsimi a redus valorile ASC pentru maraviroc cu 73%. Studiile cu comprimate au demonstrat un efect scăzut al alimentelor în cazul dozelor mai mari.

Pe perioada desfășurării studiilor clinice la adulți (utilizând comprimate) sau la copii și adolescenți (utilizând atât comprimate, cât și soluție orală) nu au fost impuse restricțiile alimentare. Rezultatele nu au indicat nicio problemă semnificativă în ceea ce privește eficacitatea sau siguranța în legătură cu administrarea cu sau fără alimente. De aceea, maraviroc comprimate sau soluție orală poate fi administrat cu sau fără alimente în dozele recomandate la adulți, adolescenți sau copii cu vârsta de 2 ani și peste și cu greutatea corporală de cel puțin 10 kg (vezi pct. 4.2).

Distribuție

La om maraviroc se leagă de proteinele plasmatică (aproximativ 76%), și are o afinitate moderată pentru albumină și alfa-1 glicoproteină acidă. Volumul de distribuție al maraviroc este de aproximativ 194 l.

Metabolizare

Datele obținute din studiile clinice și din studiile *in vitro* folosind microzomi hepatici umani și sisteme enzimatică au demonstrat că maraviroc este metabolizat în principal de către citocromul P450 la metaboliti care sunt esențial inactivi împotriva virusului HIV-1. Studiile *in vitro* indică faptul că izoenzima CYP3A4 este principala enzimă responsabilă pentru metabolizarea maraviroc. De asemenea, studiile *in vitro* indică faptul că enzimele polimorfe CYP2C9, CYP2D6 și CYP2C19 nu au o contribuție semnificativă la metabolizarea maraviroc.

În urma administrării pe cale orală a unei doze unice de 300 mg, maraviroc a fost principalul component aflat în circulație (aproximativ 42% din radioactivitate). Cel mai important metabolit aflat în circulație la om este o amină secundară (aproximativ 22% radioactivitate) formată prin N-dealchilare. Acest metabolit polar nu are o activitate farmacologică activă. Alți metaboliti sunt produși prin mono-oxidare și reprezintă doar componente minore ale radioactivității plasmatică.

Eliminare

A fost efectuat un studiu privind excreția folosind o doză unică de 300 mg maraviroc marcat ¹⁴C. Aproximativ 20% din cantitatea marcată radioactiv a fost recuperată din urină și aproximativ 76% a fost recuperată din fecale pe o perioadă de 168 de ore. Maraviroc a fost principala componentă prezentă în urină (o medie de 8% din doza administrată) și fecale (o medie de 25% din doza administrată). Restul dozei administrate a fost eliminat sub formă de metaboliti. În urma administrării intravenoase (30 mg), timpul de înjumătățire plasmatică a maraviroc a fost de 13,2 ore, 22% din doză a fost eliminată sub formă nemodificată în urină iar valorile clearance-ului total și al clearance-ului renal au fost de 44,0 l/h respectiv 10,17 l/h.

Grupe speciale de pacienți:

Copii și adolescenți

Farmacocinetica intensivă a maraviroc a fost studiată la 50 de pacienți copii și adolescenți infectați cu virus HIV-1 cu tropism pentru CCR5, tratați anterior și cu vârste cuprinse între 2 și 18 ani (greutate corporală între 10,0 și 57,6 kg) în etapa de stabilire a dozei din cadrul studiului clinic A4001031. Dozele au fost administrate împreună cu alimente în zilele de evaluare intensivă a farmacocineticii și optimizate pentru a obține o concentrație medie în cadrul intervalului de doze (C_{med}) mai mare de 100 ng/ml; altfel, maraviroc a fost administrat cu sau fără alimente. Doza inițială de maraviroc a fost măsurată la copii și adolescenți în funcție de suprafața corporală (SC, exprimată în m²) pornind de la dozele administrate la adult, la care se utilizează o suprafață corporală (SC) de 1,73 m². În plus, stabilirea dozelor a depins și dacă subiecții erau tratați cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A (38/50), inductori puternici ai izoenzimei CYP3A (2/50) sau cu alte medicamente administrate concomitent care nu sunt inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A sau inductori puternici ai izoenzimei CYP3A (10/50) ca parte a TOB. Evaluări farmacocinetice sporadice s-au realizat la toți subiecții, incluzând în plus 47 de subiecți cărora li s-au administrat inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A care nu au participat la etapa de determinare a dozei. Impactul inhibitorilor și/sau inductorilor puternici ai izoenzimei CYP3A asupra parametrilor farmacocinetici ai maraviroc la copii și adolescenți a fost similar cu cel observat la adulți.

SC (m²) a fost modificată în greutate (kg) pentru a simplifica și a reduce erorile de stabilire a dozelor (vezi pct. 4.2). Utilizarea dozelor în funcție de greutatea corporală (kg) în tratamentul copiilor și adolescenților cu infecție cu HIV-1 tratați anterior determină expuneri la maraviroc similare cu cele observate la adulții tratați anterior și care sunt tratați cu dozele recomandate de medicamente

administrare concomitent. Nu au fost stabiliți parametrii farmacocinetici ai maraviroc la copiii și adolescenții cu vârsta sub 2 ani (vezi pct. 4.2).

Pacienți vârstnici

A fost efectuată analiza populațională (16-65 ani) din studiile de Fază 1/2° și Fază 3 și nu a fost remarcat un efect al vârstei (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Un studiu clinic a comparat parametrii farmacocinetici în urma administrării unei doze unice de 300 mg maraviroc la pacienți cu insuficiență renală severă ($Cl_{cr} < 30$ mL/minut, n=6) și nefropatii în stadiu terminal, față de subiecți sănătoși (n=6). Pentru maraviroc media geometrică pentru ASC_{inf} (VC%) a fost după cum urmează: 1348,4 ng•h/ml (61%) la pacienți sănătoși (funcție renală normală); 4367,7 ng•h/ml (52%) la pacienți cu insuficiență renală severă; 2677,4 ng•h/ml (40%) la pacienți cu nefropatii în stadiu terminal (administrare după dializă); 2805,5 ng•h/ml (45%) la pacienți cu nefropatii în stadiu terminal (administrare înainte de dializă). C_{max} (VC%) a fost 335,6 ng/ml (87%) la pacienți sănătoși (funcție renală normală); 801,2 ng/ml (56%) la pacienți cu insuficiență renală severă; 576,7 ng/ml (51%) la pacienți cu nefropatii în stadiu terminal (administrare după dializă) și 478,5 ng/ml (38%) la pacienți cu nefropatii în stadiu terminal (administrare înainte de dializă). La pacienții cu nefropatii în stadiu terminal, dializa a prezentat un efect minim asupra expunerii. Expunerile observate la pacienții cu insuficiență renală severă și nefropatii în stadiu terminal au fost în intervalul valorilor observate în studii cu doză unică de 300 mg de maraviroc la pacienți sănătoși cu funcție renală normală. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală cărora li se administrează maraviroc în absența unui inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A4 (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5).

În plus, studiul clinic a comparat parametrii farmacocinetici în urma administrării de doze multiple de maraviroc în asocieră cu saquinavir/ritonavir 1000/100 mg de două ori pe zi (un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A4) timp de 7 zile, la pacienți cu insuficiență renală ușoară ($Cl_{cr} > 50$ și ≤ 80 mL/minut, n=6) și cu insuficiență renală moderată ($Cl_{cr} \geq 30$ și ≤ 50 mL/minut, n=6) față de voluntari sănătoși (n=6). Subiecților li s-a administrat maraviroc 150 mg cu frecvențe de administrare diferite (voluntari sănătoși – la fiecare 12 ore; pacienți cu insuficiență renală ușoară – la fiecare 24 ore; pacienți cu insuficiență renală moderată – la fiecare 48 ore). Concentrația medie (C_{med}) pentru maraviroc pe parcursul a 24 de ore a fost de 445,1 ng/ml la pacienți cu funcție renală normală, 338,3 ng/ml la pacienți cu insuficiență renală ușoară și respectiv 223,7 ng/ml la pacienți cu insuficiență renală moderată. C_{med} pentru maraviroc în intervalul 24-48 ore a fost scăzută la pacienții cu insuficiență renală moderată (C_{med} : 32,8 ng/ml). Ca urmare, la pacienții cu insuficiență renală, frecvențele de administrare mai mari de 24 ore pot determina expuneri inadecvate în intervalul 24-48 ore.

Ajustarea dozei este necesară la pacienții cu insuficiență renală cărora li se administrează maraviroc împreună cu un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A4 (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5).

Insuficiență hepatică

Maraviroc este metabolizat și eliminat în principal la nivel hepatic. Un studiu clinic a comparat parametrii farmacocinetici în urma administrării unei doze unice de 300 mg maraviroc la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (Clasa A Child-Pugh, n=8) și moderată (Clasa B Child-Pugh, n=8) și la subiecți sănătoși (n=8). Rapoartele mediilor geometrice pentru C_{max} și ASC au fost cu 11% respectiv 25% mai mari la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară și cu 32% respectiv 46% mai mari la pacienți cu insuficiență hepatică moderată comparativ cu subiecți cu funcție hepatică normală. Efectele insuficienței hepatice moderate pot fi subestimate la acești pacienți datorită datelor limitate disponibile la pacienți cu capacitate metabolică redusă și clearance renal crescut. Astfel, rezultatele trebuie interpretate cu precauție. Nu a fost studiată farmacocinetica maraviroc la subiecți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Rasa

Nu a fost observată o diferență relevantă între subiecți caucazieni, asiatici și de culoare. Nu a fost evaluată farmacocinetica la alte rase.

Sexul

Nu au fost observate diferențe relevante ale datelor farmacocinetice.

Farmacogenomică

Farmacogenomica maraviroc este dependentă de activitatea și nivelul de expresie al CYP3A5, care pot fi modulate prin variație genetică. S-a evidențiat faptul că subiecții cu CYP3A5 funcțională (alela CYP3A5 *1) prezintă un nivel scăzut de expunere la maraviroc comparativ cu subiecții la care activitatea CYP3A5 este deficitară (de exemplu CYP3A5*3, CYP3A5*6 și CYP3A5*7). Frecvența alelelor CYP3A5 variază în funcție de apartenența etnică: majoritatea populației cauziene (~90%) metabolizează lent substraturile CYP3A5 (subiecți fără nicio copie funcțională a alelelor CYP3A5), în timp ce aproximativ 40% din populația afro-americană și africană subsahariană este reprezentată de metabolizatori rapizi (subiecți cu două copii funcționale ale alelelor CYP3A5).

În cadrul unui studiu de fază 1 efectuat la voluntari sănătoși, subiecții afro-americani cu genotip CYP3A5 care le conferea capacitatea de metabolizare rapidă a maravirocului (2 alele CYP3A5*1; n=12) au prezentat valori ale ASC cu 37% și cu 26% mai scăzute la administrarea maraviroc în doză de 300 mg de două ori pe zi comparativ cu subiecții afro-americani (n=11) și, respectiv, cei caucazieni (n=12) cu genotipul CYP3A5 responsabil de metabolizarea lentă a maravirocului (nicio alelă CYP3A5*1). Decalajul în nivelurile de expunere la maraviroc dintre metabolizatorii rapizi și metabolizatorii lenți cu genotip CYP3A5 s-a redus atunci când acesta a fost administrat în asociere cu un inhibitor CYP3A potent: subiecții cu genotip CYP3A5 și capacitate de metabolizare rapidă (n=12) au prezentat valori ale ASC pentru maraviroc cu 17% mai scăzute față de subiecții cu genotip CYP3A5 și capacitate de metabolizare lentă (n=11) atunci când li s-au administrat doze de 150 mg de maraviroc o dată pe zi în asociere cu darunavir/cobicistat (800/150 mg).

Toți subiecții din studiul de fază 1 au obținut valori ale C_{med} care s-au corelat ulterior cu niveluri aproape maxime de eficacitate virusologică la utilizarea maraviroc (75 ng/ml) în cadrul studiului de fază 3 la pacienți adulți netratați anterior (MERIT). Prin urmare, în pofida variațiilor prevalenței genotipului CYP3A5 în funcție de rasă, efectul genotipului CYP3A5 asupra expunerii la maraviroc nu este considerat semnificativ din punct de vedere clinic, nefiind necesară nicio ajustare a dozei în funcție de genotipul CYP3A5, de rasă sau apartenența etnică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Activitatea farmacologică principală (afinitatea pentru receptorul CCR5) a fost completă la maimuță (ocuparea receptorilor în proporție de 100%) și limitată la șoarece, șobolan, iepure și câine. În situația lipsei receptorului CCR5 la șoarece și om prin îndepărtare genetică, nu au fost observate consecințe adverse semnificative.

Studiile *in vitro* și *in vivo* au demonstrat potențialul maraviroc de a crește durata intervalului QTc la doze supratherapeutice, fără dovezi de apariție a aritmiei.

În cadrul studiilor de toxicitate a dozelor repetate la șobolan, ficatul a fost principala țintă a toxicității de organ (creșterea valorilor transaminazelor, hiperplazia ductului biliar și necroză).

Potențialul carcinogen al maraviroc a fost evaluat într-un studiu de 6 luni efectuat la șoarece transgenic și printr-un studiu de 24 luni efectuat la șobolan. La șoarece, nu a fost raportată o creștere semnificativă statistic a incidenței tumorilor la expuneri sistemice de 7 - 39 de ori mai mari decât expunerea sistemică la om după administrarea dozei zilnice de 300 mg de două ori pe zi (determinări ale ASC 0-24h pentru maraviroc liber). La șobolan, administrarea maraviroc a produs adenoame

tiroidiene, asociate cu modificări hepatice adaptative, la o expunere sistemică de 21 de ori mai mare decât expunerea așteptată la om. Aceste date sunt considerate ca având relevanță redusă pentru om. În plus, în studiul la șobolan, au fost raportate colangiocarcinom (2/60 masculi la doze de 900mg/kg) și colangiom (1/60 femele la doze de 500 mg/kg) la o expunere sistemică de cel puțin 15 ori mai mare decât expunerea sistemică la maraviroc liber așteptată la om.

Maraviroc nu a fost mutagen sau genotoxic în cadrul unei baterii de teste *in vitro* și *in vivo*, incluzând testul mutațiilor bacteriene, testul aberațiilor cromozomiale în limfocite umane și testul micronucleilor în măduva osoasă de șoarece.

Maraviroc nu a afectat împerecherea sau fertilitatea șobolanilor masculi sau femele, și nu a afectat calitatea spermatozoidelor șobolanilor cărora li s-au administrat doze până la 1000 mg/kg. Această doză corespunde cu un nivel al expunerii sistemice de 39 de ori mai mare decât ASC pentru maraviroc liber la o doză zilnică de 300 mg de două ori pe zi.

Studiile de dezvoltarea embriofetală s-au desfășurat la șobolan și iepure la valori ale dozei care determină o expunere sistemică de 39 de ori și respectiv 34 de ori mai mari decât ASC pentru maraviroc liber la o doză zilnică de 300 mg de două ori pe zi. La iepure, 7 feteși au avut anomalii externe la doze toxice pentru mamă și 1 fetus la doza medie de 75 mg/kg.

Studiile de dezvoltare pre și post-natală s-au desfășurat la șobolan la valori al dozelor care determină o expunere sistemică de 27 ori mai mare decât ASC pentru maraviroc liber la o doză zilnică de 300 mg de două ori pe zi. A fost observată o ușoară creștere a activității motorii la masculi înțărcați și adulți, la care s-au administrat doze mari, în timp ce nu au fost observate efecte la femele. Alți parametrii de dezvoltare a acestor pui, incluzând fertilitatea și performanța reproductivă, nu au fost afectați de administrarea maternă de maraviroc.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină
Hidrogenofosfat de calciu anhidru
Amidon glicolat de sodiu
Stearat de magneziu

Film

Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E171)
Macrogol (3350)
Talc
Lecitină din soia
Lac de aluminiu indigo carmin (E132)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

CELSENTRI 25 mg comprimate filmate

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), cu sistem de închidere din polietilenă securizat pentru copii și sigilat cu o folie de aluminiu/polietilenă, conținând 120 comprimate filmate.

CELSENTRI 75 mg comprimate filmate

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), cu sistem de închidere din polietilenă securizat pentru copii și sigilat cu o folie de aluminiu/polietilenă, conținând 120 comprimate filmate.

CELSENTRI 150 mg comprimate filmate

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), cu sistem de închidere din polietilenă securizat pentru copii și sigilat cu o folie de aluminiu/polietilenă, conținând 180 comprimate filmate.

Blistere din clorură de polivinil (PVC) acoperite cu folie de aluminiu/polietilenă tereftalat (PET) prevăzute cu sistem de închidere securizat pentru copii, în cutii a câte 30, 60, 90 comprimate filmate și ambalaje multiple conținând 180 (2 cutii a 90) comprimate filmate.

CELSENTRI 300 mg comprimate filmate

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), cu sistem de închidere din polietilenă securizat pentru copii și sigilat cu o folie de aluminiu/polietilenă, conținând 180 comprimate filmate.

Blistere din clorură de polivinil (PVC) acoperite cu folie de aluminiu/polietilenă tereftalat (PET) prevăzute cu sistem de închidere securizat pentru copii, în cutii a câte 30, 60, 90 comprimate filmate și ambalaje multiple conținând 180 (2 cutii a 90) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CELSENTRI 25 mg comprimate filmate
EU/1/07/418/011

CELSENTRI 75 mg comprimate filmate
EU/1/07/418/012

CELSENTRI 150 mg film-coated tablets
EU/1/07/418/001 (180 comprimate)
EU/1/07/418/002 (30 comprimate)
EU/1/07/418/003 (60 comprimate)
EU/1/07/418/004 (90 comprimate)
EU/1/07/418/005 (2 x 90 comprimate – ambalaj multiplu)

CELSENTRI 300 mg comprimate filmate
EU/1/07/418/006 (180 comprimate)
EU/1/07/418/007 (30 comprimate)
EU/1/07/418/008 (60 comprimate)
EU/1/07/418/009 (90 comprimate)
EU/1/07/418/010 (2 x 90 comprimate – ambalaj multiplu)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 septembrie 2007
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 iulie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CELSENTRI 20 mg/ml soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție orală conține maraviroc 20 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: fiecare ml de soluție orală conține benzoat de sodiu (E211) 1 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală

Soluție orală limpede, incoloră

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

CELSENTRI este indicat, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, în tratamentul adulților, adolescenților și copiilor cu vârsta de 2 ani și peste și greutate corporală de cel puțin 10 kg, infectați cu virusul HIV-1, cu tropism detectabil numai pentru CCR5 și care au urmat anterior tratament anti-retroviral (vezi pct. 4.2 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de un medic cu experiență în abordarea terapeutică a infecției cu HIV.

Doze

Înainte de a lua CELSENTRI trebuie utilizată o metodă de detecție adecvat validată și sensibilă pe o mostră sanguină proaspăt recoltată pentru a stabili dacă numai virusul HIV-1 cu tropism CCR5 este detectabil (nu este detectabil virusul cu tropism CXCR4 sau dual/mixt). În studiile clinice cu CELSENTRI, a fost utilizat doar testul Monogram Trofile (vezi pct. 4.4 și 5.1). Tropismul viral nu poate fi prevăzut cu siguranță pe baza tratamentului anterior și a evaluării mostrelor păstrate.

La momentul actual nu există date referitoare la reutilizarea CELSENTRI la pacienți care prezintă doar virus HIV-1 cu tropism pentru CCR5, dar prezintă antecedente de eșec al tratamentului cu CELSENTRI (sau alți antagoniști CCR5), cu virus cu tropism pentru CXCR4 sau dual/mixt. Nu există date referitoare la schimbarea tratamentului de la un medicament dintr-o clasă antiretrovirală diferită la CELSENTRI la pacienți cu încărcătură virală redusă. Trebuie luate în considerare opțiuni alternative de tratament.

Adulți

Doza recomandată de CELSENTRI este de 150 mg (cu inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A cu sau fără un inductor puternic al izoenzimei CYP3A), 300 mg (fără inhibitori sau inductori puternici ai izoenzimei CYP3A) sau 600 mg de două ori pe zi (cu inductor puternic al izoenzimei CYP3A fără un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A) în funcție de interacțiunea cu terapia antiretrovirală și cu alte medicamente administrate concomitent (vezi pct. 4.5).

Copii cu vârsta începând de la 2 ani și greutate corporală de cel puțin 10 kg

Doza recomandată de CELSENTRI trebuie să se bazeze pe greutatea corporală (kg) și nu trebuie să depășească doza recomandată la adult. CELSENTRI soluție orală (20 mg pe ml) trebuie prescris dacă un copil nu poate înghiți CELSENTRI comprimate.

Doza recomandată de CELSENTRI este diferită în funcție de interacțiunea cu terapia antiretrovirală și cu alte medicamente administrate concomitent. A se citi pct. 4.5 pentru doza corespunzătoare la adulți.

Multe medicamente au efecte profunde asupra expunerii la maraviroc ca urmare a interacțiunilor medicamentoase. Înainte de a decide doza de CELSENTRI în funcție de greutate, a se vedea Tabelul 2 de la pct. 4.5 pentru a determina cu atenție doza corespunzătoare pentru adult. Doza corespunzătoare pentru copii și adolescenți poate fi obținută din Tabelul 1 de mai jos. În cazul în care există încă incertitudini, contactați un farmacist pentru recomandări.

Tabelul 1: Regimul de doze recomandat la copiii cu vârsta de 2 ani și peste, cu greutate corporală de cel puțin 10 kg

| Doza la adult* | Medicație concomitentă | Doza de CELSENTRI la copii și adolescenți în funcție de greutatea corporală | | | |
|--------------------------|--|---|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| | | 10 până la mai puțin de 20 kg | 20 până la mai puțin de 30 kg | 30 până la mai puțin de 40 kg | cel puțin 40 kg |
| 150 mg de două ori pe zi | CELSENTRI împreună cu medicamente care sunt inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A (cu sau fără un inductor al izoenzimei CYP3A) | 50 mg de două ori pe zi | 75 mg de două ori pe zi | 100 mg de două ori pe zi | 150 mg de două ori pe zi |
| 300 mg de două ori pe zi | CELSENTRI împreună cu medicamente care nu sunt inhibitori sau inductori puternici ai izoenzimei CYP3A | Lipsesc datele pentru susținerea acestor doze | | 300 mg de două ori pe zi | 300 mg de două ori pe zi |
| 600 mg de două ori pe zi | CELSENTRI împreună cu medicamente care sunt inductori ai izoenzimei CYP3A (fără un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A) | Lipsesc datele pentru susținerea acestor doze și CELSENTRI nu este recomandat la copiii aflați sub tratament concomitent cu medicamente care interacționează și care la adulți necesită o doză zilnică de 600 mg de două ori pe zi. | | | |

* Pe baza interacțiunilor medicamentoase (vezi pct. 4.5)

Grupe speciale de pacienți

Vârsnici

Există experiență limitată în utilizarea la pacienți cu vârsta peste 65 de ani (vezi pct. 5.2), astfel încât CELSENTRI trebuie utilizat cu precauție la această grupă de vârstă.

Insuficiență renală

În cazul pacienților adulți cu un clearance al creatininei <80 mL/minut cărora li se administrează, de asemenea, un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A4, intervalul de doze pentru maraviroc trebuie ajustat la 150 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Exemple de medicamente/tratamente cu activitate puternic inhibitoare asupra CYP3A4:

- inhibitori de protează (cu excepția tipranavir/ritonavir) cu acțiune amplificată de ritonavir,
- cobicistat,
- itraconazol, voriconazol, claritromicină și telitromicină,
- telaprevir și boceprevir.

CELSENTRI trebuie utilizat cu precauție la pacienți adulți cu insuficiență renală severă ($Cl_{cr} < 30$ mL/minut) cărora li se administrează inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4 (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Nu sunt disponibile date pentru a recomanda o doză specifică la copii și adolescenți cu insuficiență renală. Prin urmare, CELSENTRI trebuie utilizat cu precauție la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică

Există experiență limitată la pacienți adulți cu insuficiență hepatică și nu sunt disponibile date pentru a recomanda o doză specifică la copii și adolescenți. Prin urmare, CELSENTRI trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți (copii cu vârsta mai mică de 2 ani sau cu greutate corporală mai mică de 10 kg)
Siguranța și eficacitatea CELSENTRI la copii cu vârsta mai mică de 2 ani sau cu greutate corporală mai mică de 10 kg nu au fost stabilite (vezi pct. 5.2). Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală

CELSENTRI poate fi luat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea administrării maraviroc la pacienții cu boli hepatice subiacente semnificative nu au fost specific studiate.

Au fost raportate cazuri de hepatotoxicitate și insuficiență hepatică, cu caracteristici alergice, asociate cu maraviroc. În plus, a fost observată o creștere a reacțiilor adverse hepatice cu maraviroc în timpul studiilor la pacienți cu infecție HIV care au primit tratament antiretroviral anterior, deși nu a fost observată o creștere globală a anomaliilor rezultatelor testelor funcționale hepatice de Grad 3/4 (AIDS Clinical Trial Group ACTG) (vezi pct. 4.8). Tulburările hepatobiliare raportate la pacienți netratați anterior au fost mai puțin frecvente și echilibrate între grupurile de tratament (vezi pct. 4.8). Pacienții cu boli hepatice pre-existente, incluzând hepatită cronică activă, pot avea pe durata terapiei antiretrovirale combinate o frecvență crescută a anomaliilor funcției hepatice și este necesar să fie monitorizați în conformitate cu practica clinică standard locală.

Înteruperea tratamentului cu maraviroc trebuie serios luată în considerare la orice pacient cu semne sau simptome de hepatită acută, în special dacă este suspectată hipersensibilitate la medicament sau creștere a valorilor transaminazelor hepatice asociate cu erupții cutanate sau alte simptome sistemice

de potențială hipersensibilitate (de exemplu erupții cutanate pruriginoase, eozinofilie sau valori crescute ale IgE).

Datele disponibile la pacienți cu infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și/sau C sunt limitate (vezi pct. 5.1). Tratatamentul acestor pacienți se va face cu precauție. În cazul administrării concomitente a tratamentului antiviral pentru hepatită B și/sau C, a se citi și informațiile de prescriere relevante pentru aceste medicamente.

Există date limitate la pacienți cu funcție hepatică redusă. De aceea, se recomandă utilizarea maraviroc cu precauție la acest grup de pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Reacții cutanate și de hipersensibilitate severe

La pacienții tratați cu maraviroc au fost raportate reacții de hipersensibilitate, incluzând evenimente severe și cu potențial de a pune viața în pericol, în cele mai multe cazuri atunci când maraviroc a fost administrat concomitent cu alte medicamente care pot provoca aceste reacții adverse. Aceste reacții adverse includ erupții cutanate, febră și, uneori, disfuncție de organ și insuficiență hepatică. Dacă apar semne și simptome ale reacțiilor cutanate sau de hipersensibilitate severe, se va întrerupe imediat administrarea de maraviroc și altor medicamente care pot fi implicate. Starea clinică și analizele chimice sanguine relevante trebuie monitorizate și trebuie inițiat un tratament simptomatic.

Siguranța cardiovasculară

Datele referitoare la utilizarea maraviroc la pacienți cu afectare cardiovasculară severă sunt limitate astfel încât maraviroc trebuie utilizat cu precauție la această grupă de pacienți. În studiile pivot la pacienți tratați anterior, evenimentele de boală cardiacă coronariană au fost mai frecvente la pacienții tratați cu maraviroc decât la cei care au primit placebo (11 în timpul 609 PY față de 0 în timpul 111 PY al studiului de urmărire). La pacienți netratați anterior, astfel de evenimente au apărut la o rată scăzută asemănătoare pentru maraviroc și medicamentul de control (efavirenz).

Hipotensiune arterială posturală

Când maraviroc a fost administrat în studii clinice la voluntari sănătoși cărora le-au fost administrate doze mai mari decât doza zilnică recomandată, a fost observată o frecvență mai mare de cazuri simptomatice de hipotensiune arterială posturală comparativ cu grupul format din voluntari sănătoși cărora le-a fost administrat placebo. Administrarea maraviroc la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente care scad tensiunea arterială trebuie efectuată cu prudență. De asemenea, maraviroc trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă și cu factori de risc favorizanți sau cu istoric de hipotensiune arterială posturală. Pacienții cu co-morbiditate cardiovasculară pot avea un risc crescut de reacții adverse cardiovasculare, declanșate de hipotensiunea arterială posturală.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă care sunt tratați cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A sau inhibitori de protează (IP) cu acțiune amplificată și maraviroc, poate apărea un risc crescut de hipotensiune arterială posturală. Acest risc este datorat unor potențiale creșteri ale concentrațiilor maxime de maraviroc atunci când la acești pacienți maraviroc este administrat concomitent cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A sau IP cu acțiune amplificată.

Sindromul de reactivare imună

S-a observat că în cazul pacienților infectați cu virusul HIV și care prezintă deficiență imună severă la inițierea tratamentului antiretroviral combinat (TARC), este posibilă apariția unei reacții inflamatorii la germeni patogeni asimptomatici sau oportuniști reziduali care poate determina tulburări clinice grave sau agravarea simptomelor. Tipic, aceste reacții au fost observate în primele săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple relevante sunt retinita determinată de virusul citomegalic, infecțiile

generalizate și/sau localizate cu micobacterii și pneumonia determinată de *Pneumocystis jiroveci* (cunoscut inițial sub denumirea de *Pneumocystis carinii*). Trebuie evaluat orice simptom de inflamație și trebuie inițiat tratamentul corespunzător atunci când este necesar. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) în stabilirea reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului.

Tropism

Maraviroc trebuie administrat doar când este detectabil numai virusul HIV-1 cu tropism pentru CCR5 (de exemplu nu este detectabil virusul cu tropism pentru CXCR4 sau dual/mixt) printr-o metodă adecvat validată și sensibilă de detecție (vezi pct. 4.1, 4.2 și 5.1). În studiile clinice efectuate cu maraviroc, a fost utilizat doar testul Monogram Trofile. Tropismul viral nu poate fi prevăzut cu siguranță pe baza tratamentului anterior și a analizei mostrelor păstrate.

În timp, apar modificări ale tropismului viral la pacienții infectați cu virusul HIV-1. Astfel, este necesară începerea tratamentului imediat după efectuarea testului de tropism.

A fost demonstrat că rezistența de fond la alte clase de medicamente antiretrovirale este similară la populația virală minoră cu tropism pentru CXCR4 nedetectat anterior, cu cea din populația virală cu tropism pentru CCR5.

Maraviroc nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cărora nu li s-a administrat anterior tratament, pe baza rezultatelor unui studiu clinic efectuat la această populație (vezi pct. 5.1).

Ajustarea dozei zilnice

În cazul administrării asociate a maraviroc cu un inhibitor și/sau un inductor puternic al izoenzimei CYP3A4, medicul trebuie să se asigure că doza zilnică de maraviroc este ajustată corespunzător, deoarece pot fi afectate atât concentrația cât și efectul terapeutic ale maravirocului (vezi pct. 4.2 și 4.5). A se citi și Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru medicamentele utilizate în asociere.

Osteonecroză

Deși se consideră că etiologia este multifactorială (incluzând utilizarea corticosteroizilor, consumul de alcool etilic, imunodepresie severă, indicele crescut al masei corporale), cazurile de osteonecroză au fost observate în special la pacienți cu boală HIV avansată și/sau expunere pe termen lung la terapia asociată antirevirală (TARC). Pacienții trebuie avertizați să solicite sfatul medicului dacă prezintă artralgiile, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Potențiale efecte asupra imunității

Antagoniștii CCR5 pot afecta răspunsul imun la anumite infecții. Aceasta trebuie luată în considerare în cazul tratamentului infecțiilor de exemplu tuberculoza activă și infecțiile fungice invazive. Incidența infecțiilor în contextul SIDA a fost similară între grupurile cu maraviroc și placebo în studiile pivot.

Excipienți

CESENTRI conține benzoat de sodiu (E211) 1 mg în fiecare ml.

CESENTRI conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) în fiecare ml, adică practic “nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Maraviroc este metabolizat de izoenzimele CYP3A4 și CYP3A5 ale citocromului P450. Administrarea maraviroc în asociere cu alte medicamente care induc activitatea izoenzimei CYP3A4 poate reduce concentrația plasmatică de maraviroc și efectul terapeutic al acestuia. Administrarea maraviroc în asociere cu medicamente care inhibă activitatea izoenzimei CYP3A4 poate determina creșterea concentrației plasmatică de maraviroc. Este recomandată ajustarea dozei zilnice de maraviroc când acesta este administrat în asociere cu inhibitori și/sau inductori puternici ai izoenzimei CYP3A4. Detalii suplimentare legate de administrarea în asociere cu alte medicamente sunt prezentate mai jos (vezi Tabelul 2).

Maraviroc este un substrat pentru transportorii glicoproteina P și OATP1B1, însă nu se cunoaște efectul acestor transportori asupra expunerii la maraviroc.

Pe baza datelor provenite din studiile clinice și *in vitro*, probabilitatea ca maraviroc să afecteze farmacocinetica medicamentelor administrate în asociere este redusă. Studiile *in vitro* au arătat că la concentrații relevante clinic maraviroc nu inhibă activitatea OATP1B1, MRP2 sau a niciuneia dintre izoenzimele importante ale citocromului P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4). Maraviroc nu a avut un efect relevant clinic asupra farmacocineticii midazolam, contraceptivelor orale etinilestradiol și levonorgestrel, sau a raportului urinar 6β-hidrocortizol/cortizol, sugerând că *in vivo* nu este inhibată și nici nu este indusă izoenzima CYP3A4. În cazul unei expuneri sistemice mai mari la maraviroc, nu poate fi exclusă inhibarea izoenzimei CYP2D6.

Aproximativ 23% din clearance-ul total al maraviroc se efectuează pe cale renală în cazul administrării maraviroc fără inhibitori ai izoenzimei CYP3A4. Studiile *in vitro* au arătat că, la concentrații relevante clinic, maraviroc nu inhibă activitatea niciunui dintre transportorii majori de captare renală (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 și OCTN2). În plus, administrarea concomitentă a maraviroc cu tenofovir (substrat renal) sau cotrimoxazol (conține trimetoprim, un inhibitor al transportorului cationic renal) nu a avut efect asupra farmacocineticii maravirocului. De asemenea, administrarea concomitentă a maraviroc cu lamivudină/zidovudină nu a demonstrat un efect al maraviroc asupra farmacocineticii lamivudinei (eliminată în principal renal) sau zidovudinei (clearance renal și fără metabolizare la nivel P450). *In vitro*, maraviroc inhibă glicoproteina P, (CI₅₀ este 183 μM). Cu toate acestea, *in vivo*, maraviroc nu influențează semnificativ farmacocinetica digoxinei. Nu este exclus faptul ca maraviroc să crească expunerea la substratul glicoproteic-P dabigatran etexilat.

Tabelul 2: Interacțiuni cu alte medicamente și recomandări privind doza la adulți^a

| Medicamentul conform clasei terapeutice (doza de CELSENTRI utilizată în studiu) | Efectul asupra concentrațiilor plasmatică de substanță activă Modificarea mediei geometrice, dacă nu este stabilit altfel | Recomandări referitoare la administrarea în asociere la adulți |
|---|--|---|
| MEDICAMENTE ANTIINFECTIOASE | | |
| Medicamente antiretrovirale | | |
| Potențiatori farmacocinetici | | |
| Cobicistat | Interacțiunea nu a fost studiată Cobicistat este un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A. | Doza de CELSENTRI trebuie scăzută la 150 mg de două ori pe zi atunci când se administrează concomitent cu un tratament care conține cobicistat. |
| Inhibitori nucleotidici/ Inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei (INRT) | | |

| | | |
|---|---|--|
| Lamivudină 150 mg de două ori pe zi (maraviroc 300 mg de două ori pe zi) | Lamivudină ASC ₁₂ : ↔ 1,13 Lamivudină C _{max} : ↔ 1,16 Concentrațiile de maraviroc nu au fost măsurate, nu este așteptat un efect. | Nu au fost observate/nu se așteaptă interacțiuni semnificative. CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi și INRT pot fi administrați în asociere fără necesitatea ajustării dozei. |
| Tenofovir 300 mg o dată pe zi (maraviroc 300 mg de două ori pe zi) | Maraviroc ASC ₁₂ : ↔ 1,03 Maraviroc C _{max} : ↔ 1,03 Concentrațiile de tenofovir nu au fost măsurate, nu este așteptat un efect. | |
| Zidovudină 300 mg de două ori pe zi (maraviroc 300 mg de două ori pe zi) | Zidovudină ASC ₁₂ : ↔ 0,98 Zidovudină C _{max} : ↔ 0,92 Concentrațiile de maraviroc nu au fost măsurate, nu este așteptat un efect | |
| <i>Inhibitori de Integrază</i> | | |
| Elvitegravir/ritonavir 150/100 mg o dată pe zi (maraviroc 150 mg de două ori pe zi) | Maraviroc ASC 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 ASC 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 singur ca și substanță activă este indicat doar în combinație cu anumiți inhibitori de protează cu acțiune amplificată de ritonavir. Elvitegravirul ca atare nu se așteaptă să influențeze expunerea sistemică a maraviroc-ului într-o măsură relevantă clinic. Efectul observat este atribuit ritonavirului. Așadar, doza de CELSENTRI trebuie modificată în linie cu recomandarea pentru administrarea concomitentă de combinație IP/ritonavir (vezi "Inhibitori de protează"). |
| Raltegravir 400 mg de două ori pe zi (maraviroc 300 mg de două ori pe zi) | Maraviroc ASC ₁₂ : ↓ 0,86 Maraviroc C _{max} : ↓ 0,79 Raltegravir ASC ₁₂ : ↓ 0,63 Raltegravir C _{max} : ↓ 0,67 Raltegravir C ₁₂ : ↓ 0,72 | Nu au fost observate interacțiuni semnificative. CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi și raltegravir pot fi administrate în asociere fără necesitatea ajustării dozei. |
| <i>Inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei (INNRT)</i> | | |
| Efavirenz 600 mg o dată pe zi (maraviroc 100 mg de două ori pe zi) | Maraviroc ASC ₁₂ : ↓ 0,55 Maraviroc C _{max} : ↓ 0,49 Concentrațiile de efavirenz nu au fost măsurate, nu este așteptat un efect | Doza de CELSENTRI trebuie crescută la 600 mg de două ori pe zi în cazul asocierii cu efavirenz în absența unui inhibitor |

| | | |
|---|--|---|
| | | puternic al CYP3A4. Pentru administrarea în asociere cu efavirenz și un IP, vezi recomandările separate mai jos. |
| Etravirină 200 mg de două ori pe zi (maraviroc 300 mg de două ori pe zi) | Maraviroc ASC ₁₂ : ↓ 0,47 Maraviroc C _{max} : ↓ 0,40 Etravirină ASC ₁₂ : ↔ 1,06 Etravirină C _{max} : ↔ 1,05 Etravirină C ₁₂ : ↔ 1,08 | Etravirina este aprobată numai pentru utilizare cu inhibitori de protează potențați. Pentru asocierea cu etravirină și IP, vezi mai jos. |
| Nevirapină 200 mg de două ori pe zi (maraviroc 300 mg Doză Unică) | Maraviroc ASC ₁₂ : ↔ comparativ cu valorile de referință din grupul de control în antecedente Maraviroc C _{max} : ↑ comparativ cu valorile de referință din antecedente Concentrațiile de nevirapină nu au fost măsurate, nu este așteptat un efect. | Comparația cu valorile expunerii în grupul de control în antecedente sugerează că CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi și nevirapină pot fi administrate în asociere fără necesitatea ajustării dozei. |
| <i>Inhibitori de protează (IP)</i> | | |
| Atazanavir 400 mg o dată pe zi (maraviroc 300 mg de două ori pe zi) | Maraviroc ASC ₁₂ ↑ 3,57 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,09 Concentrațiile de atazanavir nu au fost măsurate, nu este așteptat un efect. | Doza de CELSENTRI trebuie scăzută la 150 mg de două ori pe zi în cazul administrării în asociere cu un IP; excepție asocierea cu tipranavir/ritonavir unde doza de CELSENTRI trebuie să fie 300 mg de două ori pe zi. |
| Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg o dată pe zi (maraviroc 300 mg de două ori pe zi) | Maraviroc ASC ₁₂ ↑ 4,88 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,67 Concentrațiile de atazanavir/ritonavir nu au fost măsurate, nu este așteptat un efect. | |
| Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg de două ori pe zi (maraviroc 300 mg de două ori pe zi) | Maraviroc ASC ₁₂ ↑ 3,95 Maraviroc C _{max} : ↑ 1,97 Concentrațiile de lopinavir/ritonavir nu au fost măsurate, nu este așteptat un efect. | |
| Saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg de două ori pe zi (maraviroc 100 mg de două ori pe zi) | Maraviroc ASC ₁₂ ↑ 9,77 Maraviroc C _{max} : ↑ 4,78 Concentrațiile de saquinavir/ritonavir nu au fost măsurate, nu este așteptat un efect. | |
| Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg de două ori pe zi (maraviroc 150 mg de două ori pe zi) | Maraviroc ASC ₁₂ ↑ 4,05 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,29 Concentrațiile de darunavir/ritonavir au corespuns cu datele anterioare. | |
| Nelfinavir | În cazul administrării în asociere cu nelfinavir sunt disponibile date limitate. Nelfinavir este un inhibitor puternic al CYP3A4 și se așteaptă să crească concentrațiile de maraviroc. | |
| Indinavir | În cazul administrării în asociere cu indinavir sunt disponibile date limitate. Indinavir este un inhibitor puternic al CYP3A4 Analiza farmacocinetică populațională din | |

| | | |
|--|---|--|
| | studiile de fază 3 sugerează că reducerea dozelor de maraviroc în cazul administrării în asociere cu indinavir, determină o expunere sistemică corectă la maraviroc. | |
| Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg de două ori pe zi (maraviroc 150 mg de două ori pe zi) | Maraviroc ASC ₁₂ ↔ 1,02 Maraviroc C _{max} : ↔ 0,86 Concentrațiile plasmaticice de tipranavir/ritonavir au corespuns cu datele anterioare. | |
| Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg de două ori pe zi (maraviroc 300 mg de două ori pe zi) | Maraviroc ASC ₁₂ : ↑ 2,49 Maraviroc C _{max} : ↑ 1,52 Maraviroc C ₁₂ : ↑ 4,74 Amprenavir ASC ₁₂ : ↓ 0,65 Amprenavir C _{max} : ↓ 0,66 Amprenavir C ₁₂ : ↓ 0,64 Ritonavir ASC ₁₂ : ↓ 0,66 Ritonavir C _{max} : ↓ 0,61 Ritonavir C ₁₂ : ↔ 0,86 | Nu este recomandată administrarea concomitentă. A fost observată o reducere semnificativă a C _{min} pentru amprenavir, care poate duce la eșec virusologic la pacienți. |
| INNRT + IP | | |
| Efavirenz 600 mg o dată pe zi + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg de două ori pe zi (maraviroc 300 mg de două ori pe zi) | Maraviroc ASC ₁₂ : ↑ 2,53 Maraviroc C _{max} : ↑ 1,25 Concentrațiile de lopinavir/ritonavir nu au fost măsurate, nu este așteptat un efect. | Doza de CELSENTRI va fi scăzută la 150 mg de două ori pe zi în cazul administrării în asociere cu efavirenz și un IP (cu excepția tipranavir/ritonavir când doza trebuie să fie 600 mg de două ori pe zi). Administrarea concomitentă a CELSENTRI cu fosamprenavir/ritonavir nu este recomandată. |
| Efavirenz 600 mg o dată pe zi + saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg de două ori pe zi (maraviroc 100 mg de două ori pe zi) | Maraviroc ASC ₁₂ : ↑ 5,00 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,26 Concentrațiile de efavirenz, saquinavir/ritonavir nu au fost măsurate, nu este așteptat un efect. | |
| Efavirenz și atazanavir/ritonavir sau darunavir/ritonavir | Nu au fost studiate. Pe baza dimensiunii inhibării de către atazanavir/ritonavir sau darunavir/ritonavir în absența efavirenz, se așteaptă o creștere a expunerii. | |
| Etravirină și darunavir/ritonavir (maraviroc 150 mg de două ori pe zi) | Maraviroc ASC ₁₂ : ↑ 3,10 Maraviroc C _{max} : ↑ 1,77 Etravirină ASC ₁₂ : ↔ 1,00 Etravirină C _{max} : ↔ 1,08 Etravirină C ₁₂ : ↓ 0,81 Darunavir ASC ₁₂ : ↓ 0,86 Darunavir C _{max} : ↔ 0,96 Darunavir C ₁₂ : ↓ 0,77 Ritonavir ASC ₁₂ : ↔ 0,93 Ritonavir C _{max} : ↔ 1,02 Ritonavir C ₁₂ : ↓ 0,74 | Doza de CELSENTRI trebuie scăzută la 150 mg de două ori pe zi când este administrată în asociere cu etravirină, și un IP. Administrarea concomitentă a CELSENTRI cu fosamprenavir/ritonavir nu este recomandată. |

| | | |
|---|---|---|
| Etravirina și lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir sau atazanavir/ritonavir | Nu a fost studiat. Pe baza gradului de inhibare a CYP 3A4 de către lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir sau atazanavir/ritonavir în absența etravirinei, este așteptată o creștere a expunerii | |
| ANTIBIOTICE | | |
| Sulfametoxazol/ Trimetoprim 800 mg/160 mg de două ori pe zi (maraviroc 300 mg de două ori pe zi) | Maraviroc ASC ₁₂ : ↔ 1,11 Maraviroc C _{max} : ↔ 1,19 Concentrațiile de sulfametoxazol/ trimetoprim nu au fost măsurate, nu este așteptat un efect. | CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi și sulfametoxazol/trimetoprim pot fi administrate concomitent fără necesitatea ajustării dozei. |
| Rifampicină 600 mg o dată pe zi (maraviroc 100 mg de două ori pe zi) | Maraviroc ASC: ↓ 0,37 Maraviroc C _{max} : ↓ 0,34 Concentrațiile de rifampicină nu au fost măsurate, nu este așteptat un efect. | Doza de CELSENTRI trebuie crescută la 600 mg de două ori pe zi în cazul administrării concomitente cu rifampicină în absența unui inhibitor puternic al CYP3A4. Această ajustare a dozei nu a fost studiată la pacienții cu HIV. Vezi și pct. 4.4. |
| Rifampicină + efavirenz | Asocierea cu doi inductori nu a fost studiată. Poate exista un risc de concentrații subterapeutice cu riscul pierderii răspunsului virusologic și dezvoltarea rezistenței. | Utilizarea concomitentă a CELSENTRI și rifampicină + efavirenz nu este recomandată. |
| Rifabutină + PI | Nu au fost studiate. Se consideră că rifabutina este un inductor mai slab decât rifampicina. În cazul asocierii rifabutinei cu inhibitori de protează care sunt inhibitori puternici ai CYP3A4 este așteptat un efect inhibitor net asupra maraviroc. | Doza de CELSENTRI trebuie scăzută la 150 mg de două ori pe zi în cazul administrării concomitente cu rifabutină și un IP (cu excepția tipranavir/ritonavir când doza trebuie să fie 300 mg de două ori pe zi). Vezi de asemenea pct. 4.4. Administrarea concomitentă a CELSENTRI cu fosamprenavir/ritonavir nu este recomandată. |
| Claritromicină, Telitromicină | Nu au fost studiate dar ambele sunt inhibitori puternici ai CYP3A4 și se așteaptă creșterea concentrațiilor de maraviroc. | Doza de CELSENTRI trebuie scăzută la 150 mg de două ori pe zi în cazul administrării concomitente cu claritromicină sau telitromicină. |
| ANTICONVULSIVANTE | | |
| Carbamazepină, Fenobarbital, Fenitoină | Nu au fost studiate, dar acestea sunt inductori puternici ai izoenzimei CYP3A4 și se așteaptă să scadă concentrațiile de maraviroc. | Doza de CELSENTRI trebuie crescută la 600 mg de două ori pe zi atunci când se administrează în asociere cu carbamazepină, fenobarbital |

| | | |
|---|---|---|
| | | sau fenitoină, în absența unui inhibitor puternic al CYP3A4. |
| ANTIFUNGICE | | |
| Ketoconazol 400 mg o dată pe zi (maraviroc 100 mg de două ori pe zi) | Maraviroc ASC _{tau} : ↑ 5,00 Maraviroc C _{max} : ↑ 3,38 Concentrațiile de ketoconazol nu au fost măsurate, nu este așteptat un efect. | Doza de CELSENTRI trebuie scăzută la 150 mg de două ori pe zi în cazul administrării concomitente cu ketoconazol. |
| Itraconazol | Nu a fost studiat. Itraconazol este un inhibitor puternic al CYP3A4 și se așteaptă creșterea expunerii la maraviroc. | Doza de CELSENTRI trebuie scăzută la 150 mg de două ori pe zi în cazul administrării concomitente cu itraconazol. |
| Fluconazol | Fluconazol este considerat un inhibitor moderat al CYP3A4. Studiile farmacocinetice populaționale sugerează că nu este necesară ajustarea dozei de maraviroc. | CELSENTRI 300 mg trebuie administrat cu precauție în cazul administrării concomitente cu fluconazol. |
| ANTIVIRALE | | |
| Anti-VHB | | |
| Interferon pegilat | Interferonul pegilat nu a fost studiat, nu sunt așteptate interacțiuni | CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi și interferon pegilat pot fi administrate concomitent fără necesitatea ajustării dozei |
| Anti-VHC | | |
| Ribavirină | Ribavirina nu a fost studiată, nu sunt așteptate interacțiuni. | CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi și ribavirina pot fi administrate concomitent fără necesitatea ajustării dozei |
| MEDICAMENTE CU POTENȚIAL DE ABUZ | | |
| Metadona | Nu a fost studiată, nu se așteaptă interacțiuni. | CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi și metadona pot fi administrate concomitent fără necesitatea ajustării dozei. |
| Buprenorfina | Nu a fost studiată, nu se așteaptă interacțiuni. | CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi și buprenorfina pot fi administrate concomitent fără necesitatea ajustării dozei. |
| MEDICAMENTE CARE REDUC LIPIDELE SANGUINE | | |
| Statine | Nu au fost studiate, nu se așteaptă interacțiuni. | CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi și statinele pot fi administrate concomitent fără necesitatea ajustării dozei. |
| ANTIARITMICE | | |
| Digoxină 0,25 mg | Digoxină. ASC _t : ↔ 1,00 Digoxină. C _{max} : ↔ 1,04 | CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi și digoxina pot |

| | | |
|--|--|--|
| Doză unică (maraviroc 300 mg de două ori pe zi) | Concentrațiile plasmatice de maraviroc nu au fost măsurate, nu este așteptat un efect. | fi administrate concomitent, fără necesitatea ajustării dozei. Efectul maraviroc asupra digoxinei la doza de 600 mg administrată de două ori pe zi nu a fost studiat. |
| CONTRACEPTIVE ORALE | | |
| Etinilestradiol 30 µg o dată pe zi (maraviroc 100 mg de două ori pe zi) | Etinilestradiol. ASC _t : ↔ 1,00 Etinilestradiol. C _{max} : ↔ 0,99 Concentrațiile de maraviroc nu au fost măsurate, nu este așteptat un efect. | CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi și etinilestradiol pot fi administrate concomitent fără necesitatea ajustării dozei. |
| Levonorgestrel 150 µg o dată pe zi (maraviroc 100 mg de două ori pe zi) | Levonorgestrel. ASC ₁₂ : ↔ 0,98 Levonorgestrel. C _{max} : ↔ 1,01 Concentrațiile de maraviroc nu au fost măsurate, nu este așteptat un efect. | CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi și levonorgestrel pot fi administrate concomitent fără necesitatea ajustării dozei |
| SEDATIVE | | |
| Benzodiazepine | | |
| Midazolam 7,5 mg doză unică (maraviroc 300 mg de două ori pe zi) | Midazolam. ASC: ↔ 1,18 Midazolam. C _{max} : ↔ 1,21 Concentrațiile de maraviroc nu au fost măsurate, nu este așteptat un efect. | CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi și midazolam pot fi administrate concomitent fără necesitatea ajustării dozei. |
| MEDICAMENTE PE BAZĂ DE PLANTE | | |
| Sunătoare (<i>Hypericum Perforatum</i>) | Administrarea concomitentă de sunătoare și maraviroc se așteaptă să scadă substanțial concentrațiile de maraviroc, putând determina concentrații subterapeutice de maraviroc și poate duce la pierderea răspunsului virusologic și posibilă rezistență la maraviroc. | Utilizarea concomitentă a maraviroc cu sunătoare sau cu preparate conținând sunătoare nu este recomandată. |

^a Consultați Tabelul 1 pentru recomandările privind doza de maraviroc la copii și adolescenți atunci când se administrează în asociere cu terapie antiretrovirală și alte medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea maraviroc la femeile gravide sunt limitate. Nu se cunoaște efectul maraviroc asupra sarcinii la om. Studiile la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere la expuneri sistemice mari. Activitatea farmacologică principală (afinitate apentru receptorul CCR5) a fost limitată la speciile studiate (vezi pct. 5.3). Maraviroc trebuie utilizat în sarcină numai dacă beneficiile așteptate justifică potențialele riscuri la care poate fi expus fătul.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă maraviroc se excretă în laptele uman. Datele toxicologice la animale au evidențiat excreția maraviroc în principal în lapte. Activitatea farmacologică principală (afinitatea pentru

receptorul CCR5) a fost limitată la speciile studiate (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii, pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele maraviroc asupra fertilității la om. La șobolani, nu s-au observat efecte adverse asupra fertilității masculilor sau femelelor (vezi punctul 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Maraviroc poate avea o influență redusă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați că s-a raportat apariția amețelilor în timpul tratamentului cu maraviroc. Starea clinică a pacientului și profilul reacțiilor adverse la maraviroc trebuie să fie avute în vedere atunci când se analizează capacitatea pacientului de a conduce vehicule, de a merge cu bicicleta sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Adulți

Evaluarea reacțiilor adverse legate de tratamentul cu maraviroc se bazează pe datele globale obținute din două studii clinice de Fază 2b/3 la pacienți adulți tratați anterior (MOTIVATE-1 și MOTIVATE-2) și un studiu la pacienți adulți netratați anterior (MERIT) infectați cu virusul HIV-1 cu tropism pentru CCR5 (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Cel mai frecvent raportate reacții adverse pe perioada studiilor clinice de Fază 2b/3 au fost greața, diareea, oboseala și cefaleea. Aceste reacții adverse au fost frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și a frecvenței de apariție. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele apariției sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Reacțiile adverse și valorile anormale ale rezultatelor testelor de laborator prezentate mai jos nu sunt ajustate în funcție de expunere.

Tabelul 3: Reacții adverse observate în studiile clinice sau după punerea pe piață

| Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe | Reacția adversă | Frecvența |
|---|--|-------------------------------|
| Infecții și infestări | Pneumonie, candidoză esofagiană | mai puțin frecvente |
| Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi) | Cancer al ductului biliar, limfom difuz cu celule mari B, boala Hodgkin, metastaze osoase, metastaze hepatice, metastaze peritoneale, cancer nazofaringian, carcinom esofagian | rare |
| Tulburări hematologice și limfatică | Anemie | frecvente |
| | Pancitopenie, granulocitopenie | rare |
| Tulburări metabolice și de nutriție | Anorexie | frecvente |
| Tulburări psihice | Depresie, insomnie | frecvente |
| Tulburări ale sistemului nervos | Convulsii și tulburări convulsive | mai puțin frecvente |
| Tulburări cardiace | Angină pectorală | rare |
| Tulburări vasculare | Hipotensiune arterială posturală (vezi pct. 4.4) | mai puțin frecvente |
| Tulburări gastro-intestinale | Durere abdominală, flatulență, greață | frecvente |
| Tulburări hepatobiliare | Creșterea valorilor alanin aminotransferazei, creșterea valorilor aspartat aminotransferazei | frecvente |
| | Hiperbilirubinemie, creșterea valorilor gamma-glutamilttransferazei | mai puțin frecvente |
| | Hepatită toxică, insuficiență hepatică, ciroză hepatică, creșterea valorilor fosfatazei alcaline sanguine | rare |
| | Insuficiență hepatică cu caracteristici alergice | foarte rare |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Erupții cutanate | frecvente |
| | Sindrom Stevenes-Johnson/ Necroliză epidermică toxică | rare/cu frecvență necunoscută |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | Miozită, creșterea valorilor creatinfosfokinazei sanguine | mai puțin frecvente |
| | Atrofie musculară | rare |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | Insuficiență renală, proteinurie | mai puțin frecvente |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Astenie | frecvente |

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate de tip întârziat, care apar în mod obișnuit în decurs de 2-6 săptămâni după începerea terapiei și includ erupții cutanate, febră, eozinofilie și reacții hepatice (vezi, de asemenea, pct. 4.4). Reacțiile cutanate și hepatice pot apărea sub forma unor evenimente singulare sau în asociere.

La pacienții infectați cu HIV și care prezintă deficiență imună severă la inițierea tratamentului antiretroviral combinat (TARC), poate să apară o reacție inflamatorie la infecții oportuniste asimptomatice sau reziduale. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este

mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, în special la pacienții cu factori de risc dovediți, boală HIV în stadiu avansat sau după expunerea îndelungată la terapia antiretrovirală combinată (TARC). Frecvența acestora nu este cunoscută (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri de sincopă cauzată de hipotensiunea arterială posturală.

Valori anormale ale rezultatelor analizelor de laborator

Tabelul 4 prezintă valorile anormale de gradul 3-4 (în conformitate cu criteriul ACTG) cu incidența $\geq 1\%$ pe baza modificării maxime a valorilor testelor de laborator fără a lua în considerare valorile inițiale.

Tabelul 4: Valori anormale de grad 3-4 (criteriile ACTG) cu incidență $\geq 1\%$ pe baza modificării maxime a valorilor rezultatelor testelor de laborator fără a lua în considerare valorile inițiale, studiile MOTIVATE 1 și MOTIVATE 2 (analiza globală a datelor, până la 48 de săptămâni)

| Parametrul de laborator | Limita | Maraviroc 300 mg de două ori pe zi + TOB N =421* (%) | Placebo + TOB N =207* (%) |
|-------------------------------------|---------------------------|--|---------------------------------|
| Tulburări hepatobiliare | | | |
| Aspartat aminotransferază | $>5,0 \times \text{LSVN}$ | 4,8 | 2,9 |
| Alanina aminotransferază | $>5,0 \times \text{LSVN}$ | 2,6 | 3,4 |
| Bilirubina totală | $>5,0 \times \text{LSVN}$ | 5,5 | 5,3 |
| Tulburări gastrointestinale | | | |
| Amilază | $>2,0 \times \text{LSVN}$ | 5,7 | 5,8 |
| Lipază | $>2,0 \times \text{LSVN}$ | 4,9 | 6,3 |
| Tulburări hematologice și limfatice | | | |
| Numărul absolut al neutrofilelor | $<750/\text{mm}^3$ | 4,3 | 1,9 |

LSVN: Limita superioară a valorilor normale

TOB: Terapia optimizată de bază

* Procentajele sunt bazate pe numărul total al pacienților evaluați pentru fiecare parametru de laborator

Studiile MOTIVATE au fost extinse peste 96 de săptămâni, cu o fază observațională extinsă la 5 ani pentru a evalua siguranța pe termen lung a maravirocului. Siguranța pe termen lung/Criteriile finale de evaluare (STL/CFE) au inclus decesul, evenimente definitorii SIDA, insuficiența hepatică, infarctul miocardic/ischemia cardiacă, malignitatea, rabdomioliza și alte evenimente grave infecțioase asociate tratamentului cu maraviroc. Incidența acestor criterii finale de evaluare selectate la pacienții tratați cu maraviroc în această fază observațională a fost în concordanță cu incidența observată în momentele timpurii ale studiilor.

La pacienții netratați anterior, incidența valorilor anormale, de grad 3 și 4, ale testelor de laborator, utilizând criteriul ACTG, a fost asemănătoare în rândul grupurilor de tratament cu maraviroc și efavirenz.

Copii și adolescenți

Profilul reacțiilor adverse la copii și adolescenți se bazează pe datele provenite din studiul A4001031 privind siguranța, cu durata de 48 de săptămâni, în care 103 pacienți cu infecție cu HIV-1, tratați anterior, cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani, au fost tratați cu maraviroc de două ori pe zi cu terapia

optimizată de bază (TOB). În general, profilul de siguranță la copii și adolescenți a fost similar cu cel observat în studiile clinice la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

Doza zilnică maximă administrată pe durata studiilor clinice a fost de 1200 mg. Reacția adversă care a limitat doza zilnică administrată a fost hipotensiunea arterială posturală.

În cadrul studiilor efectuate la câine și maimuță a fost observată prelungirea intervalului QT la concentrații din plasmă mai mari de 6 ori și respectiv 12 ori, față de concentrațiile așteptate la om când se administrează doza zilnică maximă recomandată de 300 mg de două ori pe zi. Cu toate acestea, pe durata studiilor clinice de fază 3, nu a fost observată o prelungire semnificativă clinic a intervalului QT la grupul de pacienți la care s-a administrat doza zilnică recomandată de maraviroc comparativ cu grupul de pacienți la care s-a administrat placebo + TOB sau într-un studiu farmacocinetic specific condus pentru evaluarea potențialului maraviroc de a prelungi intervalul QT.

Conduită terapeutică

Nu există un antidot specific pentru tratamentul supradozajului cu maraviroc. Tratamentul supradozajului trebuie să includă măsuri suportive generale, incluzând menținerea pacientului în poziție supină, evaluarea atentă a funcțiilor vitale, a tensiunii arteriale și ECG.

Dacă este necesar, se recomandă eliminarea cantității active, neabsorbite de maraviroc prin lavaj gastric sau prin emeză. Se poate de asemenea administra cărbune activat pentru a favoriza eliminarea substanței active neabsorbite. Dializa poate ajuta la eliminarea acestui medicament deoarece maraviroc se leagă moderat de proteinele plasmatică. Mai mult, trebuie urmat un protocol conform recomandărilor centrului național de dezintoxicare, unde este disponibil.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale pentru utilizare sistemică, alte antivirale, codul ATC: J05AX09

Mecanism de acțiune

Maraviroc aparține clasei terapeutice denumite antagoniști ai receptorului CCR5. Maraviroc se leagă selectiv de receptorul uman chemokinic CCR5, împiedicând astfel celulele virusului HIV-1 cu tropism CCR5, să pătrundă în celule.

Activitatea antivirală *in vitro*

Maraviroc nu prezintă activitate antivirală *in vitro* împotriva virusurilor care pot utiliza receptorul CXCR4 drept co-receptor de intrare (virusuri cu tropism dual sau cu tropism pentru CXCR4 denumite colectiv mai jos "virusuri care folosesc CXCR4"). Valoarea serică ajustată a CE90 pentru 43 tulpini HIV-1 primare izolate în clinică a fost 0,57 (0,06-10,7) ng/ml fără modificări semnificative între subtipurile testate. Nu a fost evaluată activitatea antivirală a maraviroc împotriva virusului HIV-2.

Pentru detalii suplimentare vă rugăm să consultați secțiunea despre farmacologia CELSENTRI în Raportul Public European de Evaluare (EPAR) disponibil pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA).

În cazul utilizării în asociere cu alte medicamente antiretrovirale în culturi celulare, asocierea maraviroc nu a fost antagonistă cu o gamă de INRT, INNRT, IP sau față de inhibitorul de fuziune HIV enfuvirtid.

Eludarea activității antivirale

Eludarea activității maraviroc de către virus poate să se realizeze pe 2 căi: apariția virusului preexistent care poate utiliza CXCR4 drept co-receptor de intrare (virusuri care folosesc CXCR4) sau selectarea virusului care utilizează în continuare în mod exclusiv receptorul CCR5 legat de medicament (virus cu tropism CCR5).

In vitro

In vitro au fost selectate variante ale virusului HIV-1 cu sensibilitate redusă la maraviroc, în urma trecerii seriate a două virusuri cu tropism CCR5 (0 tulpini de laborator, 2 tulpini izolate în clinică). Tipurile de virus rezistente la maraviroc și-au păstrat tropismul CCR5 și nu a existat conversie de la un virus cu tropism CCR5 la un virus care folosește CXCR4.

Rezistența fenotipică

Graficele concentrație-răspuns pentru virusurile rezistente la maraviroc au fost caracterizate fenotipic prin curbe care nu au atins o inhibare de 100% în testele care utilizează diluții seriale de maraviroc valoarea procentuală a inhibării maxime (PIM) <100%). Variația raportului CI50/CI90 utilizată tradițional nu a reprezentat un parametru util pentru măsurarea rezistenței fenotipice, deoarece aceste valori au rămas câteodată nemodificate în condițiile sensibilității reduse semnificativ.

Rezistența genotipică

Mutațiile s-au concentrat la nivelul glicoproteinei gp120 din anvelopa virală (proteina virală care se conectează la co-receptorul CCR5). Poziționarea acestor mutații nu a fost consecventă între diferite tulpini virale. Astfel, relevanța acestor mutații pentru sensibilitatea virală la maraviroc, nu este cunoscută.

Rezistența încrucișată in vitro

Tulpinile virale HIV-1 izolate în clinică și rezistente la INRT, INNRT, IP și enfuvirtid au fost sensibile la maraviroc în culturi celulare. Virusurile rezistente la maraviroc care au apărut *in vitro* au rămas sensibile la inhibitorul de fuziune enfuvirtid și la IP saquinavir.

In vivo

Pacienți adulți cărora li s-a administrat anterior tratament

În studiile pivot (MOTIVATE 1 și MOTIVATE 2), 7,6% dintre pacienți au avut o modificare în rezultatul testului de tropism de la CCR5 la CXCR4 sau dual/mixt între momentul selectării pacienților și inițierea terapiei (o perioadă de 4-6 săptămâni).

Eșecul tratamentului în cazul virusurilor care folosesc CXCR4

La eșecul tratamentului, virusurile care folosesc CXCR4 au fost detectate la aproximativ 60% dintre pacienții la care tratamentul cu maraviroc a eșuat comparativ cu 6% dintre pacienții la care tratamentul a eșuat în brațul de studiu cu placebo + TOB. Pentru a investiga originea probabilă a virusurilor care folosesc CXCR4 apărute în timpul tratamentului, a fost realizată o analiză clonală detaliată a

virusurilor recoltate de la 20 subiecți reprezentativi (16 subiecți din brațul cu maraviroc și 4 subiecți din brațul cu placebo + TOB) la care virusurile care folosesc CXCR4 au fost detectate la eșecul tratamentului. Această analiză a demonstrat că virusul care folosește CXCR4 a apărut mai curând dintr-un rezervor preexistent de virusuri care folosesc CXCR4, nedetectat inițial decât din mutația virusului cu tropism pentru CCR5 prezent inițial. O analiză a tropismului după eșecul tratamentului cu maraviroc la pacienți cu virus care utilizează CXCR4 și care inițial au avut virus CCR5, a demonstrat că populația virală a revenit la tropismul pentru CCR5 la 33 din 36 de pacienți care au beneficiat de o perioadă de monitorizare de peste 35 de zile.

La momentul eșecului tratamentului în cazul virusurilor care folosesc CXCR4, caracteristicile de rezistență la alte medicamente antiretrovirale sunt similare cu cele ale populației virale cu tropism pentru CCR5 la momentul inițial, conform datelor disponibile. Astfel, pentru selectarea unui regim terapeutic trebuie acceptat că virusurile care sunt parte a populației care utilizează CXCR4, nedetectată inițial (adică populația virală minoră) prezintă aceleași caracteristici de rezistență ca populația virală cu tropism pentru CCR5.

Eșecul tratamentului în cazul virusurilor cu tropism pentru CCR5

Rezistența fenotipică

La pacienți cu virus cu tropism pentru CCR5 în timpul eșecului tratamentului cu maraviroc, 22 din 58 de pacienți au avut virus cu sensibilitate redusă la maraviroc. La cei 36 de pacienți rămași nu au fost evidențiate tulpini virale cu sensibilitate redusă, conform identificării prin analize virusologice exploratorii pe un grup reprezentativ. Acest din urmă grup a avut markeri de complianță redusă (concentrații plasmatică scăzute și variabile ale medicamentului și deseori un scor mare al sensibilității reziduale la TOB). La pacienții cu eșec terapeutic și care prezintă numai virusul cu tropism pentru CCR5, maraviroc poate fi considerat încă activ, dacă valoarea PIM este $\geq 95\%$ (test PhenoSense Entry). Activitatea reziduală *in vivo* pentru virusurile cu valori PIM $< 95\%$ nu a fost încă determinată.

Rezistența genotipică

Un număr relativ mic de pacienți care au primit terapie conținând maraviroc au prezentat eșec la tratament, asociat cu rezistență fenotipică (mai exact, capacitatea de utilizare a CCR5 legat de medicament, cu valori PIM sub 95%). Până în prezent nu a fost identificată nicio semnătură a mutației/mutațiilor. Substituțiile de aminoacizi de pe gp120 care au fost depistate până la momentul actual sunt dependente de context și, în mod inerent, imprevizibile în ceea ce privește sensibilitatea la maraviroc

Copii și adolescenți cărora li s-a administrat anterior tratament

La analiza de la săptămâna 48 (N=103), virusul fără tropism pentru CCR5 a fost detectat la 5/23 (22%) subiecți la momentul eșecului virusologic. Încă un subiect a avut virus cu tropism pentru CCR5 cu sensibilitate redusă la maraviroc la momentul eșecului virusologic, cu toate că acesta nu a fost păstrat la finalul tratamentului. Subiecții cu eșec virusologic un au părut, în general, să aibă complianță scăzută la maraviroc și la schemele terapeutice de fond cu antiretrovirale. În general, mecanismele de rezistență la maraviroc observate la această grupă de copii și adolescenți tratați anterior au fost similare cu cele observate la grupele de adulți.

Rezultate clinice

Studii efectuate la pacienți adulți tratați anterior, infectați cu virus cu tropism pentru CCR5

Eficacitatea clinică a maraviroc (în asociere cu alte medicamente antiretrovirale) asupra nivelurilor plasmatiche de ARN HIV și numărului de celule CD4+ a fost studiată în cadrul a două studii clinice pivot, randomizate, de tip dublu-orb, multicentrice (MOTIVATE 1 și MOTIVATE 2, n=1076) la pacienți infectați cu virusul HIV-1 având tropism pentru CCR5 conform determinării cu Testul Monogram Trofile.

Pacienților care au fost eligibili pentru aceste studii li s-au administrat anterior medicamente din cel puțin 3 clase de medicamente antiretrovirale [≥ 1 INRT, ≥ 1 INNRT, ≥ 2 IP și/sau enfuvirtid] sau au rezistență documentată la cel puțin un membru al fiecărei clase. Pacienții au fost randomizați în raport de 2:2:1 în grupuri cărora li s-a administrat maraviroc 300 mg o dată pe zi (echivalenta dozei), de două ori pe zi sau placebo în asociere cu terapie optimizată de bază care a inclus 3 până la 6 medicamente antiretrovirale (excluzând ritonavir în doză mică). TOB a fost selectată pe baza antecedentelor de tratament ale pacientului și determinărilor inițiale ale rezistenței virale fenotipice și genotipice.

Tabelul 5: Caracteristicile demografice și inițiale ale pacienților (analiza comună a studiilor MOTIVATE-1 și MOTIVATE-2)

| Caracteristici Demografice și Inițiale | Maraviroc 300 mg de două ori pe zi + TOB N = 426 | Placebo + TOB N = 209 |
|---|---|------------------------------|
| Vârsta (ani) | 46,3 | 45,7 |
| (interval, ani) | 21-73 | 29-72 |
| Sex masculin | 89,7% | 88,5% |
| Rasa (Caucasiană/De culoare/Altele) | 85,2% / 12% / 2,8% | 85,2% / 12,4% / 2,4% |
| Media valorilor plasmatiche inițiale ARN HIV-1 (log ₁₀ copii/ml) | 4,85 | 4,86 |
| Valoarea mediană a numărului inițial de celule CD4+ (celule/mm ³) (interval, celule/mm ³) | 166,8 (2,0-820,0) | 171,3 (1,0-675,0) |
| Pacienți cu încărcătură virală la momentul selectării $\geq 100\ 000$ copii/ml | 179 (42,0%) | 84 (40,2%) |
| Pacienți cu numărul inițial al celulelor CD4+ ≤ 200 celule/mm ³ | 250 (58,7%) | 118 (56,5%) |
| Numărul (Procentul) pacienților cu scor 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%) |

¹Pe baza testului de evaluare a rezistenței GeneSeq™

În studiile clinice pivot, a fost inclus un număr limitat de pacienți de altă etnie decât cea caucasiană, astfel încât, la aceste grupe de pacienți, sunt disponibile date foarte limitate.

Creșterea medie a numărului celulelor CD4+ față de valorile inițiale, la pacienți la care terapia a eșuat și la care a apărut o modificare a rezultatelor testului de tropism către tropism dual/mixt sau CXCR4, în grupul de pacienți care a primit maraviroc 300 mg de două ori pe zi + TOB (+56 celule/mm³) a fost mai mare decât creșterea observată la pacienții la care terapia placebo + TOB a eșuat (+13,8 celule/mm³), indiferent de rezultatul testului de tropism.

Tabelul 6: Rezultatele privind eficacitatea la săptămâna 48 (Date cumulate din studiile MOTIVATE 1 și MOTIVATE 2)

| Rezultate | Maraviroc 300 mg de două ori pe zi + TOB N=426 | Placebo + TOB N=209 | Diferența între tratamente¹ (Intervalul de Încredere²) |
|--|---|--------------------------------|---|
| ARN HIV-1 Modificare medie față de valoarea inițială (log ₁₀ copii/ml) | -1,837 | -0,785 | -1,055 (-1,327; -0,783) |
| Procentul de pacienți cu ARN HIV-1 <400 copii/ml) | 56,1% | 22,5% | Odds Ratio : 4,76 (3,24; 7,00) |
| Procentul pacienților cu ARN HIV-1 <50 copii/ml | 45,5% | 16,7% | Odds Ratio : 4,49 (2,96; 6,83) |
| Numărul celulelor CD4+ Modificare medie față de valoarea inițială (celule/μl) | 122,78 | 59,17 | 63,13 (44,28; 81,99) ² |

¹ valoare p<0,0001

² Pentru toate obiectivele de eficacitate intervalele de încredere au fost 95%, cu excepția modificării față de valoarea inițială a ARN HIV-1 care a fost 97,5%.

Într-o analiză retrospectivă a studiilor MOTIVATE cu o metodă de testare mult mai sensibilă de detecție a tropismului (Trofile ES), ratele de răspuns (<50 copii/ml la săptămâna 48) în cazul pacienților cu tropism detectabil numai pentru CCR5 la valoarea inițială au fost de 48,2% la cei tratați cu maraviroc + TOB (n=328) și de 16,3% la cei tratați cu placebo + TOB (n=178).

Tratamentul cu maraviroc 300 mg de două ori pe zi + TOB a avut rezultate superioare tratamentului cu placebo + TOB pentru toate subgrupurile de pacienți analizați (vezi Tabelul 7). Pacienții cu un număr foarte scăzut de celule CD4+ la momentul inițial (de exemplu <50 celule/μL) au avut un rezultat mai puțin favorabil. Acest subgroup a avut un grad mai mare de markeri de prognostic negativ, de exemplu rezistență crescută și încărcătură virală mare la momentul inițial. Totuși, a fost și în acest caz demonstrat un beneficiu semnificativ al tratamentului cu maraviroc comparativ cu placebo + TOB (vezi Tabelul 7):

Tabelul 7: Proporția pacienților care au atins <50 copii/ml la săptămâna 48 divizați în sub-grupuri (date cumulate din studiile MOTIVATE-1 și MOTIVATE -2)

| Subgrupuri | ARN HIV-1 <50 copii/ml | |
|--|---|--|
| | Maraviroc 300 mg de două ori pe zi + TOB N=426 | Placebo + TOB N=209 |
| Detecția nivelului ARN HIV-1 (copii/ml): < 100 000 ≥100 000 | 58,4% 34,7% | 26,0% 9,5% |
| Valoarea inițială a CD4+ (celule/μl): <50 50-100 101-200 201-350 ≥ 350 | 16,5% 36,4% 56,7% 57,8% 72,9% | 2,6% 12,0% 21,8% 21,0% 38,5% |
| Numărul de ARV active în TOB ¹ : 0 1 2 ≥3 | 32,7% 44,5% 58,2% 62% | 2,0% 7,4% 31,7% 38,6% |

¹Bazat pe scorul GSS.

Studii efectuate la pacienți adulți tratați anterior, infectați cu virus fără tropism pentru CCR5

Studiul clinic A4001029 a fost un studiu explorator, la pacienți infectați cu virusul HIV-1 cu tropism dual/mixt sau tropism pentru CXCR4, având un design similar cu studiile MOTIVATE-1 și MOTIVATE-2. Utilizarea maraviroc nu s-a corelat la acești subiecți cu o scădere semnificativă a nivelurilor plasmatice ARN HIV-1 comparativ cu tratamentul cu placebo și nu s-a observat un impact negativ asupra numărului celulelor CD4+.

Studii efectuate la pacienți adulți netratați anterior, infectați cu virus cu tropism pentru CCR5

Un studiu randomizat, dublu-orb (MERIT), a cercetat maraviroc comparativ cu efavirenz, ambele în asocieră cu zidovudină/lamivudină (n=721, 1 :1). După 48 săptămâni de tratament, maraviroc nu a atins non-inferioritate comparativ cu efavirenz pentru criteriul final de evaluare ARN HIV-1 <50 copii/ml (65,3 comparativ cu 69,3, respectiv, interval de încredere mai mic -11,9%). Mai mulți pacienți tratați cu maraviroc au întrerupt tratamentul din cauza lipsei de eficacitate (43 comparativ cu 15), iar printre pacienții la care s-a constatat lipsa eficacității, proporția celor care au atins rezistența INRT (în principal la lamivudină) a fost mai mare în brațul de tratament asociat cu maraviroc. Câțiva pacienți au întrerupt tratamentul din cauza evenimentelor adverse (15 comparativ cu 49).

Studii efectuate la pacienți adulți co-infecțați cu virusul hepatitei B și/sau C

Siguranța hepatică a maravirocului în asocieră cu alte antiretrovirale la subiecții infectați cu HIV-1 cu tropism pentru CCR5, cu valori ARN HIV-1 <50 copii/ml, co-infecțați cu virusul hepatitei B și/sau C, a fost evaluată în cadrul unui studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat placebo. 70 de subiecți (clasa A Child-Pugh, n=64; clasa B Child-Pugh, n=6) au fost randomizați în grupul maraviroc și 67 de subiecți (clasa A Child-Pugh, n=59; clasa B Child-Pugh, n=8) au fost randomizați în grupul placebo.

Criteriul principal a evaluat incidența valorilor anormale de grad 3 și 4 ale ALT (5x > decât limita superioară a valorii normale (LSVN) dacă valoarea inițială ALT ≤ LSVN; sau 3,5x > decât valoarea inițială dacă valoarea inițială ALT > LSVN) la Săptămâna 48. Un subiect din fiecare braț de tratament

a întrunit criteriul principal final de evaluare până în Săptămâna 48 (la Săptămâna 8 pentru brațul placebo și la Săptămâna 36 pentru brațul maraviroc).

Studii la copii și adolescenți tratați anterior, infectați cu virus cu tropism pentru CCR5

Studiul A4001031 este un studiu deschis, multicentric efectuat la copii și adolescenți (cu vârsta de la 2 ani până la mai puțin de 18 ani), infectați cu HIV-1 cu tropism pentru CCR5, determinat prin testul Trofile cu sensibilitate crescută. Subiecții trebuiau să aibă ARN HIV-1 mai mare de 1000 copii/ml la momentul selectării.

Toți subiecții (n = 103) au fost tratați cu maraviroc de două ori pe zi și TOB. Stabilirea dozei de maraviroc a fost făcută pe baza greutății corporale și dozele au fost ajustate dacă subiecții erau tratați cu inhibitori și/sau inductori puternici ai izoenzimei CYP3A.

La copiii și adolescenții cu test pozitiv de tropism, a fost detectat virusul cu tropism CXCR4 sau dual/mixt în aproximativ 40% din probele de la momentul selectării (8/27 - 30% pentru cei cu vârsta de 2-6 ani, 31/81 - 38% pentru cei cu vârsta de 6-12 ani și 41/90 - 46% la cei cu vârsta de 12-18 ani), subliniind importanța testării tropismului și la copii și adolescenți.

Populația a fost alcătuită din 52% subiecții de sex feminin și 69% subiecți de culoare, cu o medie de vârstă de 10 ani (interval: 2-17 ani). La momentul inițial, valoarea medie plasmatică a ARN HIV-1 a fost de 4,3 log₁₀ copii/ml (interval 2,4-6,2 log₁₀ copii pe ml), numărul mediu al celulelor CD4+ a fost de 551 celule/mm³ (interval 1-1654 celule/mm³) și valoarea medie procentuală a CD4+ a fost de 21% (interval 0%-42%).

La 48 de săptămâni, folosind analiza în care subiecții cu date lipsă, care au schimbat sau care au întrerupt tratamentul au fost considerați eșecuri terapeutice, 48% dintre subiecții tratați cu maraviroc și TOB au atins o valoare a ARN HIV-1 plasmatic mai mică de 48 copii/ml și 65% dintre subiecți au atins o valoare a ARN HIV-1 plasmatic sub 400 copii pe ml. Creșterea medie a numărului de celule CD4 + (în procente) de la momentul inițial până la săptămâna 48 a fost de 247 celule/mm³ (5%).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția maraviroc este variabilă cu concentrații maxime multiple. La voluntarii sănătoși valoarea mediană a concentrațiilor plasmatice maxime a fost atinsă la 2 ore (interval de 0,5-4 ore) după administrarea unei doze orale unice de 1 comprimat de 300 mg. Farmacocinetica maraviroc după administrare orală nu este proporțională cu doza în cadrul intervalului de doze. Biodisponibilitatea absolută a unei doze de 100 mg este 23% și se prevede ca pentru o doză de 300 mg să fie 33%. Maraviroc este un substrat pentru transportorul de eflux glicoproteina-P.

Administrarea concomitentă la voluntarii adulți sănătoși a unui comprimat de 300 mg împreună cu un mic dejun bogat în grăsimi a redus valorile C_{max} și ASC pentru maraviroc cu 33%, iar administrarea concomitentă a 75 mg soluție orală împreună cu un mic dejun bogat în grăsimi a redus valorile ASC pentru maraviroc cu 73%. Studiile cu comprimate au demonstrat un efect scăzut al alimentelor în cazul dozelor mai mari.

Pe perioada desfășurării studiilor clinice la adulți (utilizând comprimate) sau la copii și adolescenți (utilizând atât comprimate, cât și soluție orală) nu au fost impuse restricțiile alimentare. Rezultatele nu au indicat nicio problemă semnificativă în ceea ce privește eficacitatea sau siguranța în legătură cu administrarea cu sau fără alimente. De aceea, maraviroc comprimate sau soluție orală poate fi administrat cu sau fără alimente în dozele recomandate la adulți, adolescenți sau copii cu vârsta de 2 ani și peste și cu greutatea corporală de cel puțin 10 kg (vezi pct. 4.2).

Distribuție

La om maraviroc se leagă de proteinele plasmatică (aproximativ 76%), și are o afinitate moderată pentru albumină și alfa-1 glicoproteină acidă. Volumul de distribuție al maraviroc este de aproximativ 194 l.

Metabolizare

Datele obținute din studiile clinice și din studiile *in vitro* folosind microzomi hepatici umani și sisteme enzimatică au demonstrat că maraviroc este metabolizat în principal de către citocromul P450 la metaboliți care sunt esențial inactivi împotriva virusului HIV-1. Studiile *in vitro* indică faptul că izoenzima CYP3A4 este principala enzimă responsabilă pentru metabolizarea maraviroc. De asemenea, studiile *in vitro* indică faptul că enzimele polimorfe CYP2C9, CYP2D6 și CYP2C19 nu au o contribuție semnificativă la metabolizarea maraviroc.

În urma administrării pe cale orală a unei doze unice de 300 mg, maraviroc a fost principalul component aflat în circulație (aproximativ 42% din radioactivitate). Cel mai important metabolit aflat în circulație la om este o amină secundară (aproximativ 22% radioactivitate) formată prin N-dealchilare. Acest metabolit polar nu are o activitate farmacologică activă. Alți metaboliți sunt produși prin mono-oxidare și reprezintă doar componente minore ale radioactivității plasmatică.

Eliminare

A fost efectuat un studiu privind excreția folosind o doză unică de 300 mg maraviroc marcat ¹⁴C. Aproximativ 20% din cantitatea marcată radioactiv a fost recuperată din urină și aproximativ 76% a fost recuperată din fecale pe o perioadă de 168 de ore. Maraviroc a fost principala componentă prezentă în urină (o medie de 8% din doza administrată) și fecale (o medie de 25% din doza administrată). Restul dozei administrate a fost eliminat sub formă de metaboliți. În urma administrării intravenoase (30 mg), timpul de înjumătățire plasmtică a maraviroc a fost de 13,2 ore, 22% din doză a fost eliminată sub formă nemodificată în urină iar valorile clearance-ului total și al clearance-ului renal au fost de 44,0 l/h respectiv 10,17 l/h.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Farmacocinetica intensivă a maraviroc a fost studiată la 50 de pacienți copii și adolescenți infectați cu virus HIV-1 cu tropism pentru CCR5, tratați anterior și cu vârste cuprinse între 2 și 18 ani (greutate corporală între 10,0 și 57,6 kg) în etapa de stabilire a dozei din cadrul studiului clinic A4001031. Dozele au fost administrate împreună cu alimente în zilele de evaluare intensivă a farmacocineticii și optimizate pentru a obține o concentrație medie în cadrul intervalului de doze (C_{med}) mai mare de 100 ng/ml; altfel, maraviroc a fost administrat cu sau fără alimente. Doza inițială de maraviroc a fost măsurată la copii și adolescenți în funcție de suprafața corporală (SC, exprimată în m²) pornind de la dozele administrate la adult, la care se utilizează o suprafață corporală (SC) de 1,73 m². În plus, stabilirea dozelor a depins și dacă subiecții erau tratați cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A (38/50), inductori puternici ai izoenzimei CYP3A (2/50) sau cu alte medicamente administrate concomitent care nu sunt inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A sau inductori puternici ai izoenzimei CYP3A (10/50) ca parte a TOB. Evaluări farmacocinetice sporadice s-au realizat la toți subiecții, incluzând în plus 47 de subiecți cărora li s-au administrat inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A care nu au participat la etapa de determinare a dozei. Impactul inhibitorilor și/sau inductorilor puternici ai izoenzimei CYP3A asupra parametrilor farmacocinetici ai maraviroc la copii și adolescenți a fost similar cu cel observat la adulți.

SC (m²) a fost modificată în greutate (kg) pentru a simplifica și a reduce erorile de stabilire a dozelor (vezi pct. 4.2). Utilizarea dozelor în funcție de greutatea corporală (kg) în tratamentul copiilor și adolescenților cu infecție cu HIV-1 tratați anterior determină expuneri la maraviroc similare cu cele observate la adulții tratați anterior și care sunt tratați cu dozele recomandate de medicamente

administrare concomitent. Nu au fost stabiliți parametrii farmacocinetici ai maraviroc la copii și adolescenți cu vârsta sub 2 ani (vezi pct. 4.2).

Pacienți vârstnici

A fost efectuată analiza populațională (16-65 ani) din studiile de Fază 1/2° și Fază 3 și nu a fost remarcat un efect al vârstei (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Un studiu clinic a comparat parametrii farmacocinetici în urma administrării unei doze unice de 300 mg maraviroc la pacienți cu insuficiență renală severă ($Cl_{cr} < 30$ mL/minut, n=6) și nefropatii în stadiu terminal, față de subiecți sănătoși (n=6). Pentru maraviroc media geometrică pentru ASC_{inf} (VC%) a fost după cum urmează: 1348,4 ng•h/ml (61%) la pacienți sănătoși (funcție renală normală); 4367,7 ng•h/ml (52%) la pacienți cu insuficiență renală severă; 2677,4 ng•h/ml (40%) la pacienți cu nefropatii în stadiu terminal (administrare după dializă); 2805,5 ng•h/ml (45%) la pacienți cu nefropatii în stadiu terminal (administrare înainte de dializă). C_{max} (VC%) a fost 335,6 ng/ml (87%) la pacienți sănătoși (funcție renală normală); 801,2 ng/ml (56%) la pacienți cu insuficiență renală severă; 576,7 ng/ml (51%) la pacienți cu nefropatii în stadiu terminal (administrare după dializă) și 478,5 ng/ml (38%) la pacienți cu nefropatii în stadiu terminal (administrare înainte de dializă). La pacienții cu nefropatii în stadiu terminal, dializa a prezentat un efect minim asupra expunerii. Expunerile observate la pacienții cu insuficiență renală severă și nefropatii în stadiu terminal au fost în intervalul valorilor observate în studii cu doză unică de 300 mg de maraviroc la pacienți sănătoși cu funcție renală normală. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală cărora li se administrează maraviroc în absența unui inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A4 (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5).

În plus, studiul clinic a comparat parametrii farmacocinetici în urma administrării de doze multiple de maraviroc în asocieră cu saquinavir/ritonavir 1000/100 mg de două ori pe zi (un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A4) timp de 7 zile, la pacienți cu insuficiență renală ușoară ($Cl_{cr} > 50$ și ≤ 80 mL/minut, n=6) și cu insuficiență renală moderată ($Cl_{cr} \geq 30$ și ≤ 50 mL/minut, n=6) față de voluntari sănătoși (n=6). Subiecților li s-a administrat maraviroc 150 mg cu frecvențe de administrare diferite (voluntari sănătoși – la fiecare 12 ore; pacienți cu insuficiență renală ușoară – la fiecare 24 ore; pacienți cu insuficiență renală moderată – la fiecare 48 ore). Concentrația medie (C_{med}) pentru maraviroc pe parcursul a 24 de ore a fost de 445,1 ng/ml la pacienți cu funcție renală normală, 338,3 ng/ml la pacienți cu insuficiență renală ușoară și respectiv 223,7 ng/ml la pacienți cu insuficiență renală moderată. C_{med} pentru maraviroc în intervalul 24-48 ore a fost scăzută la pacienții cu insuficiență renală moderată (C_{med} : 32,8 ng/ml). Ca urmare, la pacienții cu insuficiență renală, frecvențele de administrare mai mari de 24 ore pot determina expuneri inadecvate în intervalul 24-48 ore.

Ajustarea dozei este necesară la pacienții cu insuficiență renală cărora li se administrează maraviroc împreună cu un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A4 (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5).

Insuficiență hepatică

Maraviroc este metabolizat și eliminat în principal la nivel hepatic. Un studiu clinic a comparat parametrii farmacocinetici în urma administrării unei doze unice de 300 mg maraviroc la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (Clasa A Child-Pugh, n=8) și moderată (Clasa B Child-Pugh, n=8) și la subiecți sănătoși (n=8). Rapoartele mediilor geometrice pentru C_{max} și ASC au fost cu 11% respectiv 25% mai mari la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară și cu 32% respectiv 46% mai mari la pacienți cu insuficiență hepatică moderată comparativ cu subiecți cu funcție hepatică normală. Efectele insuficienței hepatice moderate pot fi subestimate la acești pacienți datorită datelor limitate disponibile la pacienți cu capacitate metabolică redusă și clearance renal crescut. Astfel, rezultatele trebuie interpretate cu precauție. Nu a fost studiată farmacocinetica maraviroc la subiecți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Rasa

Nu a fost observată o diferență relevantă între subiecți caucazieni, asiatici și de culoare. Nu a fost evaluată farmacocinetica la alte rase.

Sexul

Nu au fost observate diferențe relevante ale datelor farmacocinetice.

Farmacogenomică

Farmacogenomica maraviroc este dependentă de activitatea și nivelul de expresie al CYP3A5, care pot fi modulate prin variație genetică. S-a evidențiat faptul că subiecții cu CYP3A5 funcțională (alela CYP3A5 *1) prezintă un nivel scăzut de expunere la maraviroc comparativ cu subiecții la care activitatea CYP3A5 este deficitară (de exemplu CYP3A5*3, CYP3A5*6 și CYP3A5*7). Frecvența alelelor CYP3A5 variază în funcție de apartenența etnică: majoritatea populației cauziene (~90%) metabolizează lent substraturile CYP3A5 (subiecți fără nicio copie funcțională a alelelor CYP3A5), în timp ce aproximativ 40% din populația afro-americană și africană subsahariană este reprezentată de metabolizatori rapizi (subiecți cu două copii funcționale ale alelelor CYP3A5).

În cadrul unui studiu de fază 1 efectuat la voluntari sănătoși, subiecții afro-americani cu genotip CYP3A5 care le conferea capacitatea de metabolizare rapidă a maravirocului (2 alele CYP3A5*1; n=12) au prezentat valori ale ASC cu 37% și cu 26% mai scăzute la administrarea maraviroc în doză de 300 mg de două ori pe zi comparativ cu subiecții afro-americani (n=11) și, respectiv, cei caucazieni (n=12) cu genotipul CYP3A5 responsabil de metabolizarea lentă a maravirocului (nicio alelă CYP3A5*1). Decalajul în nivelurile de expunere la maraviroc dintre metabolizatorii rapizi și metabolizatorii lenți cu genotip CYP3A5 s-a redus atunci când acesta a fost administrat în asociere cu un inhibitor CYP3A potent: subiecții cu genotip CYP3A5 și capacitate de metabolizare rapidă (n=12) au prezentat valori ale ASC pentru maraviroc cu 17% mai scăzute față de subiecții cu genotip CYP3A5 și capacitate de metabolizare lentă (n=11) atunci când li s-au administrat doze de 150 mg de maraviroc o dată pe zi în asociere cu darunavir/cobicistat (800/150 mg).

Toți subiecții din studiul de fază 1 au obținut valori ale C_{med} care s-au corelat ulterior cu niveluri aproape maxime de eficacitate virusologică la utilizarea maraviroc (75 ng/ml) în cadrul studiului de fază 3 la pacienți adulți netratați anterior (MERIT). Prin urmare, în pofida variațiilor prevalenței genotipului CYP3A5 în funcție de rasă, efectul genotipului CYP3A5 asupra expunerii la maraviroc nu este considerat semnificativ din punct de vedere clinic, nefiind necesară nicio ajustare a dozei în funcție de genotipul CYP3A5, de rasă sau apartenența etnică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Activitatea farmacologică principală (afinitatea pentru receptorul CCR5) a fost completă la maimuță (ocuparea receptorilor în proporție de 100%) și limitată la șoarece, șobolan, iepure și câine. În situația lipsei receptorului CCR5 la șoarece și om prin îndepărtare genetică, nu au fost observate consecințe adverse semnificative.

Studiile *in vitro* și *in vivo* au demonstrat potențialul maraviroc de a crește durata intervalului QTc la doze supratherapeutice, fără dovezi de apariție a aritmiei.

În cadrul studiilor de toxicitate a dozelor repetate la șobolan, ficatul a fost principala țintă a toxicității de organ (creșterea valorilor transaminazelor, hiperplazia ductului biliar și necroză).

Potențialul carcinogen al maraviroc a fost evaluat într-un studiu de 6 luni efectuat la șoarece transgenic și printr-un studiu de 24 luni efectuat la șobolan. La șoarece, nu a fost raportată o creștere semnificativă statistic a incidenței tumorilor la expuneri sistemice de 7 - 39 de ori mai mari decât expunerea sistemică la om după administrarea dozei zilnice de 300 mg de două ori pe zi (determinări ale ASC 0-24h pentru maraviroc liber). La șobolan, administrarea maraviroc a produs adenoame

tiroidiene, asociate cu modificări hepatice adaptative, la o expunere sistemică de 21 de ori mai mare decât expunerea așteptată la om. Aceste date sunt considerate ca având relevanță redusă pentru om. În plus, în studiul la șobolan, au fost raportate colangiocarcinom (2/60 masculi la doze de 900mg/kg) și colangiom (1/60 femele la doze de 500 mg/kg) la o expunere sistemică de cel puțin 15 ori mai mare decât expunerea sistemică la maraviroc liber așteptată la om.

Maraviroc nu a fost mutagen sau genotoxic în cadrul unei baterii de teste *in vitro* și *in vivo*, incluzând testul mutațiilor bacteriene, testul aberațiilor cromozomiale în limfocite umane și testul micronucleilor în măduva osoasă de șoarece.

Maraviroc nu a afectat împerecherea sau fertilitatea șobolanilor masculi sau femele, și nu a afectat calitatea spermatozoidelor șobolanilor cărora li s-au administrat doze până la 1000 mg/kg. Această doză corespunde cu un nivel al expunerii sistemice de 39 de ori mai mare decât ASC pentru maraviroc liber la o doză zilnică de 300 mg de două ori pe zi.

Studiile de dezvoltarea embriofetală s-au desfășurat la șobolan și iepure la valori ale dozei care determină o expunere sistemică de 39 de ori și respectiv 34 de ori mai mari decât ASC pentru maraviroc liber la o doză zilnică de 300 mg de două ori pe zi. La iepure, 7 fetuși au avut anomalii externe la doze toxice pentru mamă și 1 fetus la doza medie de 75 mg/kg.

Studiile de dezvoltare pre și post-natală s-au desfășurat la șobolan la valori al dozelor care determină o expunere sistemică de 27 ori mai mare decât ASC pentru maraviroc liber la o doză zilnică de 300 mg de două ori pe zi. A fost observată o ușoară creștere a activității motorii la masculi înțărcați și adulți, la care s-au administrat doze mari, în timp ce nu au fost observate efecte la femele. Alți parametrii de dezvoltare a acestor pui, incluzând fertilitatea și performanța reproductivă, nu au fost afectați de administrarea maternă de maraviroc.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid citric (anhidru)
Citrat de sodiu dihidrat
Sucraloză
Benzoat de sodiu (E211)
Aromă de căpșuni
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

După prima deschidere: 60 zile

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C. A se arunca la 60 zile după prima deschidere. A se scrie pe cutie, în spațiul destinat, data la care soluția orală trebuie aruncată. Data trebuie scrisă imediat ce flaconul a fost deschis pentru prima utilizare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), cu sistem de închidere securizat pentru copii, conținând maraviroc 230 ml soluție 20 mg/ml. Ambalajul include, de asemenea, o presă elastomerică termoplastică în adaptorul pentru flacon și un aplicator oral cu capacitate de 10 ml prevăzut cu o bară din polipropilenă (cu gradație în ml) și piston din polietilenă.

Aplicatorul oral este disponibil pentru măsurarea corectă a dozei prescrise de soluție orală.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/418/013

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 septembrie 2007
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 iulie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACEA MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Comprimat

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldalle 1
79090 Freiburg
Germania

Soluție orală

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B 1930 Zaventem
Belgia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web European privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU FLACON conținând maraviroc 25 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CELSENTRI 25 mg comprimate filmate
maraviroc

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține maraviroc 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lecitină din soia: a se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

120 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL-AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/418/011

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

celsentri 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI - 25 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CELSENTRI 25 mg comprimate filmate
maraviroc

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține maraviroc 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lecitină din soia: a se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

120 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL-AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/418/011

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE PENTRU FLACOANE conținând maraviroc 75 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CELSENTRI 75 mg comprimate filmate
maraviroc

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține maraviroc 75 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lecitină din soia: a se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

120 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL-AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/418/012

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

celsentri 75 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR
ETICHETA FLACONULUI - 75 mg comprimate filmate**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CELSENTRI 75 mg comprimate filmate
maraviroc

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține maraviroc 75 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lecitină din soia: a se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

120 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL-AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/418/012

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU FLACON conținând maraviroc 150 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CELSENTRI 150 mg comprimate filmate
maraviroc

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține maraviroc 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lecitină din soia: a se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

180 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL-AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/418/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

celsentri 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI - 150 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CELSENTRI 150 mg comprimate filmate
maraviroc

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține maraviroc 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lecitină din soia: a se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

180 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL-AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/418/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

celsentri 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU FLACON conținând maraviroc 300 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CELSENTRI 300 mg comprimate filmate
maraviroc

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține maraviroc 300 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lecitină din soia: a se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

180 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL-AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/418/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

celsentri 300 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI - 300 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CELSENTRI 300 mg comprimate filmate
maraviroc

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține maraviroc 300 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lecitină din soia: a se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

180 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL-AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/418/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

celsentri 300 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE CU BLISTERE conținând maraviroc 150 mg comprimate filmate****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

CELSENTRI 150 mg comprimate filmate
maraviroc

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține maraviroc 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lecitină din soia: a se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate
60 comprimate filmate
90 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL-AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

celsentri 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE CU BLISTERE conținând maraviroc 300 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CELSENTRI 300 mg comprimate filmate
maraviroc

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține maraviroc 300 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lecitină din soia: a se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate
60 comprimate filmate
90 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL-AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

celsentri 300 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Eticheta foliei exterioare pentru ambalajele multiple a 180 comprimate filmate (2 cutii cu câte 90 comprimate filmate) ambalate în folie transparentă – inclusiv chenarul albastru - 150 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Celsentri 150 mg comprimate filmate
maraviroc

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține maraviroc 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lecitină din soia: a se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multiplu: 180 (2 cutii a câte 90) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL-AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/418/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

celsentri 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Eticheta foliei exterioare pentru ambalajele multiple a 180 comprimate filmate (2 cutii cu câte 90 comprimate filmate) ambalate în folie transparentă – inclusiv chenarul albastru - 300 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Celsentri 300 mg comprimate filmate
maraviroc

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține maraviroc 300 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lecitină din soia: a se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multiplu: 180 (2 cutii a câte 90) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL-AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/418/010

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

celsentri 300 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

2 x cutie cu blistere conținând maraviroc 150 mg comprimate filmate – fără chenarul albastru

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Celsentri 150 mg comprimate filmate
maraviroc

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține maraviroc 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lecitină din soia: a se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

90 comprimate filmate. Componentă a ambalajului multiplu, a nu se vinde separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL-AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/418/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

celsentri 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

2 x cutie cu blistere conținând maraviroc 300 mg comprimate filmate – fără chenarul albastru

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Celsentri 300 mg comprimate filmate
maraviroc

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține maraviroc 300 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lecitină din soia: a se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

90 comprimate filmate. Componentă a ambalajului multiplu, a nu se vinde separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL-AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/418/010

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

celsentri 300 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE a câte 10 comprimate maraviroc 150 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CELSENTRI 150 mg comprimate filmate
maraviroc

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ViiV Healthcare (sigla)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL-AAAA}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot: {număr}

5. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE a câte 10 comprimate de maraviroc 300 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CELSENTRI 300 mg comprimate filmate
maraviroc

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ViiV Healthcare (sigla)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL-AAAA}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot: {număr}

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU FLACON conținând maraviroc 20 mg/ml soluție orală

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CESENTRI 20 mg/ml soluție orală
maraviroc

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml soluție orală conține maraviroc 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține benzoat de sodiu (E211): a se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Conținutul flaconului:

230 ml soluție orală

Ambalajul conține un aplicator oral și un adaptor pentru flacon.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL-AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.
A se arunca la 60 de zile după prima deschidere.
A se arunca prin:

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/418/013

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

celsentri 20 mg/ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR
ETICHETA FLACONULUI – maraviroc 20 mg/ml soluție orală

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CELSENTRI 20 mg/ml soluție orală
maraviroc

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml de soluție orală conține maraviroc 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține benzoat de sodiu (E211): a se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Conținutul flaconului:
230 ml soluție orală

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.
A se arunca la 60 de zile după prima deschidere.
A se arunca prin:

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/418/013

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

CESENTRI 25 mg comprimate filmate
CESENTRI 75 mg comprimate filmate
CESENTRI 150 mg comprimate filmate
CESENTRI 300 mg comprimate filmate
maraviroc

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacție adversă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este CESENTRI și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați CESENTRI
3. Cum să luați CESENTRI
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează CESENTRI
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este CESENTRI și pentru ce se utilizează

CESENTRI conține o substanță activă numită maraviroc. Maraviroc aparține unei clase de medicamente denumite *antagoniști CCR5*. CESENTRI acționează prin blocarea receptorului denumit CCR5, pe care HIV îl utilizează pentru a pătrunde și infecta celulele din sângele dumneavoastră.

CESENTRI este folosit pentru a trata infecția cu virusul imunodeficienței umane tip 1 (HIV-1) la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste și cu greutate corporală de cel puțin 10 kg.

CESENTRI trebuie luat în asociere cu alte medicamente care sunt de asemenea utilizate pentru tratamentul infecției cu HIV. Aceste medicamente sunt denumite *medicamente anti-HIV sau antiretrovirale*.

CESENTRI, ca parte a tratamentului combinat, reduce cantitatea de virus din corpul dumneavoastră și o păstrează la o valoare redusă. Acest lucru ajută la creșterea numărului de celule CD4 din sângele dumneavoastră. Celulele CD4 sunt un tip de celule albe din sânge care sunt importante în lupta organismului dumneavoastră împotriva infecției.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați CESENTRI

Nu luați CESENTRI

- dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră, dacă el este pacientul) sunteți **alergic** la maraviroc, arahide, soia sau la oricare dintre celelalte componente ale CESENTRI (*enumerate la pct. 6*).

➔ **Discutați cu medicul** dacă dumneavoastră credeți că acest lucru este valabil în cazul dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră.

Atenționări și precauții:

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua sau administra CELSENTRI.

Medicul dumneavoastră trebuie să vă recolteze probe de sânge pentru a stabili dacă CELSENTRI este un tratament adecvat pentru dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră, dacă el este pacientul).

Unele persoane tratate cu CELSENTRI au dezvoltat reacții alergice grave sau reacții pe piele grave (vezi, de asemenea, „Reacții adverse grave” la pct. 4).

Înainte să luați acest medicament, asigurați-vă că medicul dumneavoastră știe dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți (are) sau ați/a avut în trecut una dintre următoarele

- probleme la nivelul **ficatului**, incluzând **hepatită** cronică B sau C. Numai un număr limitat de persoane cu probleme la nivelul ficatului au fost tratate cu CELSENTRI. Poate fi necesar ca funcția ficatului să vă fie atent urmărită. (Vezi, de asemenea, „Probleme la nivelul ficatului” la pct. 4).
- **tensiune arterială mică**, incluzând amețeli atunci când vă ridicați în picioare sau vă așezați rapid sau dacă utilizați medicamente care reduc tensiunea arterială. Acest lucru este provocat de scăderea bruscă a tensiunii arteriale. Dacă se întâmplă acest lucru, dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) întindeți-vă/să se întindă până când vă simțiți/se simte mai bine. Atunci când vă ridicați, ridicați-vă cât mai încet posibil.
- **tuberculoză (TBC)** sau **infecții fungice** grave. CELSENTRI vă poate crește riscul de a avea infecții.
- probleme la nivelul **rinichilor**. Acest lucru este **important în special** dacă luați anumite medicamente (vezi „CELSENTRI împreună cu alte medicamente” mai jos la pct. 2).
- **probleme cu inima sau aparatul circulator**. Numai un număr limitat de persoane cu probleme grave la nivelul inimii sau aparatului circulator au fost tratate cu CELSENTRI.
➔ **Spuneți medicului dumneavoastră** înainte de a începe tratamentul dacă considerați că una dintre aceste situații este valabilă pentru dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră).

Afecțiuni la care este necesar să fiți atent

Unele persoane tratate cu medicamente pentru infecția cu HIV dezvoltă alte afecțiuni, care pot fi grave. Acestea includ:

- simptome de infecție sau inflamație
- dureri articulare, rigiditate și probleme la nivelul oaselor

Trebuie să cunoașteți semnele și simptomele importante pe care trebuie să le urmăriți, cât timp luați CELSENTRI.

➔ **Citiți informațiile referitoare la „Alte reacții adverse posibile ale tratamentului asociat pentru HIV” la pct. 4 din acest prospect.**

Persoane vârstnice

CELSENTRI a fost luat doar de un număr limitat de persoane cu vârsta de 65 de ani sau peste. Dacă vă încadrați în această grupă de vârstă, discutați cu medicul dumneavoastră dacă puteți utiliza CELSENTRI.

Copii

Utilizarea de CELSENTRI nu a fost studiată la copii cu vârsta sub 2 ani sau cu greutatea mai mică de 10 kg. De aceea, CELSENTRI nu este recomandat la copii cu vârsta mai mică de 2 ani sau cu greutatea mai mică de 10 kg.

CELSENTRI împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) luați/ia orice alte medicamente, ați/a luat recent sau s-ar putea să luați/să ia orice alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) începeți să luați/începe să ia un medicament nou în timp ce luați/ia și CELSENTRI.

Este probabil ca medicamentele care conțin **sunătoare** (*Hypericum perforatum*) să împiedice acțiunea CELSENTRI. **Nu ar trebui să le luați în același timp cu CELSENTRI.**

Unele medicamente pot schimba cantitatea de CELSENTRI din corpul dumneavoastră atunci când sunt luate în același timp cu CELSENTRI. Acestea includ:

- alte medicamente utilizate în tratamentul infecțiilor cu **HIV** sau **hepatită C** (de exemplu atazanavir, cobicistat, darunavir, efavirenz, etravirină, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, boceprevir, telaprevir)
- **antibiotice** (claritromicină, telitromicină, rifampicină, rifabutină)
- medicamente **antifungice** (ketoconazol, itraconazol, fluconazol)
- medicamente **anticonvulsivante** (carbamazepină, fenitoină, fenobarbital).

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) luați/ia oricare dintre aceste medicamente. Astfel, medicul dumneavoastră va putea stabili doza adecvată de CELSENTRI.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să aveți un copil:

➔ **Discutați cu medicul dumneavoastră** despre riscurile și beneficiile administrării CELSENTRI.

Alăptarea **nu este recomandată** la femeile care sunt în evidență cu HIV, deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.

Nu se cunoaște dacă substanța activă din CELSENTRI poate ajunge în laptele matern.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, **trebuie să discutați cu** medicul dumneavoastră **cât mai curând posibil**.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

CELSENTRI vă poate provoca amețeli.

➔ **Nu conduceți vehicule, nu mergeți cu bicicleta sau nu folosiți utilaje și mașini** dacă nu sunteți sigur că nu sunteți afectat.

CELSENTRI conține lecitină din soia și sodiu.

Nu utilizați acest medicament dacă sunteți alergic la arahide sau soia.

CELSENTRI conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) în fiecare comprimat, adică practic “nu conține sodiu”.

3. Cum să luați CELSENTRI

Luați sau administrați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Medicul dumneavoastră vă va sfătui dacă este mai bine să luați CELSENTRI soluție orală în cazul în care dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) nu puteți (nu poate) înghiți comprimate.

Ce doză să luați

Adulți

Doza recomandată de CELSENTRI este de 150 mg, 300 mg sau 600 mg de două ori pe zi, în funcție de alte medicamente pe care le luați în asociere. Luați întotdeauna doza recomandată de medicul dumneavoastră.

Probleme la nivelul rinichilor

Dacă aveți vreo problemă la rinichi, medicul dumneavoastră vă poate modifica doza.

➔ **Discutați cu medicul** dacă acest lucru se aplică în cazul dumneavoastră.

Adolescenți și copii cu vârsta începând de la 2 ani și cu greutate de cel puțin 10 kg

Medicul dumneavoastră va decide doza corectă de CELSENTRI pe baza greutății și a administrării altor medicamente în același timp.

CELSENTRI poate fi luat cu sau fără alimente. CELSENTRI trebuie întotdeauna luat pe cale orală.

CELSENTRI trebuie luat în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul HIV. Citiți Prospectele acestor medicamente pentru informații privind utilizarea lor.

Dacă luați sau administrați mai mult CELSENTRI decât trebuie

Dacă ați luat sau administrat accidental o doză prea mare de CELSENTRI

➔ **Informați imediat medicul sau mergeți la cel mai apropiat spital.**

Dacă uitați să luați sau să administrați CELSENTRI

Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) uitați să luați o doză de CELSENTRI, luați-o sau administrați-o imediat ce vă amintiți și continuați cu următoarea doză la ora obișnuită.

Dacă se apropie momentul să luați următoarea doză, nu luați sau administrați doza uitată. Așteptați pentru următoarea doză la ora obișnuită.

Nu luați sau administrați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) încetați să luați/încetează să ia CELSENTRI

Continuați să luați CELSENTRI până când medicul dumneavoastră vă spune să opriți tratamentul.

Administrarea medicamentelor la orele indicate în fiecare zi este importantă, deoarece se asigură faptul că infecția HIV nu crește în corpul dumneavoastră. De aceea, este important să continuați să luați CELSENTRI corect, așa cum este descris mai sus și să încetați tratamentul numai dacă medicul vă spune acest lucru dumneavoastră (sau copilului dumneavoastră).

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă observați orice modificare a stării dumneavoastră de sănătate sau a copilului dumneavoastră.

Reacții adverse grave – solicitați imediat asistență medicală

Reacții alergice grave sau reacții pe piele grave

Unele persoane tratate cu CELSENTRI au dezvoltat reacții grave și care pun viața în pericol la nivelul pielii și alergice. Acestea sunt rare și pot afecta până la 1 din 1000 de persoane care iau CELSENTRI.

Dacă aveți oricare dintre următoarele simptome în timp ce luați CELSENTRI:

- umflare a feței, buzelor sau limbii
 - dificultăți la respirație
 - erupții extinse la nivelul pielii
 - febră (temperatură crescută)
 - vezicule și descumare a pielii, în special în jurul gurii, nasului, ochilor și organelor genitale.
- ➔ **Solicitați imediat asistență medicală** dacă aveți aceste simptome. **Opriti administrarea CELSENTRI.**

Probleme la nivelul ficatului

Acestea sunt rare și pot afecta până la 1 din 1000 persoane care iau CELSENTRI.

Semnele includ:

- pierdere a poftei de mâncare
- greață sau vărsături
- îngălbenire a pielii sau a albului ochilor
- erupții trecătoare pe piele sau mâncărime
- senzație de oboseală
- durere de stomac sau sensibilitate
- urină închisă la culoare
- somnolență și confuzie
- febră (temperatură crescută)

➔ **Contactați imediat un medic** dacă aveți aceste simptome. **Opriti administrarea CELSENTRI.**

Alte reacții adverse

Reacțiile adverse frecvente

Acestea pot afecta **1 până la 10 din 100 persoane:**

- diaree, greață, durere de stomac, vânturi (*flatulență*)
- pierdere a poftei de mâncare
- durere de cap, somn dificil, depresie
- erupție trecătoare pe piele (*vezi, de asemenea „Reacții alergice grave sau reacții pe piele grave” la începutul pct. 4*)
- senzație de slăbiciune sau lipsă de energie, anemie (observată în rezultatele testelor de sânge)
- creștere a valorilor enzimelor hepatice (observată în rezultatele testelor de sânge), care pot fi un semn al problemelor la nivelul ficatului (*vezi, de asemenea, „Probleme la nivelul ficatului” la începutul pct. 4*).

Reacții adverse mai puțin frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 100 persoane**

- infecție la nivelul plămânului
- infecții fungice ale esofagului
- crizele convulsive (*convulsii*)
- senzație de amețală, leșin sau dezorientare atunci când vă ridicați în picioare
- insuficiență renală, prezența proteinelor în urină
- creștere a valorilor concentrației unei substanțe cunoscută sub denumirea de CPK (observată în rezultatele testelor de sânge) care este un semn al inflamației sau deteriorării mușchilor.

Reacții adverse rare

Acestea pot afecta **până la 1 din 1000 persoane**:

- durere în piept (cauzată de reducerea debitului de sânge către inimă)
- scădere a masei musculare
- unele tipuri de cancer, precum cancer al esofagului și al ductului biliar
- senzație de amețeli, leșin sau senzație de leșin apărute atunci când vă ridicați în picioare
- scădere a numărului de celule din sânge (observată în rezultatele testelor de sânge)

Alte reacții adverse posibile ale tratamentului asociat pentru HIV

Persoanele tratate cu terapie asociată pentru HIV pot avea și alte reacții adverse.

Simptome de infecție sau de inflamație

Persoanele cu infecție cu HIV în stadiu avansat (SIDA) au sistemul imunitar slăbit și sunt mai predispuse să dezvolte infecții grave (*infecții oportuniste*). Când aceste persoane încep tratamentul, sistemul imunitar devine mai puternic, astfel încât organismul începe să lupte împotriva infecțiilor.

Simptomele de infecție și inflamație se pot dezvolta, fiind cauzate de:

- infecții vechi, ascunse, care reapar deoarece organismul luptă împotriva lor
- atacul sistemului imunitar împotriva țesutului sănător din organism (*afecțiuni autoimune*).

Simptomele ale afecțiunilor autoimune se pot dezvolta timp de mai multe luni după ce începeți să luați medicamentul pentru a vă trata infecția cu HIV. Simptomele pot include:

- slăbiciune musculară
- slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și avansează spre trunchi
- palpitații sau tremor
- hiperactivitate (agitație și mișcare excesive.)

Dacă aveți orice simptome de infecție sau dacă observați oricare dintre simptomele menționate mai sus:

➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră.** Nu luați alte medicamente pentru infecție fără recomandarea medicului.

Durere articulară, rigiditate și probleme la nivelul oaselor

Unele persoane tratate cu terapie asociată pentru infecția cu HIV dezvoltă o afecțiune numită *osteonecroză*. În cadrul acestei boli, o parte din țesutul osos se distruge din cauza aportului redus de sânge către țesutul osos.

Nu se cunoaște cât de frecventă este această afecțiune. Puteți fi mai predispuși să o dezvoltați:

- dacă luați tratament asociat o perioadă lungă de timp
- dacă luați concomitent medicamente antiinflamatoare numite corticosteroizi
- în cazul în care consumați alcool etilic
- dacă aveți un sistem imunitar foarte slăbit
- dacă sunteți supraponderal(ă).

Semnele acestei afecțiuni includ:

- rigiditate a articulațiilor
- disconfort și durere (în special la nivelul șoldului, genunchiului sau umărului)
- dificultate la mișcare.

Dacă observați oricare dintre aceste simptome:

- **Spuneți medicului dumneavoastră.**

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau cu farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți

raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează CELSENTRI

A nu se lăsa acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați CELSENTRI după data de expirare înscrisă pe cutie, blister sau eticheta flaconului. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține CELSENTRI

- Substanța activă este maraviroc. Fiecare comprimat filmat conține maraviroc 25 mg, 75 mg, 150 mg sau 300 mg.
- Celelalte componente sunt:

Nucleu: celuloză microcristalină, hidrogenofosfat de calciu anhidru, amidon glicolat de sodiu, stearat de magneziu.

Film: alcool polivinilic, dioxid de titan (E171), macrogol 3350, talc, lecitină de soia, lac de aluminiu indigo carmin (E132)

Cum arată CELSENTRI și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate CELSENTRI sunt de culoare albastru și inscripționate cu “MVC 25”, “MVC 75”, “MVC 150” sau “MVC 300”.

Comprimatele filmate CELSENTRI 25 mg și 75 mg sunt disponibile în flacoane a câte 120 de comprimate.

Comprimatele filmate CELSENTRI 150 mg și 300 mg sunt disponibile în flacoane a câte 180 de comprimate sau în cutii cu blistere conținând 30, 60, 90 comprimate filmate și ambalaje multiple conținând 180 (2 cutii a 90) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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
viiv.fi.pt@viivhealthcare.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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>

Prospect: informații pentru utilizator

CELSENTRI 20 mg/ml soluție orală maraviroc

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacție adversă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este CELSENTRI și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați CELSENTRI
3. Cum să luați CELSENTRI
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează CELSENTRI
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este CELSENTRI și pentru ce se utilizează

CELSENTRI conține o substanță activă numită maraviroc. Maraviroc aparține unei clase de medicamente denumite antagoniști CCR5. CELSENTRI acționează prin blocarea receptorului denumit CCR5, pe care HIV îl utilizează pentru a pătrunde și infecta celulele din sângele dumneavoastră.

CELSENTRI este folosit pentru a trata infecția cu virusul imunodeficienței umane tip 1 (HIV-1) la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste și cu greutate corporală de cel puțin 10 kg.

CELSENTRI trebuie luat în asociere cu alte medicamente care sunt de asemenea utilizate pentru tratamentul infecției cu HIV. Aceste medicamente sunt denumite *medicamente anti-HIV sau antiretrovirale*.

CELSENTRI, ca parte a tratamentului combinat, reduce cantitatea de virus din corpul dumneavoastră și o păstrează la o valoare redusă. Acest lucru ajută la creșterea numărului de celule CD4 din sângele dumneavoastră. Celulele CD4 sunt un tip de celule albe din sânge care sunt importante în lupta organismului dumneavoastră împotriva infecției.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați CELSENTRI

Nu luați CELSENTRI

- dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră, dacă el este pacientul) sunteți **alergic** la maraviroc sau la oricare dintre celelalte componente ale CELSENTRI (*enumerate la pct. 6*).

➔ **Discutați cu medicul** dacă dumneavoastră credeți că acest lucru este valabil în cazul dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua sau administra CELSENTRI.

Medicul dumneavoastră trebuie să vă recolteze probe de sânge pentru a stabili dacă CELSENTRI este un tratament adecvat pentru dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră, dacă el este pacientul).

Unele persoane tratate cu CELSENTRI au dezvoltat reacții alergice grave sau reacții pe piele grave (vezi, de asemenea, „Reacții adverse grave” la pct. 4).

Înainte să luați acest medicament, asigurați-vă că medicul dumneavoastră știe dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți (are) sau ați/a avut în trecut una dintre următoarele:

- probleme la nivelul **ficatului**, incluzând **hepatită** cronică B sau C. Numai un număr limitat de persoane cu probleme la nivelul ficatului au fost tratate cu CELSENTRI. Poate fi necesar ca funcția ficatului să vă fie atent urmărită. (Vezi, de asemenea, „Probleme la nivelul ficatului” la pct. 4).
- **tensiune arterială mică**, incluzând amețeli atunci când vă ridicați în picioare sau vă așezați rapid sau dacă utilizați medicamente care reduc tensiunea arterială. Acest lucru este provocat de scăderea bruscă a tensiunii arteriale. Dacă se întâmplă acest lucru, dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) întindeți-vă/să se întindă până când vă simțiți/se simte mai bine. Atunci când vă ridicați, ridicați-vă cât mai încet posibil.
- **tuberculoză (TBC)** sau **infecții fungice** grave. CELSENTRI vă poate crește riscul de a avea infecții.
- probleme la nivelul **rinichilor**. Acest lucru este important în special dacă luați anumite medicamente (vezi „CELSENTRI împreună cu alte medicamente” mai jos la pct. 2).
- **probleme cu inima sau aparatul circulator**. Numai un număr limitat de persoane cu probleme grave la nivelul inimii sau aparatului circulator au fost tratate cu CELSENTRI.
➔ **Spuneți medicului dumneavoastră** înainte de a începe tratamentul dacă considerați că una dintre aceste situații este valabilă pentru dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră).

Afecțiuni la care este necesar să fiți atent

Unele persoane tratate cu medicamente pentru infecția cu HIV dezvoltă alte afecțiuni, care pot fi grave. Acestea includ:

- simptome de infecție sau inflamație
- dureri articulare, rigiditate și probleme la nivelul oaselor.

Trebuie să cunoașteți semnele și simptomele importante pe care trebuie să le urmăriți, cât timp luați CELSENTRI.

➔ **Citiți informațiile referitoare la „Alte reacții adverse posibile ale tratamentului asociat pentru HIV” la pct. 4 din acest prospect.**

Persoane vârstnice

CELSENTRI a fost luat doar de un număr limitat de persoane cu vârsta de 65 de ani sau peste. Dacă vă încadrați în această grupă de vârstă, discutați cu medicul dumneavoastră dacă puteți utiliza CELSENTRI.

Copii

CELSENTRI nu a fost studiat la copii cu vârsta sub 2 ani sau cu greutatea mai mică de 10 kg. De aceea, CELSENTRI nu este recomandat la copii cu vârsta mai mică de 2 ani sau cu greutatea mai mică de 10 kg.

CESENTRI împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) luați/ia orice alte medicamente, ați/a luat recent sau s-ar putea să luați/să ia orice alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) începeți să luați/începe să ia un medicament nou în timp ce luați/ia și CESENTRI.

Este probabil ca medicamentele care conțin **sunătoare** (*Hypericum perforatum*) să împiedice acțiunea CESENTRI. **Nu ar trebui să le luați în același timp cu CESENTRI.**

Unele medicamente pot schimba cantitatea de CESENTRI din corpul dumneavoastră atunci când sunt luate în același timp cu CESENTRI. Acestea includ:

- alte medicamente utilizate în tratamentul infecțiilor cu **HIV** sau **hepatită C** (de exemplu atazanavir, cobicistat, darunavir, efavirenz, etravirină, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, boceprevir, telaprevir)
- **antibiotice** (claritromicină, telitromicină, rifampicină, rifabutină)
- medicamente **antifungice** (ketoconazol, itraconazol, fluconazol)
- medicamente **anticonvulsivante** (carbamazepină, fenitoină, fenobarbital).

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) luați/ia oricare dintre aceste medicamente. Astfel, medicul dumneavoastră va putea stabili doza adecvată de CESENTRI.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să aveți un copil:

➔ **Discutați cu medicul dumneavoastră** despre riscurile și beneficiile administrării CESENTRI.

Alăptarea **nu este recomandată** la femeile care sunt în evidență cu HIV, deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.

Nu se cunoaște dacă substanța activă din CESENTRI poate ajunge în laptele matern.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, **trebuie să discutați cu** medicul dumneavoastră **cât mai curând posibil**

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

CESENTRI vă poate provoca amețeli.

➔ **Nu conduceți vehicule, nu mergeți cu bicicleta sau nu folosiți utilaje și mașini** dacă nu sunteți sigur că nu sunteți afectat.

CESENTRI conține benzoat de sodiu și sodiu.

CESENTRI conține benzoat de sodiu (E221) 1 mg în fiecare ml.

CESENTRI conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) în fiecare mL, adică practic “nu conține sodiu”.

3. Cum să luați CESENTRI

Luați sau administrați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Medicul dumneavoastră vă va sfătui dacă este mai bine să luați CELSENTRI soluție orală în cazul în care dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) nu puteți (nu poate) înghiți comprimate.

Ce doză să luați

Adulți

Doza recomandată de CELSENTRI este de 150 mg (7,5 ml), 300 (15 ml) mg sau 600 (30 ml) mg de două ori pe zi, în funcție de alte medicamente pe care le luați în asociere. Luați întotdeauna doza recomandată de medicul dumneavoastră.

Probleme la nivelul rinichilor

Dacă aveți vreo problemă la rinichi, medicul dumneavoastră vă poate modifica doza.

➔ **Discutați cu medicul** dacă acest lucru se aplică în cazul dumneavoastră.

Adolescenți și copii cu vârsta începând de la 2 ani și cu greutate de cel puțin 10 kg

Medicul dumneavoastră va decide doza corectă de CELSENTRI pe baza greutății și a administrării altor medicamente în același timp.

Consultați diagrama și instrucțiunile de la sfârșitul acestei secțiuni pentru a măsura și a lua (sau a administra) o doză de medicament.

CELSENTRI poate fi luat cu sau fără alimente. CELSENTRI trebuie întotdeauna luat pe cale orală.

CELSENTRI trebuie luat în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul HIV. Citiți Prospectele acestor medicamente pentru informații privind utilizarea lor.

Dacă luați sau administrați mai mult CELSENTRI decât trebuie

Dacă ați luat sau administrat accidental o doză prea mare de CELSENTRI

➔ **Informați imediat medicul sau mergeți la cel mai apropiat spital.**

Dacă uitați să luați sau să administrați CELSENTRI

Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) uitați să luați o doză de CELSENTRI, luați-o sau administrați-o imediat ce vă amintiți și continuați cu următoarea doză la ora obișnuită.

Dacă se apropie momentul să luați următoarea doză, nu luați sau administrați doza uitată. Așteptați pentru următoarea doză la ora obișnuită.

Nu luați sau administrați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

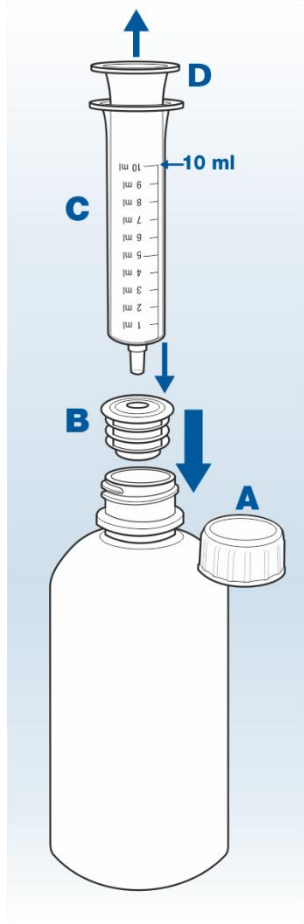
Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) încetați să luați/încetează să ia CELSENTRI

Continuați să luați CELSENTRI până când medicul dumneavoastră vă spune să opriți tratamentul.

Administrarea medicamentelor la orele indicate în fiecare zi este importantă, deoarece se asigură faptul că infecția HIV nu crește în corpul dumneavoastră. De aceea, este important să continuați să luați CELSENTRI corect, așa cum este descris mai sus și să încetați tratamentul numai dacă medicul vă spune acest lucru dumneavoastră (sau copilului dumneavoastră).

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Cum să măsoarați doza și să luați medicamentul



Utilizați aplicatorul oral disponibil în ambalaj pentru a vă măsura corect doza.

1. **Îndepărtați capacul flaconului (A).** Țineți-l în siguranță.
2. Țineți bine flaconul. **Împingeți adaptorul din plastic (B) în gâtul flaconului**, astfel încât acesta să fie complet introdus.
3. **Introduceți aplicatorul (C) ferm în adaptor.**
4. Întoarceți flaconul cu capul în jos..
5. **Trageți de pistonul aplicatorului (D) până când acesta va conține prima parte din întreaga doză.**
6. Întoarceți flaconul în sus în poziția corectă. **Scoateți aplicatorul din adaptor.**
7. **Puneți aplicatorul în gura dumneavoastră (sau a copilului dumneavoastră)**, așezând vârful aplicatorului în interiorul obrazului. **Împingeți încet pistonul**, lăsând timp pentru a înghiți. **Nu împingeți prea tare** pentru a nu împrăști lichidul în spatele gâtului, deoarece acest lucru ar putea provoca sufocare.
8. **Repețiți pașii de la 3 până la 7** în același mod până când este administrată întreaga doză. De exemplu, dacă doza este de 15 ml, aveți nevoie de o doză și jumătate de medicament.
9. **Îndepărtați aplicatorul și spălați-l bine** cu apă curată după ce l-ați folosit. Lăsați-l să se usuce complet înainte de a-l folosi din nou.
10. **Închideți bine flaconul** cu capacul, lăsând adaptorul la loc.

Aruncați orice cantitate rămasă neutilizată din soluția orală după 60 de zile de la prima deschidere a flaconului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă observați orice modificare a stării dumneavoastră de sănătate sau a copilului dumneavoastră.

Reacții adverse grave – solicitați imediat asistență medicală

Reacții alergice grave sau reacții pe piele grave

Unele persoane tratate cu CELSENTRI au dezvoltat reacții grave și care pun viața în pericol la nivelul pielii și alergice. Acestea sunt rare și pot afecta până la 1 din 1000 de persoane care iau CELSENTRI.

Dacă aveți oricare dintre următoarele simptome în timp ce luați CELSENTRI:

- umflare a feței, buzelor sau limbii
 - dificultăți la respirație
 - erupții extinse la nivelul pielii
 - febră (temperatură crescută)
 - vezicule și descumare a pielii, în special în jurul gurii, nasului, ochilor și organelor genitale.
- ➔ **Solicitați imediat asistență medicală** dacă aveți aceste simptome. **Opriți administrarea CELSENTRI.**

Probleme la nivelul ficatului

Acestea sunt rare și pot afecta până la 1 din 1000 persoane care iau CELSENTRI.

Semnele includ:

- pierdere a poftei de mâncare
- greață sau vărsături
- îngălbenire a pielii sau a albului ochilor
- erupții trecătoare pe piele sau mâncărime
- senzație de oboseală
- durere de stomac sau sensibilitate
- urină închisă la culoare
- somnolență și confuzie
- febră (temperatură crescută)

➔ **Contactați imediat un medic** dacă aveți aceste simptome. **Opriți administrarea CELSENTRI.**

Alte reacții adverse

Reacțiile adverse frecvente

Acestea pot afecta **1 până la 10 din 100 persoane:**

- diaree, greață, durere de stomac, vânturi (*flatulență*)
- pierdere a poftei de mâncare
- durere de cap, somn dificil, depresie
- erupție trecătoare pe piele (*vezi, de asemenea „Reacții alergice grave sau reacții pe piele grave” la începutul pct. 4*)
- senzație de slăbiciune sau lipsă de energie, anemie (observată în rezultatele testelor de sânge)
- creștere a valorilor enzimelor hepatice (observată în rezultatele testelor de sânge), care pot fi un semn al problemelor la nivelul ficatului (*vezi, de asemenea, „Probleme la nivelul ficatului” la începutul pct. 4*).

Reacții adverse mai puțin frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 100 persoane:**

- infecție la nivelul plămânului
- infecții fungice ale esofagului
- crizele convulsive (*convulsii*)
- senzație de amețeață, leșin sau dezorientare atunci când vă ridicați în picioare

- insuficiență renală, prezența proteinelor în urină
- creștere a valorilor concentrației unei substanțe cunoscută sub denumirea de CPK (observată în rezultatele testelor de sânge) care este un semn al inflamației sau deteriorării mușchilor.

Reacții adverse rare

Acestea pot afecta **până la 1 din 1000 persoane**:

- durere în piept (cauzată de reducerea debitului de sânge către inimă)
- scădere a masei musculare
- unele tipuri de cancer, precum cancer al esofagului și al ductului biliar
- senzație de amețeli, leșin sau senzație de leșin apărute atunci când vă ridicați în picioare
- scădere a numărului de celule din sânge (observată în rezultatele testelor de sânge)

Alte reacții adverse posibile ale tratamentului asociat pentru HIV

Persoanele tratate cu terapie asociată pentru HIV pot avea și alte reacții adverse.

Simptome de infecție sau de inflamație

Persoanele cu infecție cu HIV în stadiu avansat (SIDA) au sistemul imunitar slăbit și sunt mai predispuse să dezvolte infecții grave (*infecții oportuniste*). Când aceste persoane încep tratamentul, sistemul imunitar devine mai puternic, astfel încât organismul începe să lupte împotriva infecțiilor.

Simptomele de infecție și inflamație se pot dezvolta, fiind cauzate de:

- infecții vechi, ascunse, care reapar deoarece organismul luptă împotriva lor
- atacul sistemului imunitar împotriva țesutului sănător din organism (*afecțiuni autoimune*).

Simptomele ale afecțiunilor autoimune se pot dezvolta timp de mai multe luni după ce începeți să luați medicamentul pentru a vă trata infecția cu HIV. Simptomele pot include:

- slăbiciune musculară
- slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și avansează spre trunchi
- palpitații sau tremor
- hiperactivitate (agitație și mișcare excesive.)

Dacă aveți orice simptome de infecție sau dacă observați oricare dintre simptomele menționate mai sus:

- ➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră.** Nu luați alte medicamente pentru infecție fără recomandarea medicului.

Durere articulară, rigiditate și probleme la nivelul oaselor

Unele persoane tratate cu terapie asociată pentru infecția cu HIV dezvoltă o afecțiune numită *osteonecroză*. În cadrul acestei boli, o parte din țesutul osos se distruge din cauza aportului redus de sânge către țesutul osos.

Nu se cunoaște cât de frecventă este această afecțiune. Puteți fi mai predispuși să o dezvoltați:

- dacă luați tratament asociat o perioadă lungă de timp
- dacă luați concomitent medicamente antiinflamatoare numite corticosteroizi
- în cazul în care consumați alcool etilic
- dacă aveți un sistem imunitar foarte slăbit
- dacă sunteți supraponderal(ă).

Semnele acestei afecțiuni includ:

- rigiditate a articulațiilor
- disconfort și durere (în special la nivelul șoldului, genunchiului sau umărului)
- dificultate la mișcare.

Dacă observați oricare dintre aceste simptome:

- **Spuneți medicului dumneavoastră.**

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau cu farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează CELSENTRI

A nu se lăsa acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați CELSENTRI după data de expirare înscrisă pe flacon și cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra soluția orală la temperaturi sub 30°C.

A se arunca la 60 de zile după deschidere. A se scrie pe cutie, în spațiul destinat, data la care soluția orală trebuie aruncată. Data trebuie scrisă imediat ce flaconul a fost deschis pentru prima utilizare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține CELSENTRI

- Substanța activă este maraviroc 20 mg în fiecare ml de soluție.
- Celelalte componente sunt: acid citric (anhidru), citrat de sodiu dihidrat, sucraloză, benzoat de sodiu (E211), aromă de căpșuni (501440T), apă purificată.

Cum arată CELSENTRI și conținutul ambalajului

CELSENTRI soluție orală este disponibil în cutie conținând un flacon din polietilenă de înaltă densitate, cu capac cu protecție pentru copii. Soluția este incoloră, cu aromă de căpșuni. Flaconul conține 230 ml maraviroc soluție (20 mg/ml). Ambalajul include un aplicator de dozare orală și un adaptor pentru flacon, care trebuie montat la flacon înainte de utilizare.

Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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
viiv.fi.pt@viivhealthcare.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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>