

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

CELSENTRI 25 mg filmom obalené tablety
CELSENTRI 75 mg filmom obalené tablety
CELSENTRI 150 mg filmom obalené tablety
CELSENTRI 300 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

CELSENTRI 25 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg maraviroku.

Pomocná látka so známym účinkom: každá 25 mg filmom obalená tableta obsahuje 0,14 mg sójového lecitínu.

CELSENTRI 75 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg maraviroku.

Pomocná látka so známym účinkom: každá 75 mg filmom obalená tableta obsahuje 0,42 mg sójového lecitínu.

CELSENTRI 150 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg maraviroku.

Pomocná látka so známym účinkom: každá 150 mg filmom obalená tableta obsahuje 0,84 mg sójového lecitínu.

CELSENTRI 300 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg maraviroku.

Pomocná látka so známym účinkom: každá 300 mg filmom obalená tableta obsahuje 1,68 mg sójového lecitínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

CELSENTRI 25 mg filmom obalené tablety

Modré bikonvexné oválne filmom obalené tablety s približnými rozmermi 4,6 mm x 8,0 mm a s vyrazeným nápisom „MVC 25“.

CELSENTRI 75 mg filmom obalené tablety

Modré bikonvexné oválne filmom obalené tablety s približnými rozmermi 6,74 mm x 12,2 mm a s vyrazeným nápisom „MVC 75“.

CELSENTRI 150 mg filmom obalené tablety

Modré bikonvexné oválne filmom obalené tablety s približnými rozmermi 8,56 mm x 15,5 mm a s vyrazeným nápisom „MVC 150“.

CELSENTRI 300 mg filmom obalené tablety

Modré bikonvexné oválne filmom obalené tablety s približnými rozmermi 10,5 mm x 19,0 mm a s vyrazeným nápisom „MVC 300“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

CELSENTRI je indikovaný v kombinácii s inými antiretrovirotikami predtým liečeným dospelým, dospievajúcim a deťom vo veku od 2 rokov a s telesnou hmotnosťou aspoň 10 kg, ktorí sú infikovaní detegovateľne jedine CCR5-tropným HIV-1 (pozri časti 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou infekcie HIV.

Dávkovanie

Pred užitím CELSENTRI musí byť z čerstvo odobratej krvnej vzorky adekvátne validovanou a senzitívnou detekčnou metódou potvrdená detegovateľnosť len CCR5-tropného HIV-1 (to znamená, že sa nezistí CXCR4 alebo duálne/zmiešane-tropný vírus). V klinických štúdiách s CELSENTRI sa používal test Trofile (od spoločnosti Monogram, "Monogram Trofile assay") (pozri časti 4.4 a 5.1). Tropizmus vírusu sa nedá podľa predchádzajúcej liečby pacienta a vyšetrením skladovaných vzoriek bezpečne predvídať.

V súčasnosti neexistujú údaje o opätovnom použití CELSENTRI u pacientov, ktorí majú aktuálne detegovateľný len CCR5-tropný HIV-1, ale v minulosti u nich zlyhala liečba s CELSENTRI (alebo iným antagonistom CCR5) pre prítomnosť CXCR4 alebo duálne/zmiešane-tropného vírusu. Neexistujú údaje o zmene liečby z antiretrovirotika inej triedy na CELSENTRI u virologicky suprimovaných pacientov. Je potrebné zvážiť alternatívne možnosti liečby.

Dospelí

Odporúčaná dávka CELSENTRI je 150 mg (so silným inhibítorom CYP3A a silným induktorom CYP3A alebo bez neho), 300 mg (bez silných inhibítorov alebo induktorov CYP3A) alebo 600 mg dvakrát denne (so silným induktorom CYP3A a bez silného inhibítora CYP3A) v závislosti od interakcií so súbežnou antiretrovírusovou liečbou a s inými liekmi (pozri časť 4.5).

Deti vo veku od 2 rokov a s telesnou hmotnosťou aspoň 10 kg

Odporúčaná dávka CELSENTRI sa má určiť na základe telesnej hmotnosti (kg) a nemá prekročiť odporúčanú dávku pre dospelých. Ak dieťa nedokáže spoľahlivo prehltnúť tablety CELSENTRI, má sa predpísať perorálny roztok (20 mg na ml) (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre perorálny roztok CELSENTRI).

Odporúčaná dávka CELSENTRI sa líši v závislosti od interakcií so súbežnou antiretrovírusovou liečbou a s inými liekmi. Zodpovedajúce dávkovanie u dospelých, pozri časť 4.5.

Veľa liekov má výrazný vplyv na expozíciu maraviroku v dôsledku liekových interakcií. Pred určením dávky CELSENTRI podľa telesnej hmotnosti si pozrite, prosím, tabuľku 2 v časti 4.5, aby ste starostlivo stanovili zodpovedajúcu dávku pre dospelých. Zodpovedajúcu dávku pre deti je potom možné nájsť v tabuľke 1 uvedenej nižšie. Ak si stále nie ste istý, poraďte sa s lekárnikom.

Tabuľka 1: Odporúčaná dávkovacia schéma pre deti vo veku od 2 rokov a s telesnou hmotnosťou aspoň 10 kg

Dávkovanie u dospelých*	Súbežne podávané lieky	Dávka CELSENTRI pre deti určená podľa telesnej hmotnosti			
		10 až menej ako 20 kg	20 až menej ako 30 kg	30 až menej ako 40 kg	Aspoň 40 kg
150 mg dvakrát denne	CELSENTRI s liekmi, ktoré sú silnými inhibítormi CYP3A (a s induktorom CYP3A alebo bez neho)	50 mg dvakrát denne	75 mg dvakrát denne	100 mg dvakrát denne	150 mg dvakrát denne
300 mg dvakrát denne	CELSENTRI s liekmi, ktoré nie sú silnými inhibítormi CYP3A ani silnými induktormi CYP3A	Údaje podporujúce tieto dávky chýbajú.		300 mg dvakrát denne	300 mg dvakrát denne
600 mg dvakrát denne	CELSENTRI s liekmi, ktoré sú induktormi CYP3A (bez silného inhibítora CYP3A)	Údaje podporujúce tieto dávky chýbajú a CELSENTRI sa neodporúča podávať deťom, ktoré súbežne užívajú interagujúce lieky, ktoré by u dospelých vyžadovali dávku 600 mg dvakrát denne.			

* Založené na liekových interakciách (pozri časť 4.5)

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Skúsenosti s podávaním CELSENTRI pacientom starším ako 65 rokov sú obmedzené (pozri časť 5.2), preto sa má v tejto skupine pacientov CELSENTRI používať s opatnosťou.

Porucha funkcie obličiek

U dospelých pacientov s klírensom kreatinínu < 80 ml/min, ktorí užívajú aj silné inhibítory CYP3A4, sa má dávkový interval maraviroku upraviť na 150 mg jedenkrát denne (pozri časti 4.4 a 4.5).

Príkladmi látok/režimov s takýmto silným inhibičným účinkom na CYP3A4 sú:

- inhibítory proteázy posilnené ritonavírom (okrem tipranaviru/ritonaviru),
- kobicistat,
- itraconazol, vorikonazol, klaritromycín a telitromycín,
- telaprevir a boceprevir.

U dospelých pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CLcr < 30 ml/min), ktorí užívajú silné inhibítory CYP3A4, sa má CELSENTRI používať s opatnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

K dispozícii nie sú žiadne údaje umožňujúce odporučiť špecifickú dávku pre pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek. Preto sa má v tejto skupine pacientov CELSENTRI používať s opatnosťou.

Porucha funkcie pečene

U dospelých pacientov s poruchou funkcie pečene existujú len limitované údaje a k dispozícii nie sú žiadne údaje umožňujúce odporučiť špecifickú dávku pre pediatrických pacientov. Preto sa má u pacientov s poruchou funkcie pečene CELSENTRI používať s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrickí pacienti (deti mladšie ako 2 roky alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 10 kg)

Bezpečnosť a účinnosť CELSENTRI u detí mladších ako 2 roky alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 10 kg neboli stanovené (pozri časť 5.2). K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

CELSENTRI sa môže užívať s jedlom alebo nalačno.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na sóju, arašidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri užívaní

Ochorenie pečene

Bezpečnosť a účinnosť maraviroku sa neskúmala špecificky u pacientov so sprievodnými závažnými poškodeniami pečene.

V súvislosti s podávaním maraviroku boli hlásené prípady hepatotoxicity a hepatálneho zlyhania s alergickými prejavmi. Okrem toho, počas štúdií s HIV infikovanými jedincami, ktorí už boli v minulosti liečení, sa po maraviroku pozoroval nárast hepatálnych nežiaducich reakcií, aj keď sa nezistil celkový nárast abnormálnych hodnôt testov pečeňových funkcií stupňa 3/4 podľa ACTG (pozri časť 4.8). Poruchy pečene a žlčových ciest hlásené u doteraz neliečených pacientov boli menej časté a vyvážené medzi liečenými skupinami (pozri časť 4.8). Pacienti s preexistujúcou dysfunkciou pečene vrátane chronickej aktívnej hepatitídy môžu mať počas kombinovanej antiretrovírusovej liečby zvýšenú frekvenciu abnormálnych hodnôt testov pečeňových funkcií a majú byť podľa štandardných postupov sledovaní.

U akéhokoľvek pacienta s príznakmi alebo prejavmi akútnej hepatitídy treba prísne zvážiť ukončenie liečby maravirokom, a to najmä ak existuje podozrenie na liekovú precitlivosť alebo ak sa objaví zvýšenie hodnôt hepatálnych transamináz s vyrážkou alebo inými systémovými prejavmi možnej hypersenzitivity (t. j. svrbivá vyrážka, eozinofília alebo zvýšenie hodnôt IgE).

K dispozícii sú obmedzené údaje u pacientov so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C (pozri časť 5.1). Pri liečbe týchto pacientov je potrebná obozretnosť. V prípade súbežného podávania antivírusovej liečby hepatitídy B a/alebo C sa oboznámte aj s príslušnými informáciami o predpisovaní.

Skúsenosti s liečbou pacientov so zníženou funkciou pečene sú obmedzené, preto sa má v tejto skupine pacientov maravirok používať s opatrnosťou (pozri časti 4.2 a 5.2).

Závažné kožné reakcie a závažné reakcie z precitlivosti

U pacientov, ktorí užívali maravirok, boli hlásené reakcie z precitlivosti vrátane závažných a potenciálne život ohrozujúcich príhod, pričom vo väčšine prípadov pacienti súbežne užívali ďalšie lieky súvisiace s týmito reakciami. Medzi tieto reakcie patrili vyrážka, horúčka a niekedy aj orgánová dysfunkcia a zlyhanie pečene. Ak vzniknú prejavy alebo príznaky závažných kožných reakcií alebo závažných reakcií z precitlivosti, podávanie maraviroku a iných podozrivých liekov treba ihneď ukončiť. Je potrebné sledovať klinický stav a príslušné biochemické parametre krvi a začať náležitú liečbu.

Kardiovaskulárna bezpečnosť

Údaje o podávaní maraviroku pacientom so závažným kardiovaskulárnym ochorením sú obmedzené, preto pri liečbe takýchto pacientov maravirom treba postupovať obzvlášť opatrne. V pivotných štúdiách už liečených pacientov boli koronárne srdcové príhody častejšie u pacientov liečených maravirom ako placebo (11 počas 609 pacientorokov (patient years, PY) voči 0 počas 111 PY zo sledovaných). V liečbe doteraz neliečených pacientov došlo k týmto príhodám v rovnako nízkom pomere u maraviroku a kontroly (efavirenz).

Posturálna hypotenzia

V štúdiách so zdravými dobrovoľníkmi sa pri podávaní maraviroku v dávkach prevyšujúcich odporúčané vyskytli častejšie prípady symptomatickej posturálnej hypotenzie než pri podávaní placebo. Je potrebná obozretnosť, keď sa maravirok podáva pacientom súbežne užívajúcim lieky, o ktorých je známe, že znižujú krvný tlak. Maravirok sa má používať s obozretnosťou aj u pacientov s ťažkou renálnou insuficienciou a u pacientov, ktorí majú rizikové faktory vzniku posturálnej hypotenzie, alebo ktorí majú posturálnu hypotenziu v anamnéze. Pacienti s pridruženými kardiovaskulárnymi ochoreniami môžu byť vystavení zvýšenému riziku kardiovaskulárných nežiaducich reakcií vyvolaných posturálnou hypotenziou.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ťažkou poruchou renálnych funkcií, ktorí sú liečení silnými inhibítormi CYP3A alebo potencovanými inhibítormi proteáz (PI) a maravirom, môže existovať zvýšené riziko posturálnej hypotenzie. Toto riziko vyplýva z potenciálneho zvýšenia maximálnych koncentrácií maraviroku, ak sa týmto pacientom súbežne podáva maravirok so silnými inhibítormi CYP3A alebo s potencovanými PI.

Syndróm imunitnej rekonštitúcie

U pacientov infikovaných HIV a s ťažkým deficitom imunity môže v úvode podávania kombinovanej antiretrovírusovej liečby (CART = combination antiretroviral therapy) vzplanúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a zapríčiniť závažné klinické stavy alebo zhoršenie prejavov ochorenia. V typickom prípade sa takéto reakcie pozorovali počas prvých týždňov alebo mesiacov od začatia kombinovanej antiretrovírusovej liečby. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo ohraničené mykobakteriálne infekcie a pneumónia zapríčinená *Pneumocystis jiroveci* (pôvodne známa ako *Pneumocystis carinii*). Akékoľvek prejavy zápalu treba zhodnotiť a podľa potreby začať liečiť. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktívácie; avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Tropizmus

Maravirok sa má podávať jedine, ak sa adekvátne validovanou a senzitívnou detekčnou metódou deteguje len CCR5-tropný HIV-1 (to znamená, že CXCR4 alebo duálne/zmiešane-tropný vírus sa nezistí) (pozri časti 4.1, 4.2 a 5.1). V klinických štúdiách s maravirokom sa používal test Trofile (od spoločnosti Monogram). Tropizmus vírusu sa podľa predchádzajúcej liečby pacienta alebo vyšetrením skladovaných vzoriek nedá predvídať.

U pacientov infikovaných HIV-1 sa tropizmus vírusu časom mení. Z toho dôvodu je potrebné začať liečbu bezprostredne po získaní výsledku vyšetrenia tropizmu.

Ukázalo sa, že ako u CCR-5-tropného vírusu, tak u minoritnej, počas predchádzajúcich vyšetrení nedetegovanej vírusovej populácie CXCR-4-tropného vírusu bola rezistencia na antiretrovirotiká iných tried podobná.

Maravirok sa neodporúča používať u doteraz neliečených pacientov na základe výsledkov klinickej štúdie v tejto populácii (pozri časť 5.1).

Úprava dávkovania

Ak sa maravirok podáva súbežne so silnými inhibítormi a/alebo induktormi CYP3A4, lekári musia zabezpečiť náležitú úpravu dávky maraviroku, pretože môže dôjsť k ovplyvneniu koncentrácie maraviroku a jeho terapeutického účinku (pozri časti 4.2 a 4.5). Taktiež sa, prosím, oboznámte so súhrnom charakteristických vlastností lieku (SPC) jednotlivých antiretrovirotiká podávaných v danej kombinácii.

Osteonekróza

Aj keď sa predpokladá multifaktoriálna etiológia (vrátane užívania kortikoidov, alkoholu, ťažkej imunosupresie a vyššieho indexu telesnej hmotnosti (BMI)), prípady osteonekrózy sa pozorovali predovšetkým u pacientov s pokročilým ochorením HIV a/alebo dlhodobo exponovaných kombinovanej antiretrovírusovej liečbe. Pacientov treba poučiť, že pri objavení sa bolesti kĺbov, stuhnutosti kĺbov alebo ťažkostí s pohybom majú vyhľadať lekára.

Možný vplyv na imunitu

CCR5 antagonisty by potenciálne mohli zhoršovať imunitnú odpoveď na určité infekcie. Toto je potrebné vziať do úvahy pri liečbe infekcií, ako sú napr. aktívna tuberkulóza a invazívne mykotické infekcie. V pivotných štúdiách bola incidencia infekcií definujúcich AIDS podobná v ramene s maravirokom a v ramene s placebom.

Pomocné látky

CELSENTRI obsahuje sójový lecitín. Ak je pacient precitlivený na arašidy, alebo sóju, CELSENTRI sa nemá užívať.

CELSENTRI obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Maravirok je metabolizovaný enzýmami CYP3A4 a CYP3A5 cytochrómu P450. Súbežné podávanie maraviroku s liekmi, ktoré indukujú CYP3A4, môže znížiť koncentrácie maraviroku a oslabiť jeho terapeutický účinok. Súbežné podávanie maraviroku s liekmi, ktoré inhibujú CYP3A4, môže zvýšiť plazmatické koncentrácie maraviroku. Pri súbežnom podávaní maraviroku so silnými inhibítormi a/alebo induktormi CYP3A4 sa odporúča úprava dávkovania maraviroku. Podrobnosti o súbežne podávaných liekoch sa uvádzajú nižšie (pozri tabuľku 2).

Maravirok je substrát transportérov P-glykoproteínu a OATP1B1, ale vplyv týchto transportérov na expozíciu maraviroku nie je známy.

Na základe údajov získaných v podmienkach *in vitro* a v klinických skúšaních má maravirok nízky potenciál ovplyvňovať farmakokinetiku súbežne podávaných liekov. V *in vitro* štúdiách sa zistilo, že maravirok v klinicky významných koncentráciách neinhibuje OATP1B1, MRP2 ani žiaden z hlavných enzýmov P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4). Maravirok neovplyvňoval klinicky významne farmakokinetiku midazolamu, perorálnych antikonceptív etinylestradiolu a levonorgestrelu, či pomer 6β-hydroxycortizolu/kortizolu v moči, čo svedčí proti inhibícii alebo indukcii CYP3A4 *in vivo*. Pri vyšších expozíciách maraviroku sa nedá vylúčiť prípadná inhibícia CYP2D6.

Ak sa maravirok podáva bez inhibítorov CYP3A4, predstavuje jeho renálny klírens približne 23 % z celkového klírensu. V *in vitro* štúdiách sa zistilo, že maravirok v klinicky významných koncentráciách neinhibuje žiaden z hlavných renálnych transportérov vychytávania (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 a OCTN2). Okrem toho, pri súbežnom podávaní maraviroku s tenofovirom (substrát renálnej eliminácie) a kotrimoxazolom (obsahuje trimetoprim, inhibítor transportu renálnych kationov) sa nezistilo žiadne ovplyvnenie farmakokinetiky maraviroku. Navyše, pri súbežnom podávaní maraviroku s lamivudínom/zidovudínom sa nepotvrdil žiaden účinok maraviroku na farmakokinetiku lamivudínu (primárne vylučovaný obličkami) alebo zidovudínu (non-P450 metabolizmus a vylučovanie obličkami). Maravirok inhibuje P-glykoproteín (IC₅₀ je 183 μM) *in vitro*. Maravirok však významne neovplyvňuje farmakokinetiku digoxínu *in vivo*. Nie je možné vylúčiť, že maravirok môže zvýšiť expozíciu substrátu P-glykoproteínu dabigatranetexilátu.

Tabuľka 2: Interakcie a odporúčané dávky pre dospelých^a pri podávaní iných liekov

Liek podľa terapeutickej skupiny (dávka CELSENTRI použitá v štúdií)	Vplyv na hladiny liečiva Zmena geometrického priemeru, ak nie je uvedené inak	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania u dospelých
ANTIINFEKTÍVA		
Antiretrovirotiká		
Látky, ktoré zvyšujú farmakokinetiku maraviroku		
kobicistat	Interakcia sa nesledovala. Kobicistat je silný inhibítor CYP3A.	Dávka CELSENTRI sa má pri súbežnom podávaní s režimom obsahujúcim kobicistat znížiť na 150 mg dvakrát denne.
Nukleozidové/nukleotidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI)		
lamivudín 150 mg 2x denne (maravirok 300 mg 2x denne)	lamivudín AUC ₁₂ : ↔ 1,13 lamivudín C _{max} : ↔ 1,16 Koncentrácie maraviroku namerané, nepredpokladá sa ovplyvnenie.	Nepozorovala sa/neočakáva sa významná interakcia. CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a NRTI sa môžu súbežne podávať bez úpravy dávky.
tenofovir 300 mg 1x denne (maravirok 300 mg 2x denne)	maravirok AUC ₁₂ : ↔ 1,03 maravirok C _{max} : ↔ 1,03 Koncentrácie tenofoviru namerané, neočakáva sa ovplyvnenie.	
zidovudín 300 mg 2x denne (maravirok 300 mg 2x denne)	zidovudín AUC ₁₂ : ↔ 0,98 zidovudín C _{max} : ↔ 0,92 Koncentrácie maraviroku namerané, nepredpokladá sa ovplyvnenie.	

<i>Inhibítory integrázy</i>		
elvitegravir/ritonavir 150/100 mg 1x denne (maravirok 150 mg 2x denne)	maravirok AUC ₁₂ : ↑ 2,86 (2,33 - 3,51) maravirok C _{max} : ↑ 2,15 (1,71 - 2,69) maravirok C ₁₂ : ↑ 4,23 (3,47 - 5,16) elvitegravir AUC ₂₄ : ↔ 1,07 (0,96 - 1,18) elvitegravir C _{max} : ↔ 1,01 (0,89 - 1,15) elvitegravir C ₂₄ : ↔ 1,09 (0,95 - 1,26)	Elvitegravir ako jednotlivá látka je indikovaný len v kombinácii s niektorými PI posilnenými ritonavírom. Neočakáva sa, že elvitegravir sám o sebe ovplyvní expozíciu maraviroku v klinicky významnej miere a pozorovaný účinok sa pripisuje ritonaviru. Preto sa má dávka CELSENTRI upraviť v súlade s odporúčaním na súbežné podávanie s konkrétnou kombináciou PI/ritonaviru (pozri „Inhibítory proteáz“).
raltegravir 400 mg 2x denne (maravirok 300 mg 2x denne)	maravirok AUC ₁₂ : ↓ 0,86 maravirok C _{max} : ↓ 0,79 raltegravir AUC ₁₂ : ↓ 0,63 raltegravir C _{max} : ↓ 0,67 raltegravir C ₁₂ : ↓ 0,72	Nepozorovala sa klinicky významná interakcia. CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a raltegravir sa môžu súbežne podávať bez úpravy dávky.
<i>Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI)</i>		
efavirenz 600 mg 1x denne (maravirok 100 mg 2x denne)	maravirok AUC ₁₂ : ↓ 0,55 maravirok C _{max} : ↓ 0,49 Koncentrácie efavirentu namerané, nepredpokladá sa ovplyvnenie.	Dávka CELSENTRI sa má pri súbežnom podávaní efavirentu a neprítomnosti silného inhibítora CYP3A4 zvýšiť na 600 mg dvakrát denne. Pre kombináciu s efavirenzom + inhibítorom proteáz pozri osobitné odporúčania nižšie.
etravirin 200 mg 2x denne (maravirok 300 mg 2x denne)	maravirok AUC ₁₂ : ↓ 0,47 maravirok C _{max} : ↓ 0,40 etravirin AUC ₁₂ : ↔ 1,06 etravirin C _{max} : ↔ 1,05 etravirin C ₁₂ : ↔ 1,08	Etravirin je schválený len na použitie s potencovanými inhibítormi proteáz. Kombináciu s etravirirom + PI pozri nižšie.
nevirapín 200 mg 2x denne (maravirok 300 mg jednorazová dávka)	maravirok AUC ₁₂ : ↔ v porovnaní s historickou kontrolnou skupinou maravirok C _{max} : ↑ v porovnaní s historickou kontrolnou skupinou Koncentrácie nevirapínu namerané, nepredpokladá sa ovplyvnenie.	Porovnanie s expozíciou v historickej kontrolnej skupine naznačuje, že CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a nevirapín sa môžu súbežne podávať bez úpravy dávky.
<i>Inhibítory proteáz (PI)</i>		
atazanavir 400 mg 1x denne (maravirok 300 mg 2x denne)	maravirok AUC ₁₂ : ↑ 3,57 maravirok C _{max} : ↑ 2,09 Koncentrácie atazanaviru namerané, nepredpokladá sa ovplyvnenie.	Dávka CELSENTRI sa má pri súbežnom podávaní inhibítora proteáz znížiť na 150 mg dvakrát denne; výnimkou je kombinácia s tipranavirom/ritonavírom, pri ktorých má byť dávka CELSENTRI 300 mg dvakrát denne.
atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg 1x denne (maravirok 300 mg 2x denne)	maravirok AUC ₁₂ : ↑ 4,88 maravirok C _{max} : ↑ 2,67 Koncentrácie atazanaviru/ritonaviru namerané, nepredpokladá sa ovplyvnenie.	

lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg 2x denne (maravirok 300 mg 2x denne)	maravirok AUC ₁₂ ↑ 3,95 maravirok C _{max} : ↑ 1,97 Koncentrácie lopinaviru/ritonaviru nemerané, nepredpokladá sa ovplyvnenie.	
sachinavir/ritonavir 1 000 mg/100 mg 2x denne (maravirok 100 mg 2x denne)	maravirok AUC ₁₂ ↑ 9,77 maravirok C _{max} : ↑ 4,78 Koncentrácie sachinaviru/ritonaviru nemerané, nepredpokladá sa ovplyvnenie.	
darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg 2x denne (maravirok 150 mg 2x denne)	maravirok AUC ₁₂ ↑ 4,05 maravirok C _{max} : ↑ 2,29 Koncentrácie darunaviru/ritonaviru korelovali s historickými údajmi.	
nelfinavir	Pre súbežné podávanie s nelfinavirom existujú len limitované údaje. Nelfinavir je silným inhibítorom CYP3A4 a je možné očakávať, že bude zvyšovať koncentráciu maraviroku.	
indinavir	Pre súbežné podávanie s indinavirom existujú len limitované údaje. Indinavir je silným inhibítorom CYP3A4. Populačná farmakokinetická analýza v štúdiách fázy 3 naznačuje, že zníženie dávky maraviroku pri súbežnom podávaní s indinavirom vedie k dostatočnej expozícii maraviroku.	
tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg 2x denne (maravirok 150 mg 2x denne)	maravirok AUC ₁₂ ↔ 1,02 maravirok C _{max} : ↔ 0,86 Koncentrácie tipranaviru/ritonaviru korelovali s historickými údajmi.	
fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg 2x denne (maravirok 300 mg 2x denne)	maravirok AUC ₁₂ : ↑ 2,49 maravirok C _{max} : ↑ 1,52 maravirok C ₁₂ : ↑ 4,74 amprenavir AUC ₁₂ : ↓ 0,65 amprenavir C _{max} : ↓ 0,66 amprenavir C ₁₂ : ↓ 0,64 ritonavir AUC ₁₂ : ↓ 0,66 ritonavir C _{max} : ↓ 0,61 ritonavir C ₁₂ : ↔ 0,86	Súbežné užívanie sa neodporúča. Pozorovali sa významné poklesy C _{min} amprenaviru, ktoré u pacientov môžu viest' k virologickému zlyhaniu.

NNRTI + PI		
efavirenz 600 mg 1x denne + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg 2x denne (maravirok 300 mg 2x denne)	maravirok AUC ₁₂ : ↑ 2,53 maravirok C _{max} : ↑ 1,25 Koncentrácie efavirenu, lopinaviru/ritonaviru nemerané, neočakáva sa ovplyvnenie.	Pri súbežnom podávaní CELSENTRI s efavirenzom a s inhibítorom proteáz sa má dávka znížiť na 150 mg dvakrát denne (s výnimkou tipranaviru/ritonaviru, kde má byť dávka 600 mg dvakrát denne).
efavirenz 600 mg denne + sachinavir/ritonavir 1 000 mg/100 mg 2x denne (maravirok 100 mg 2x denne)	maravirok AUC ₁₂ : ↑ 5,00 maravirok C _{max} : ↑ 2,26 Koncentrácie efavirenu, sachinaviru/ritonaviru nemerané, neočakáva sa ovplyvnenie.	Súbežné užívanie CELSENTRI a fosamprenaviru/ritonaviru sa neodporúča.
efavirenz a atazanavir/ritonavir alebo darunavir/ritonavir	Neskúmané. Vychádzajúc zo stupňa inhibície atazanavirom/ritonavrirom alebo darunavirom/ritonavrirom v neprítomnosti efavirenu je možné očakávať zvýšenie expozície.	
etravirin a darunavir/ritonavir (maravirok 150 mg 2x denne)	maravirok AUC ₁₂ : ↑ 3,10 maravirok C _{max} : ↑ 1,77 etravirin AUC ₁₂ : ↔ 1,00 etravirin C _{max} : ↔ 1,08 etravirin C ₁₂ : ↓ 0,81 darunavir AUC ₁₂ : ↓ 0,86 darunavir C _{max} : ↔ 0,96 darunavir C ₁₂ : ↓ 0,77 ritonavir AUC ₁₂ : ↔ 0,93 ritonavir C _{max} : ↔ 1,02 ritonavir C ₁₂ : ↓ 0,74	Pri podávaní CELSENTRI súbežne s etravirinom a zároveň s inhibítorom proteáz sa má dávka znížiť na 150 mg dvakrát denne. Súbežné užívanie CELSENTRI a fosamprenaviru/ritonaviru sa neodporúča.
etravirin a lopinavir/ritonavir, sachinavir/ritonavir alebo atazanavir/ritonavir	Neskúmané. Vychádzajúc zo stupňa inhibície lopinavirom/ritonavrirom, sachinavirom/ritonavrirom alebo atazanavirom/ritonavrirom v neprítomnosti etravirinu je možné očakávať zvýšenú expozíciu.	
ANTIBIOTIKÁ		
sulfametoxazol/trimetoprim 800 mg/160 mg 2x denne (maravirok 300 mg 2x denne)	maravirok AUC ₁₂ : ↔ 1,11 maravirok C _{max} : ↔ 1,19 Koncentrácie sulfametoxazolu/trimetoprimu nemerané, neočakáva sa ovplyvnenie.	CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a sulfametoxazol/trimetoprim sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.
rifampicín 600 mg 1x denne (maravirok 100 mg 2x denne)	maravirok AUC: ↓ 0,37 maravirok C _{max} : ↓ 0,34 Koncentrácie rifampicínu nemerané, neočakáva sa ovplyvnenie.	Dávka CELSENTRI sa má pri súbežnom podávaní rifampicínu bez súbežného podávania silného inhibítora CYP3A4 zvýšiť na 600 mg dvakrát denne. Táto úprava dávky sa u HIV-pozitívnych pacientov nesledovala. Pozri tiež časť 4.4.
rifampicín + efavirenz	Kombinácia s dvoma induktormi sa neskúmala. Môže existovať riziko suboptimálnych hladín s rizikom straty virologickej odpovede a vývojom rezistencie.	Súbežné užívanie CELSENTRI s rifampicínom + efavirenzom sa neodporúča.

rifabutin + PI	Neskúmané. Rifabutin sa považuje za slabšieho induktora než je rifampicín. Pri kombinácii rifabutínu s inhibítormi proteáz, ktoré sú silnými inhibítormi CYP3A4 sa očakáva výsledný inhibičný účinok na maravirok.	Dávka CELSENTRI sa má pri súbežnom podávaní rifabutínu a inhibítora proteáz znížiť na 150 mg dvakrát denne (s výnimkou tipranaviru/ritonaviru, kde má byť dávka 300 mg dvakrát denne). Pozri tiež časť 4.4. Súbežné užívanie CELSENTRI a fosamprenaviru/ritonaviru sa neodporúča.
klaritromycín, telitromycín	Neskúmané, ale oboje sú silné inhibítory CYP3A4 a je možné očakávať nárast koncentrácie maraviroku.	Pri podávaní CELSENTRI súbežne s klaritromycínom alebo telitromycínom sa má dávka znížiť na 150 mg dvakrát denne.
ANTIKONVULZÍVA		
karbamazepín, fenobarbital, fenytoín	Neskúmané, ale sú to silné induktory CYP3A4 a je možné očakávať zníženie koncentrácií maraviroku.	Dávka CELSENTRI sa má pri súbežnom podávaní karbamazepínu, fenobarbitalu alebo fenytoínu a neprítomnosti silného inhibítora CYP3A4 zvýšiť na 600 mg dvakrát denne.
ANTIMYKOTIKÁ		
ketokonazol 400 mg 1x denne (maravirok 100 mg 2x denne)	maravirok AUC _{tau} : ↑ 5,00 maravirok C _{max} : ↑ 3,38 Koncentrácie ketokonazolu namerané, neočakáva sa ovplyvnenie	Pri podávaní CELSENTRI súbežne s ketokonazolom sa má dávka znížiť na 150 mg dvakrát denne.
itakonazol	Neskúmané. Itrakonazol je silným inhibítormi CYP3A4 a je možné očakávať nárast expozície maraviroku.	Pri podávaní CELSENTRI súbežne s itakonazolom sa má dávka znížiť na 150 mg dvakrát denne.
flukonazol	Flukonazol sa považuje za stredne silného inhibítora CYP3A4. Populačné farmakokinetické štúdie naznačujú, že úprava dávky maraviroku nie je potrebná.	Pri súbežnom podávaní CELSENTRI 300 mg dvakrát denne s flukonazolom je treba postupovať s opatnosťou.
ANTIVIROTIKÁ		
Lieky na liečbu HBV		
pegylovaný interferón	Pegylovaný interferón nebol skúmaný, neočakáva sa interakcia.	CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a pegylovaný interferón sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.
Lieky na liečbu HCV		
ribavirín	Ribavirín nebol skúmaný, neočakáva sa interakcia.	CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a ribavirín sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.
DROGOVÁ ZÁVISLOSŤ		
metadón	Neskúmané, neočakáva sa interakcia.	CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a metadón sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.
buprenorfín	Neskúmané, neočakáva sa interakcia.	CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a buprenorfín sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.
HYPOLIPIDEMIKÁ		
statíny	Neskúmané, neočakáva sa interakcia.	CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a statíny sa môžu podávať súbežne bez

		úpravy dávky.
ANTIARYTMIKÁ		
digoxín 0,25 mg jednorazová dávka (maravirok 300 mg 2x denne)	digoxín AUC _t : ↔ 1,00 digoxín C _{max} : ↔ 1,04 Koncentrácie maraviroku namerané, neočakáva sa interakcia.	CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a digoxín sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky. Účinok maraviroku v dávke 600 mg dvakrát denne na digoxín sa nesledoval.
PERORÁLNE KONTRACEPTÍVA		
etinylestradiol 30 µg 1x denne (maravirok 100 mg 2x denne)	etinylestradiol AUC _t : ↔ 1,00 etinylestradiol C _{max} : ↔ 0,99 Koncentrácie maraviroku namerané, neočakáva sa interakcia.	CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a etinylestradiol sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.
levonorgestrel 150 µg 1x denne (maravirok 100 mg 2x denne)	levonorgestrel AUC ₁₂ : ↔ 0,98 levonorgestrel. C _{max} : ↔ 1,01 Koncentrácie maraviroku namerané, neočakáva sa interakcia.	CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a levonorgestrel sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.
SEDATÍVA		
Benzodiazepíny		
midazolam 7,5 mg jednorazová dávka (maravirok 300 mg 2x denne)	midazolam AUC: ↔ 1,18 midazolam C _{max} : ↔ 1,21 Koncentrácie maraviroku namerané, neočakáva sa interakcia.	CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a midazolam sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.
FYTOFARMAKÁ		
ľubovník bodkovaný (Hypericum perforatum)	Očakáva sa, že súbežné podávanie maraviroku a ľubovníka bodkovaného povedie k významnému zníženiu koncentrácie maraviroku a môže mať za následok suboptimálne hladiny maraviroku a viesť k strate virologickej odpovede a k nožnej rezistencii na maravirok.	Súbežné užívanie CELSENTRI a ľubovníka bodkovaného alebo prípravkov s obsahom ľubovníka bodkovaného sa neodporúča.

^a Odporúčania na dávkovanie maraviroku u detí pri súbežnom podávaní s antiretrovirotickou liečbou a s inými liekmi, pozri tabuľku 1.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov o použití maraviroku u gravidných žien. Vplyv maraviroku na ľudskú graviditu nie je známy. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých expozíciách. U sledovaných druhov zvierat bola primárna farmakologická aktivita (afinita k receptoru CCR5) limitovaná (pozri časť 5.3). Maravirok sa má užívať počas gravidity iba, ak očakávaný prínos prevažuje možné riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa maravirok vylučuje do ľudského mlieka. Dostupné toxikologické údaje získané u zvierat preukázali intenzívne vylučovanie maraviroku do mlieka. U sledovaných druhov zvierat bola primárna farmakologická aktivita (afinita k CCR5 receptoru) limitovaná (pozri časť 5.3). Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Odporúča sa, aby ženy žijúce s HIV svoje deti nedojčili, aby sa zabránilo prenosu HIV.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinkoch maraviroku na ľudskú fertilitu. U potkanov sa nezistili žiadne nežiaduce účinky na fertilitu samcov či samíc (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Maravirok môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov je potrebné informovať, že počas liečby maravirokom boli hlásené závraty. Pri posudzovaní schopnosti pacienta viesť vozidlá, jazdiť na bicykli alebo obsluhovať stroje je potrebné mať na pamäti klinický stav pacienta a profil nežiaducich reakcií na maravirok.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Dospelí

Hodnotenie nežiaducich reakcií súvisiacich s liečbou vychádza zo súhrnu údajov 2b/3. fázy dvoch klinických štúdií s dospelými už liečenými pacientmi (MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2) a jednej štúdie s doteraz neliečenými dospelými pacientmi (MERIT) infikovanými CCR5-tropným HIV-1 (pozri časti 4.4 a 5.1).

Najčastejšie nežiaduce reakcie hlásené v 2b/3. fáze klinických štúdií boli nauzea, hnačka, únava a bolesť hlavy. Tieto nežiaduce reakcie boli časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).

Zoznam nežiaducich reakcií uvedený v tabuľke

Nežiaduce reakcie sú uvádzané podľa tried orgánových systémov a frekvencie. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), neznáme (z dostupných údajov). Nežiaduce reakcie a laboratórne odchýlky od normálu uvedené nižšie nie sú upravené vzhľadom na expozíciu.

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie pozorované v klinických štúdiách alebo v období po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Infekcie a nákazy	pneumónia, kandidóza pažeráka	menej časté
Benígne, malígne a nešpecifikované neoplazmy (vrátane cýst a polypov)	rakovina žlčového, difúzny veľkobunkový lymfóm B-pôvodu, Hodgkinova choroba, metastázy do kostí, metastázy do pečene, metastázy do peritonea, rakovina nosohltanu, karcinóm pažeráka	zriedkavé
Poruchy krvi a lymfatického systému	anémia	časté
	pancytopenia, granulocytopenia	zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	anorexia	časté
Psychické poruchy	depresia, nespavosť	časté
Poruchy nervového systému	záchvaty a záchvatové stavy	menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	angina pectoris	zriedkavé
Poruchy ciev	posturálna hypotenzia (pozri časť 4.4)	menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesti brucha, flatulencia, nauzea	časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	zvýšená hodnota alanínaminotransferázy, zvýšená hodnota aspartátaminotransferázy	časté
	hyperbilirubinémia, zvýšená hodnota gamaglutamyltransferázy	menej časté
	toxická hepatitída, hepatálne zlyhanie, pečenevá cirhóza, zvýšená hodnota alkalickéj fosfatázy v krvi	zriedkavé
	Hepatálne zlyhanie s alergickými prejavmi*	veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	exantém	časté
	Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza	zriedkavé/neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	myozitída, zvýšená hodnota kreatínfosfokinázy v krvi	menej časté
	atrofia svalstva	zriedkavé
Poruchy obličiek a močových ciest	zlyhanie obličiek, proteinúria	menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia	časté

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hlásené boli reakcie z precitlivenosti oneskoreného typu, ktoré sa typicky vyskytovali v priebehu 2 - 6 týždňov po začatí liečby a zahŕňali vyrážku, horúčku, eozinofiliu a pečenevé reakcie (pozri aj časť 4.4). Kožné a pečenevé reakcie sa môžu vyskytnúť ako jednotlivé udalosti, alebo v kombinácii.

U pacientov infikovaných HIV a s ťažkým imunodeficitom v čase začatia kombinovanej antiretrovirusovej liečby (CART), môže vzplanúť zápalová reakcia na asymptomatickú alebo reziduálnu oportúnnu infekciu. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Hlásené boli prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne známymi rizikovými faktormi, pokročilým ochorením HIV alebo dlhodobo exponovaných kombinovanej antiretrovirusovej liečbe (CART). Frekvencia výskytu tejto komplikácie nie je známa (pozri časť 4.4).

Hlásené boli prípady synkopy spôsobenej posturálnou hypotenziou.

Laboratórne abnormality

Tabuľka 4 uvádza $\geq 1\%$ výskyt abnormalít stupňa 3 - 4 (podľa ACTG kritérií), v zmysle maximálnej odchýlky v hodnote laboratórneho vyšetrenia, bez ohľadu na východiskovú hodnotu.

Tabuľka 4: Incidencia $\geq 1\%$ výskyt abnormalít stupňa 3 - 4 (ACTG kritérií) na základe maximálnej odchýlky v hodnote laboratórneho vyšetrenia, bez ohľadu na východiskovú hodnotu štúdií MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2 (súhrnná analýza, trvanie do 48 týždňov)

Laboratórny parameter	Limit	Maravirok 300 mg 2x denne + OBT n = 421* (%)	Placebo + OBT n = 207* (%)
Poruchy pečene a žlčových ciest			
aspartátaminotransferáza	> 5,0 x HLN	4,8	2,9
alanínaminotransferáza	> 5,0 x HLN	2,6	3,4
celkový bilirubín	> 5,0 x HLN	5,5	5,3
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
amyláza	> 2,0 x HLN	5,7	5,8
lipáza	> 2,0 x HLN	4,9	6,3
Poruchy krvi a lymfatického systému			
celkový počet neutrofilov	< 750/mm ³	4,3	1,9

HLN: horný limit normy

OBT: optimalizovaná základná terapia

* percentuálny podiel vypočítaný z celkového počtu pacientov hodnotených pri jednotlivých laboratórnych parametroch

Štúdie MOTIVATE boli predĺžené na viac ako 96 týždňov, pričom fáza pozorovania bola predĺžená na 5 rokov, aby sa zhodnotila dlhodobá bezpečnosť maraviroku. Dlhodobá bezpečnosť/vybrané cieľové ukazovatele (Long Term Safety - LTS/Selected Endpoints - SE) zahŕňali úmrtie, udalosti definujúce AIDS, zlyhanie pečene, infarkt myokardu/kardiálnu ischémiu, malignity, rabdomyolýzu a iné závažné infekčné udalosti pri liečbe maravirokom. Výskyt týchto vybraných cieľových ukazovateľov u jedincov liečených maravirokom v tejto fáze pozorovania sa zhodoval s výskytom pozorovaným v skorších časových obdobiach v štúdiách.

U doteraz neliečených pacientov bol výskyt laboratórnych abnormalít 3. a 4. stupňa podľa kritérií ACTG podobný medzi skupinami liečenými maravirokom a efavirenzom.

Pediatrická populácia

Profil nežiaducich reakcií u pediatrických pacientov je založený na 48-týždňových údajoch o bezpečnosti zo štúdie A4001031, v ktorej sa 103 HIV-1 infikovaným, predtým liečeným pacientom vo veku od 2 do < 18 rokov podával maravirok dvakrát denne a optimalizovaná základná liečba (optimised background therapy, OPB). Bezpečnostný profil u pediatrických pacientov bol celkovo podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému v klinických štúdiách s dospelými.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Najvyššia dávka podaná v klinických štúdiách bola 1 200 mg. Nežiaducim účinkom, ktorý limitoval dávku, bola posturálna hypotenzia.

U psov a opíc sa pri plazmatických koncentráciách, prevyšujúcich 6- resp. 12-násobne koncentrácie predpokladané u človeka pri maximálnej odporúčanej dávke 300 mg dvakrát denne, pozorovalo predĺženie intervalu QT. V klinických štúdiách 3. fázy, v ktorých sa podávala odporúčaná dávka maraviroku, ani v špecifických farmakokinetických štúdiách na zhodnotenie vplyvu maraviroku na predĺženie intervalu QT sa však nevyskytlo žiadne klinicky významné predĺženie QT v porovnaní s placebom + OBT.

Liečba

V prípade predávkovania maravirokom neexistuje žiadne špecifické antidotum. Liečba predávkovania predstavuje všeobecné podporné postupy, vrátane uloženia pacienta poležiaci na chrbát a starostlivého sledovania vitálnych funkcií, tlaku krvi a EKG.

V prípade potreby možno dosiahnuť elimináciu nevstrebaného maraviroku vyvolaním vracania alebo výplachom žalúdka. Eliminácii nevstrebaného aktívneho liečiva možno tiež napomôcť podaním aktívneho uhlia. Keďže sa maravirok slabšie viaže na bielkoviny plazmy, pri eliminácii lieku môže pomôcť dialýza. Ďalší postup liečby má byť v súlade s odporúčaniami národného toxikologického centra, keď sú k dispozícii.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie; iné antivirotiká, ATC kód: J05AX09

Mechanizmus účinku

Maravirok patrí do terapeutickej skupiny antagonistov CCR5. Maravirok sa selektívne viaže na ľudský chemokínový receptor CCR5, čím bráni CCR5-tropnému HIV-1 vstúpiť do bunky.

Antivírusová aktivita *in vitro*

Maravirok nevykazuje *in vitro* žiadnu aktivitu voči vírusom, ktoré môžu ako koreceptor vstupu do bunky použiť CXCR4 (duálne-tropné alebo CXCR4-tropné vírusy, nižšie označované pod spoločným pomenovaním CXCR4-využívajúce vírusy). Pre sérum upravená hodnota EC90 z 43 primárne HIV-1 klinických izolátov bola 0,57 (0,06 - 10,7) ng/ml bez významných rozdielov medzi jednotlivými testovanými podtypmi. Antivírusová aktivita maraviroku voči HIV-2 sa nevyhodnocovala. Podrobné údaje si pozrite, prosím, v časti o farmakológii uvedenej v Európskej verejnej hodnotiacej správe (EPAR) o lieku CELSENTRI na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Keď sa maravirok používal v bunkových kultúrach spolu s ďalšími antiretrovirotikami, kombinácia s maravirom nevykazovala antagonizmus s radom NRTI, NNRTI, inhibítorov proteáz, alebo s inhibítorom fúzie HIV enfuvirtidom.

Virologický únik

K virologickému „úniku“ („virologic escape“) pred účinkom maraviroku môže dôjsť dvoma cestami: objavením sa už existujúceho vírusu, ktorý môže použiť CXCR4 ako koreceptor vstupu (CXCR4-využívajúci vírus), alebo selekciou vírusu, ktorý naďalej vyžíva len CCR5 s naviazaným liečivom (CCR5-tropný vírus).

In vitro

Po sériovom pasážovaní dvoch CCR5-tropných vírusov (žiaden laboratórny kmeň, dva klinické izoláty) sa *in vitro* selektovali HIV-1 varianty so zníženou citlivosťou na maravirok. Vírusy rezistentné na maravirok si uchovávali CCR5-tropizmus a nevyskytla sa konverzia z CCR5-tropného vírusu na CXCR4-využívajúci vírus.

Fenotypová rezistencia

Krivky odpovede v závislosti od koncentrácie vírusov rezistentných na maravirok fenotypovo charakterizovali krivky, ktoré nedosiahli 100 % inhibíciu v testoch, kde sa používalo sériové riedenie maraviroku (< 100 % maximálna percentuálna inhibícia (MPI)). Na stanovenie fenotypovej rezistencie sa tradičné hodnotenie zmeny pomeru IC₅₀/IC₉₀ neosvedčilo, keďže tieto hodnoty ostávali občas nezmenené napriek významne zníženej senzitivite.

Genotypová rezistencia

Zistilo sa, že sa mutácie hromadia v glykoproteíne obalu gp120 (bielkovina vírusu, ktorá sa viaže na CCR5 koreceptor). Lokalizácia týchto mutácií nebola u rôznych izolátov jednotná. Význam týchto mutácií vo vzťahu k citlivosti voči maraviroku je však u iných vírusov neznámy.

Skrížená rezistencia *in vitro*

Všetky klinické izoláty HIV-1 rezistentné voči NRTI, NNRTI, PI a voči enfuvirtidu boli v bunkových kultúrach citlivé na maravirok. Vírusy rezistentné voči maraviroku, ktoré sa objavili *in vitro*, ostali citlivé voči inhibítoru fúzie enfuvirtidu a PI sachinaviru.

In vivo

Už liečení dospelí pacienti

V pivotných štúdiách (MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2) sa počas 4 až 6 týždňov medzi kontrolným a východiskovým vyšetrením u 7,6 % pacientov zmenil tropizmus z CCR5-tropného na CXCR4-tropný alebo na duálne/zmiešane-tropný.

Zlyhanie liečby pri CXCR4-využívajúcom víruse

CXCR4-využívajúci vírus bol pri zlyhaní detegovaný asi u 60 % jedincov, u ktorých liečba maravirokom zlyhala, v porovnaní so 6 % jedincov v ramene s placebom + OBT, u ktorých sa vyskytlo zlyhanie liečby. Na zistenie pravdepodobného pôvodu CXCR4-využívajúceho vírusu objavujúceho sa počas liečby sa vykonala podrobná klonová analýza od 20 reprezentatívnych jedincov (16 jedincov z ramena s maravirokom a 4 jedinci z ramena užívajúci placebo + OBT), u ktorých bol pri zlyhaní liečby zistený CXCR4-využívajúci vírus. Táto analýza naznačovala, že CXCR4-využívajúci vírus pochádza skôr z preexistujúceho rezervoáru CXCR4-využívajúceho vírusu, ktorý vyšetrovacou metódou nie je pred začatím liečby detegovaný, než mutáciou CCR5-tropného vírusu, zisteného pri vstupnom vyšetrení. Analýza tropizmu po zlyhaní liečby maravirokom pre CXCR4-využívajúci vírus u pacientov, ktorí pri vstupnom vyšetrení mali CCR5 vírus, potvrdila, že sa u 33 z 36 pacientov sledovaných dlhšie ako 35 dní vírusová populácia revertovala späť na CCR5-tropizmus.

Podľa dostupných údajov je v čase zlyhania pri CXCR4-využívajúcom víruse charakteristika rezistencie na iné antiretrovirotiká podobná tej, aká sa vyskytovala u CCR5-tropnej populácie pri vstupnom vyšetrení. Z toho vyplýva, že pri výbere terapeutického režimu treba predpokladať, že vírusy, ktoré reprezentujú časť predtým nedetegovanej CXCR4-využívajúcej populácie (t.j. minoritnú vírusovú populáciu), majú tú istú charakteristiku rezistencie ako má CCR5-tropná populácia.

Zlyhanie liečby pri CCR5-tropnom víruse

Fenotypová rezistencia

U pacientov s CCR5-tropným vírusom malo 22 z 58 pacientov v čase zlyhania liečby maravirokom vírus so zníženou citlivosťou voči maraviroku. U zvyšných 36 pacientov nebol identifikovaný exploratívnou virologickou analýzou na reprezentatívnej skupine dôkaz o víruse so zníženou citlivosťou. Táto druhá skupina pacientov mala markery korelujúce s nízkou „compliance“ (nízke a variabilné hladiny lieku a často kalkulované vysoké skóre reziduálnej citlivosti OBT). U pacientov, u ktorých zlyhala liečba a mali len CCR5-tropný vírus, je možné považovať maravirok za ešte účinný, ak je hodnota MPI ≥ 95 % (PhenoSense Entry assay). Reziduálna aktivita *in vivo* pre vírusy s hodnotou MPI < 95 % sa nestanovila.

Genotypová rezistencia

U relatívne malého počtu osôb, ktoré dostávali liečbu obsahujúcu maravirok, došlo k zlyhaniu liečby v dôsledku fenotypovej rezistencie (t. j. schopnosť vírusu využiť CCR5 s naviazaným liečivom s MPI < 95 %). Doteraz neboli identifikované žiadne špecifické mutácie spôsobujúce rezistenciu na maravirok („signature mutations“ - mutácie s rozpoznávaným mutačným „podpisom“). Doteraz identifikované substitúcie aminokyseliny gp120 sú závislé od kontextu a sú inherentne nepredvídateľné, pokiaľ ide o citlivosť na maravirok.

Už liečení pediatrickí pacienti

V analýze vykonanej v 48. týždni (n = 103) sa pri virologickom zlyhaní zistil u 5/23 (22 %) osôb iný ako CCR5-tropný vírus. Jedna ďalšia osoba mala pri virologickom zlyhaní CCR5-tropný vírus so zníženou citlivosťou na maravirok, i keď na konci liečby sa tento nález už nepotvrdil. Zdalo sa, že osoby s virologickým zlyhaním mali vo všeobecnosti nízku kompliance k liečbe maravirokom, aj k základnej antiretrovirotickej liečbe. Mechanizmy vzniku rezistencie na maravirok pozorované v tejto už predtým liečenej pediatrickej populácii boli celkovo podobné tým, ktoré sa pozorovali v dospeljej populácii.

Klinické výsledky

Štúdie s už liečenými dospelými pacientmi infikovanými CCR5-tropným vírusom

Klinická účinnosť maraviroku (v kombinácii s ďalšími antiretrovirotikami) na množstvo plazmatickej RNA vírusu HIV a na počet CD4+ buniek, u pacientov infikovaných CCR5-tropným HIV-1, ktorý sa stanovil testom Trofile (od spoločnosti Monogram), sa sledovala v dvoch pivotných, randomizovaných, dvojito zaslepených, multicentrických štúdiách (MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2, n = 1 076).

Pacienti vhodní na zaradenie do týchto štúdií sa už predtým liečili minimálne tromi antiretrovirotikami rôznych skupín (≥ 1 NRTI, ≥ 1 NNRTI, ≥ 2 PI a/alebo enfurvirtid), alebo mali potvrdenú rezistenciu voči minimálne jednému lieku z každej skupiny. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:2:1 na maravirok 300 mg (ekvivalent dávky) raz denne, dvakrát denne alebo na placebo v kombinácii s OBT (optimalizovanou základnou liečbou), ktorá pozostávala z 3 až 6 antiretrovirotik (s vylúčením ritonaviru v nízkej dávke). OBT sa určila podľa anamnézy predchádzajúcej liečby jedinca a podľa vstupných výsledkov vyšetrenia východiskovej genotypovej a fenotypovej rezistencie vírusu.

Tabuľka 5: Demografické a východiskové charakteristiky pacientov (súhrn štúdií MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2)

Demografické údaje a východiskové charakteristiky	Maravirok 300 mg 2x denne + OBT n = 426	Placebo + OBT n = 209
vek (roky) (rozsah v rokoch)	46,3 21 - 73	45,7 29 - 72
pohlavie – mužské	89,7 %	88,5 %
rasa (biela/čierna/iná)	85,2 %/12 %/2,8 %	85,2 %/12,4 %/2,4 %
východisková priemerná hodnota HIV-1 RNA (log ₁₀ kópií/ml)	4,85	4,86
medián východiskového počtu CD4+ (počet buniek/mm ³) (rozsah, počet buniek/mm ³)	166,8 (2,0 - 820,0)	171,3 (1,0 - 675,0)
vírusová záťaž $\geq 100\ 000$ kópií/ml pri skríningu	179 (42,0 %)	84 (40,2 %)
východisková hodnota CD4+ ≤ 200 buniek/mm ³	250 (58,7 %)	118 (56,5 %)
počet (%) pacientov s GSS skóre 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 %)

¹Na základe vyšetrenia rezistencie pomocou metódy GeneSeq.

Do pivotných klinických štúdií boli zahrnuté obmedzené počty pacientov iných rás než belochov, preto údaje o týchto populáciách pacientov sú veľmi limitované.

Priemerný vzostup počtu CD4+ oproti východiskovej hodnote u pacientov, u ktorých zlyhala liečba kvôli zmene tropizmu na duálny/zmiešaný alebo CXCR4, bol v skupine liečenej maravirom 300 mg dvakrát denne + OBT vyšší (+56 buniek/mm³) ako u pacientov liečených placebom + OBT (+13,8 buniek/mm³), nezávisle od tropizmu.

Tabuľka 6: Výsledky účinnosti v 48. týždni (súhrn štúdií MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2)

Výsledok	Maravirok 300 mg 2x denne + OBT n = 426	Placebo + OBT n = 209	Rozdiel ¹ (Interval spoľahlivosti ²)
Priemerná zmena HIV-1 RNA oproti východiskovej hodnote (log kópií/ml)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327;-0,783)
Percento pacientov s HIV-1 RNA < 400 kópií/ml	56,1 %	22,5 %	OR: 4,76 (3,24;7,00)
Percento pacientov s HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	45,5 %	16,7 %	OR: 4,49 (2,96;6,83)
Priemerná zmena počtu CD4+ oproti východiskovej hodnote (počet buniek/μl)	122,78	59,17	63,13 (44,28;81,99) ²

¹Hodnoty p < 0,0001

²Pre všetky sledované cieľové parametre účinnosti boli intervaly spoľahlivosti 95 %, len pri zmene HIV-1 RNA oproti východiskovej hodnote bol interval spoľahlivosti 97,5 %.

V retrospektívnej analýze štúdií MOTIVATE s citlivejším testom na skrýning tropizmu (Trofile ES) bol výskyt odpovede na liečbu (< 50 kópií/ml v 48. týždni) u pacientov, u ktorých bol pri vstupnom vyšetrení detegovaný iba CCR5-tropný vírus, 48,2 % u pacientov liečených maravirom + OBT (n = 328) a 16,3 % u pacientov liečených placebom + OBT (n = 178).

Maravirok 300 mg dvakrát denne + OBT mal vo všetkých sledovaných skupinách pacientov v porovnaní s placebom + OBT lepšie výsledky (pozri tabuľku 7). Pacienti s veľmi nízkym počtom CD4+ na začiatku liečby (t.j. < 50 buniek/μl) mali menej priaznivé výsledky. Táto podskupina mala vysoký stupeň prognosticky nevýhodných markerov, t.j. rozsiahlu rezistenciu a vysoké vírusové zaťaženie pri vstupnom vyšetrení. Napriek tomu v porovnaní s placebom + OBT sa dokázal významný prospech liečby maravirom (pozri tabuľku 7).

Tabuľka 7: Zastúpenie pacientov, ktorí dosiahli v 48. týždni < 50 kópií/ml podľa jednotlivých podskupín (súhrn štúdií MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2)

Podskupiny	HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	
	Maravirok 300 mg 2x denne + OBT n = 426	Placebo + OBT n = 209
HIV-1 RNA (kópie/ml) pri skrýningu:		
< 100 000	58,4 %	26,0 %
≥ 100 000	34,7 %	9,5 %
východisková hodnota CD4+ (bunky/μl):		
< 50	16,5 %	2,6 %
50 - 100	36,4 %	12,0 %
101 - 200	56,7 %	21,8 %
201 - 350	57,8 %	21,0 %
≥ 350	72,9 %	38,5 %
počet aktívnych antiretrovirov v OBT ¹ :		
0	32,7 %	2,0 %
1	44,5 %	7,4 %
2	58,2 %	31,7 %
≥ 3	62 %	38,6 %

¹Podľa GSS skóre.

Štúdie s už liečenými dospelými pacientmi infikovanými iným ako CCR5-tropným vírusom

Štúdia A4001029 bola exploratívna štúdia so súborom pacientov infikovaných duálnym/zmiešaným alebo CXCR4-tropným HIV-1 s podobným dizajnom ako MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2. U týchto osôb sa použitie maraviroku v porovnaní s placebom nespájalo s významným poklesom HIV-1 RNA a nezistil sa žiadny nežiaduci vplyv na počet CD4+ buniek.

Štúdie u doteraz neliečených dospelých pacientov infikovaných CCR5-tropným vírusom

Randomizovaná dvojito zaslepená štúdia (MERIT) skúmala maravirok voči efavirenzu, oba v kombinácii so zidovudínom/lamivudínom (n = 721, 1:1). Po 48 týždňoch liečby maraviromom sa nedosiahla non-inferiorita voči efavirenzu pre stanovený cieľ HIV-1 RNA < 50 kópií/ml (65,3 oproti 69,3, pri spodnej hranici intervalu spoľahlivosti -11,9 %). Viac pacientov liečených maraviromom prerušilo liečbu z dôvodu nedostatočnej účinnosti (43 oproti 15) a spomedzi pacientov s nedostatočnou účinnosťou bol podiel pacientov, ktorý získal rezistenciu voči NRTI (hlavne lamivudínu), vyšší v ramene s maraviromom. Menej pacientov prerušilo liečbu maraviromom kvôli nežiaducim účinkom (15 oproti 49).

Štúdie s dospelými pacientmi súbežne infikovanými vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C

Hepatálna bezpečnosť maraviroku v kombinácii s inými antiretrovirotikami u osôb infikovaných CCR-tropným vírusom HIV-1 s hladinou HIV RNA < 50 kópií/ml a súbežne infikovaných vírusom hepatitídy C a/alebo hepatitídy B sa hodnotila v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií. 70 osôb (stupeň A podľa Childovej-Pughovej klasifikácie, n = 64; stupeň B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie, n = 6) bolo randomizovaných do skupiny s maraviromom a 67 osôb (stupeň A podľa Childovej-Pughovej klasifikácie, n = 59; stupeň B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie, n = 8) bolo randomizovaných do skupiny s placebom.

Ako primárny cieľ sa hodnotil výskyt abnormalít hodnôt ALT 3. a 4. stupňa (> 5-násobok hornej hranice referenčného rozpätia (upper limit of normal - ULN), ak bola východisková hodnota $ALT \leq ULN$; alebo > 3,5-násobok východiskovej hodnoty, ak bola východisková hodnota $ALT > ULN$) v 48. týždni. Primárny cieľ sa do 48. týždňa dosiahol u jednej osoby v každej liečebnej skupine (v 8. týždni u osoby v skupine s placebom a v 36. týždni u osoby v skupine s maraviromom).

Štúdie u predtým liečených pediatrických pacientov infikovaných CCR5-tropným vírusom

Štúdia A4001031 je otvorené, multicentrické klinické skúšanie u pediatrických pacientov (vo veku od 2 rokov do menej ako 18 rokov) infikovaných CCR5-tropným HIV-1, stanoveným testom Trofile so zvýšenou citlivosťou (enhanced-sensitivity Trofile assay). Osoby museli mať pri skríningu hladinu HIV-1 RNA vyššiu ako 1 000 kópií na ml.

Všetkým osobám (n = 103) sa podával maravirok dvakrát denne a OBT. Dávkovanie maraviroku bolo založené na veľkosti telesného povrchu a dávky boli upravené v závislosti od toho, či osoba užívala silné inhibítory a/alebo induktory CYP3A.

U pediatrických pacientov s úspešným vyšetrením tropizmu bol duálne/zmiešane-tropný alebo CXCR4-tropný vírus zistený približne v 40 % vzoriek odobratých pri skríningu (8/27, v 30 % u 2- až 6-ročných, 31/81, v 38 % u 6- až 12-ročných a 41/90, v 46 % u 12- až 18-ročných), čo zdôrazňuje dôležitosť vyšetrenia tropizmu aj v pediatickej populácii.

Populácia zahŕňala 52 % osôb ženského pohlavia a 69 % osôb čiernej rasy a priemerný vek bol 10 rokov (rozmedzie: 2 roky až 17 rokov). Priemerná východisková plazmatická HIV-1 RNA bola 4,3 log₁₀ kópií/ml (rozmedzie 2,4 až 6,2 log₁₀ kópií na ml), priemerný východiskový počet CD4+ buniek bol 551 buniek/mm³ (rozmedzie 1 až 1 654 buniek/mm³) a priemerné východiskové percento CD4+ buniek bolo 21 % (rozmedzie 0 % až 42 %).

Podľa analýzy „missing, switch or discontinuation equals failure“ sa v 48. týždni dosiahla u 48 % osôb liečených maravirokom a OBT plazmatická HIV-1 RNA nižšia ako 48 kópií/ml a u 65 % osôb sa dosiahla plazmatická HIV-1 RNA nižšia ako 400 kópií na ml. Počet CD4+ buniek bol v 48. týždni v porovnaní s východiskovým počtom zvýšený (percentuálne) v priemere o 247 buniek/mm³ (5 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia maraviroku je premenlivá, s viacerými vrcholmi. Po jednorazovom perorálnom podaní maraviroku 300 mg vo forme tablety sa u zdravých dobrovoľníkov dosiahol medián vrcholovej plazmatickej koncentrácie v 2 hodinách (rozsah 0,5 až 4 hodiny). Farmakokinetika perorálne podávaného maraviroku nie je v rozsahu podávaných dávok priamo úmerná. Absolútna biologická dostupnosť 100 mg dávky je 23 % a pre 300 mg sa predpokladá 33 %. Maravirok je substrátom pre efluxový transportér P-glykoproteín.

U zdravých dospelých dobrovoľníkov viedlo podanie 300 mg tablety súčasne s raňajkami s vysokým obsahom tuku k zníženiu C_{max} a AUC maraviroku o 33 % a podanie 75 mg perorálneho roztoku súčasne s raňajkami s vysokým obsahom tuku viedlo k zníženiu AUC maraviroku o 73 %. Štúdie s tabletami preukázali znížený vplyv jedla pri podávaní vyšších dávok.

V štúdiách u dospelých pacientov (s liekom vo forme tabliet) a v štúdiu u pediatrických pacientov (s liekom vo forme tabliet aj vo forme perorálneho roztoku) neboli žiadne obmedzenia vo vzťahu k jedlu. Výsledky nepreukázali významné ovplyvnenie účinnosti alebo bezpečnosti súvisiace s podávaním lieku s jedlom alebo nalačno. Dospelí, dospievajúci a deti vo veku od 2 rokov a s telesnou hmotnosťou aspoň 10 kg preto môžu užívať odporúčané dávky maraviroku vo forme tabliet a perorálneho roztoku s jedlom alebo nalačno (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Maravirok sa viaže (približne 76 %) na bielkoviny ľudskej plazmy a vykazuje afinitu stredného stupňa voči albumínu a α -1-kyslému glykoproteínu. Distribučný objem maraviroku je približne 194 litrov.

Biotransformácia

V štúdiách na človeku a v štúdiách *in vitro* s použitím ľudských pečeňových mikrozómov a exprimovaných enzýmov sa potvrdilo, že maravirok sa metabolizuje predovšetkým systémom cytochrómu P450 na metabolity, ktoré sú vo všeobecnosti neúčinné voči HIV-1. Štúdie *in vitro* svedčia, že hlavným enzýmom, zodpovedným za metabolizovanie maraviroku, je CYP3A4. Tieto štúdie takisto svedčia, že polymorfné enzýmy CYP2C9, CYP2D6 a CYP2C19 sa významnejšie nepodieľajú na metabolizovaní maraviroku.

Po podaní jednorazovej dávky 300 mg per os je maravirok hlavnou cirkulujúcou zložkou (asi 42 % rádioaktivity). Najdôležitejším cirkulujúcim metabolitom u človeka je sekundárny amín, ktorý vznikne N-dealkyláciou (asi 22 % rádioaktivity). Tento metabolit nevykazuje žiadnu významnú farmakologickú aktivitu. Ostatné metabolity sú produktom monooxidácie a reprezentujú len malý podiel na plazmatickej rádioaktivite.

Eliminácia

V štúdiu sledujúcej vylučovanie a rovnovážny stav sa použil jednorazovo podaný maravirok značený ¹⁴C v dávke 300 mg. Počas 168 hodín sa asi 20 % takto značenej látky objavilo v moči a 76 % v stolici. Maravirok predstavoval hlavnú zložku v moči (v priemere 8 % dávky) a v stolici (v priemere 25 % dávky). Zvyšná časť sa vylúčila vo forme metabolitov. Po intravenóznom podaní (30 mg) bol jeho biologický polčas 13,2 hodiny, 22 % dávky sa vylúčilo do moču v nezmenenej forme a hodnoty celkového klírensu, resp. renálneho klírensu boli 44,0 l/hod, resp. 10,17 l/hod.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

V klinickom skúšaní A4001031 sa vo fáze zisťovania optimálneho dávkovania hodnotila farmakokinetika maraviroku na základe údajov z intenzívneho odberu vzoriek krvi u 50 predtým liečených pacientov vo veku od 2 do 18 rokov (s telesnou hmotnosťou od 10,0 do 57,6 kg), ktorí boli infikovaní CCR5-tropným HIV-1. V dňoch intenzívneho odberu vzoriek krvi na farmakokinetickú analýzu sa dávky podávali s jedlom a optimalizovali sa tak, aby sa počas dávkovacieho intervalu dosiahla priemerná koncentrácia (C_{avg}) vyššia ako 100 ng/ml; v iných dňoch sa maravirok podával s jedlom alebo bez jedla. Úvodná dávka maraviroku sa odvodila od dávky pre dospelých prepočítanej na telesný povrch (body surface area, BSA) 1,73 m² a vytvorili sa skupiny detí a dospelých na základe BSA (m²). Okrem toho sa dávka stanovila v závislosti od toho, či osoby súbežne užívali silné inhibítory CYP3A (38/50), silné indukory CYP3A (2/50) alebo iné lieky, ktoré nie sú silnými inhibítormi CYP3A ani silnými induktormi CYP3A (10/50) ako súčasť OBT. Hodnotenie farmakokinetiky na základe údajov z občasného odberu vzoriek krvi sa vykonalo u všetkých osôb vrátane dodatočných 47 osôb, ktoré užívali silné inhibítory CYP3A a ktoré sa nezúčastnili na fáze zisťovania optimálneho dávkovania. Vplyv silných inhibítorov a/alebo induktorov CYP3A na farmakokinetické parametre maraviroku u pediatrických pacientov bol podobný tomu, ktorý sa pozoroval u dospelých.

Skupiny vytvorené na základe BSA (m²) sa zmenili na skupiny vytvorené na základe telesnej hmotnosti (kg), aby sa zjednodušilo stanovenie dávky a znížil výskyt chýb pri stanovení dávky (pozri časť 4.2). Použitie dávok založených na telesnej hmotnosti (kg) u predtým liečených detí a dospelých infikovaných HIV-1 vedie k expozíciám maraviroku podobným tým, ktoré sú pozorované u predtým liečených dospelých, ktorí užívajú odporúčané dávky súbežne s inými liekmi. U pediatrických pacientov mladších ako 2 roky sa farmakokinetika maraviroku nestanovila (pozri časť 4.2).

Starší pacienti

Vykonala sa analýza populácie (vo veku 16 až 65 rokov) 1/2a fázy a 3. fázy štúdií a nezistil sa žiadny vplyv veku (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika jednorazovej 300 mg dávky maraviroku sa porovnávala v štúdiu s jedincami s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu $CL_{cr} < 30$ ml/min, n = 6) a s jedincami v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (ESRD) oproti zdravým dobrovoľníkom (n = 6). Geometrický priemer AUC_{inf} (CV %) maraviroku bol nasledovný: zdraví jedinci (normálna funkcia obličiek) 1 348,4 ng·h/ml (61 %); ťažká porucha funkcie obličiek 4 367,7 ng·h/ml (52 %); ESRD (dávka po dialýze) 2 677,4 ng·h/ml (40 %); a ESRD (dávka pred dialýzou) 2 805,5 ng·h/ml (45 %). Zdraví dobrovoľníci (normálna funkcia obličiek) mali C_{max} (CV) 335,6 ng/ml (87 %); pri ťažkej poruche funkcie obličiek 801,2 ng/ml (56 %); pri ESRD (dávka po dialýze) 576,7 ng/ml (51 %) a pri ESRD (dávka pred dialýzou) 478,5 ng/ml (38 %). U jedincov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek mala dialýza minimálny vplyv na expozíciu. Expozície, ktoré sa pozorovali u jedincov s ťažkou poruchou funkcie obličiek a u jedincov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek, boli v rozsahu, v akom sa pozorovali v štúdiách s jednorazovou 300 mg dávkou maraviroku u zdravých dobrovoľníkov s normálnou funkciou obličiek. Z toho dôvodu nie je u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí užívajú maravirok bez silného inhibítora CYP3A4, potrebná úprava dávky (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5).

Naviac sa v štúdií porovnávala farmakokinetika viacerých dávok maraviroku v kombinácii so sachinavirom/ritonavírom 1 000/100 mg 2-krát denne (silný CYP3A4 inhibítor) počas 7 dní u jedincov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu > 50 a ≤ 80 ml/min, $n = 6$) a so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu $CL_{Cr} \geq 30$ a ≤ 50 ml/min, $n = 6$) oproti zdravým dobrovoľníkom ($n = 6$). Jedinci dostávali 150 mg maraviroku v rôznych dávkovacích intervaloch (zdraví dobrovoľníci - každých 12 hodín; mierna porucha funkcie obličiek - každých 24 hodín; stredne ťažká porucha funkcie obličiek - každých 48 hodín). Priemerná koncentrácia (C_{avg}) maraviroku počas 24 hodín bola u jedincov s normálnou funkciou obličiek 445,1 ng/ml, pri miernej poruche funkcie obličiek bola 338,3 ng/ml a pri stredne ťažkej poruche funkcie obličiek bola 223,7 ng/ml. U jedincov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek bola C_{avg} pre maravirok od 24. do 48. hodiny nízka (C_{avg} : 32,8 ng/ml). Z toho dôvodu môžu dávkovacie intervaly dlhšie ako 24 hodín u jedincov s poruchou funkcie obličiek viesť k nedostatočným expozíciám medzi 24. a 48. hodinou.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek užívajúcich maravirok so silnými inhibítormi CYP3A4 je potrebná úprava dávky (pozri časti 4.2 a 4.4 a 4.5).

Porucha funkcie pečene

Maravirok sa primárne metabolizuje a vylučuje pečeňou. V klinickej štúdií sa porovnávala farmakokinetika jednorazovej dávky maraviroku 300 mg u pacientov s poškodením pečene ľahkého stupňa (Childova-Pughova klasifikácia A, $n = 8$) a stredného stupňa (Childova-Pughova klasifikácia B, $n = 8$), v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi ($n = 8$). Pomery geometrických priemerov pre C_{max} a AUC_{last} boli v porovnaní s hodnotami u osôb s normálnou funkciou pečene o 11 %, resp. 25 % vyššie u pacientov s ľahkým stupňom pečenevého poškodenia a o 32 %, resp. 46 % vyššie u pacientov so stredným stupňom pečenevého poškodenia. Vplyv stredne závažnej poruchy funkcie pečene môže byť podhodnotený v dôsledku limitovaných údajov od pacientov so zníženou kapacitou metabolizmu a s vyššou hodnotou renálneho klírensu. Tieto výsledky preto treba interpretovať opatrne. Farmakokinetika maraviroku sa u pacientov s ťažkým stupňom poškodenia pečene nesledovala (pozri časť 4.2 a 4.4).

Rasa

Medzi belochmi, černochoami a aziatmi sa nepozorovali relevantné rozdiely. U iných rás sa farmakokinetika nevyhodnocovala.

Pohlavie

Nepozorovali sa relevantné rozdiely vo farmakokinetike.

Farmakogenomika

Farmakokinetika maraviroku závisí od aktivity a hladiny expresie CYP3A5, ktorá môže byť modulovaná genetickou variáciou. Preukázalo sa, že osoby s funkčným CYP3A5 (alela CYP3A5*1) majú zníženú expozíciu maraviroku v porovnaní s osobami s defektným CYP3A5 (napr. CYP3A5*3, CYP3A5*6 a CYP3A5*7). Alelická frekvencia CYP3A5 závisí od etnického pôvodu: väčšina osôb beloškého (kaukazského) pôvodu (~ 90 %) sa radí k pomalým metabolizátorom substrátov CYP3A5 (t. j. osoby, ktoré nemajú žiadnu kópiu funkčných alel CYP3A5), kým približne 40 % osôb afroamerického pôvodu a 70 % osôb pochádzajúcich zo subsaharskej Afriky sú rýchli metabolizátori (t. j. osoby s dvomi kópiami funkčných alel CYP3A5).

V štúdiu fázy 1 uskutočnenej u zdravých osôb mali osoby černoškého pôvodu s genotypom CYP3A5 spôsobujúcim rýchlu metabolizáciu maraviroku (2 alely CYP3A5*1; n = 12) o 37 % a 26 % nižšiu hodnotu AUC, v uvedenom poradí, v porovnaní s osobami černoškého pôvodu (n = 11) a beloškého (kaukazského) pôvodu (n = 12), ktoré mali genotyp CYP3A5 spôsobujúci pomalú metabolizáciu maraviroku (bez alely CYP3A5*1), keď im bol maravirok podávaný v dávke 300 mg dvakrát denne. Rozdiel v expozícii maraviroku medzi rýchlymi a pomalými metabolizátormi CYP3A5 sa zmenšil, keď im bol maravirok podávaný spolu so silným inhibítorom CYP3A: rýchli metabolizátori CYP3A5 (n = 12) mali o 17 % nižšiu hodnotu AUC v porovnaní s pomalými metabolizátormi CYP3A5 (n = 11), keď im bol maravirok podávaný v dávke 150 mg jedenkrát denne súbežne s darunavirim/kobicistatom (800/150 mg).

Všetky osoby v štúdiu fázy 1 dosiahli koncentrácie C_{avg} , ktoré sa preukázateľne spájali s takmer maximálnou virologickou účinnosťou maraviroku (75 ng/ml) zistenou v štúdiu fázy 3 u predtým neliečených dospelých pacientov (MERIT). Napriek rozdielom v prevalencii genotypov CYP3A5 podľa rasy sa nepovažuje vplyv genotypu CYP3A5 na expozíciu maraviroku za klinicky významný a nie je potrebná žiadna úprava dávky maraviroku v závislosti od genotypu CYP3A5, rasy alebo etnického pôvodu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Primárna farmakologická aktivita (afinita k CCR5 receptoru) bola prítomná u opíc (100 % obsadenie receptora) a limitovaná u myši, potkanov, králikov a psov. Nepozorovali sa žiadne závažné nežiaduce účinky u myši a u ľudí, ktorým v dôsledku genetickej odchýlky chýbali CCR5 receptory.

V štúdiách *in vivo* a *in vitro* sa zistilo, že maravirok môže v supratherapeutických dávkach predlžovať QTc interval, bez dôkazov o arytmií.

V štúdiách zameraných na toxicitu opakovaného podávania u potkanov sa zistilo, že primárnym cieľovým orgánom pre toxické účinky je pečeň (zvýšenie transamináz, hyperplázia žlčových ciest a nekróza).

Karcinogénny potenciál maraviroku sa hodnotil v 6-mesačnej štúdiu s transgénymi myšami a 24-mesačnej štúdiu s potkanmi. U myši sa nezistilo štatisticky významné zvýšenie tumorov pri systémových expozíciách 7- až 39-násobne prevyšujúcich expozíciu u človeka po dávke 300 mg dvakrát denne (meranie neviazanej AUC 0-24hod). U potkanov viedlo podávanie maraviroku pri systémových expozíciách 21-násobne prevyšujúcich očakávané expozície u človeka k vzniku adenómov štítnej žľazy združených s adaptačnými zmenami v pečeni. Nepredpokladá sa väčší klinický význam tohto zistenia pre človeka. V štúdiu s potkanmi sa okrem toho vyskytli cholangiokarcinómy (2/60 samce pri dávke 900 mg/kg) a cholangiómy (1/60 samica pri dávke 500 mg/kg) pri systémovej expozícii prevyšujúcej minimálne 15-násobne očakávanú voľnú expozíciu u človeka.

V množstve analýz *in vivo* a *in vitro*, vrátane testov bakteriálnej reverznej mutácie, vyšetrení chromozomálnych aberácií na ľudských lymfocytoch a bunkách kostnej drene u myši, nebol maravirok mutagénny alebo genotoxický.

Maravirok neovplyvňoval párenie alebo plodnosť samcov ani samíc u potkanov a nemal účinok na spermie potkaních samcov až do dávky 1 000 mg/kg. Expozícia pri tejto dávke predstavuje 39-násobok odhadovanej klinicky voľnej AUC pri dávke 300 mg dvakrát denne.

Na potkanoch a králikoch sa vykonali štúdie zamerané na embryofetálny vývoj, s dávkami do 39- až 34-násobku predpokladanej klinicky voľnej AUC pri dávke 300 mg dvakrát denne. U králikov pri dávkach toxických pre matku malo 7 plodov externé anomálie a 1 plod pri strednej dávke 75 mg/kg.

Na potkanoch sa vykonali štúdie zamerané na pre- a postnatálny vývoj, s dávkami do 27-násobku predpokladanej klinicky voľnej AUC pri dávke 300 mg dvakrát denne. Pri vysokých dávkach sa zaznamenalo ľahké zvýšenie motorickej aktivity u potkaních samcov (tak u odstavených mláďat, ako aj u dospelých), zatiaľ čo u potkaních samíc sa neprejavili žiadne nepriaznivé účinky. Podávanie maraviroku potkaním samiciam nemalo u ich potomkov žiadne účinky na iné parametre vývoja, vrátane plodnosti a reprodukcie.

6. FARMACEUTICKÉ VLASTNOSTI

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza
bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý
sodná soľ karboxymetylškrobu
stearát horečnatý

Obal tablety

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
mastenec
sójový lecitín
indigokarmín (E132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Celsentri 25 mg filmom obalené tablety

Fľašky z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom a s hliníkovou/polyetylénovou pečatnou fóliou, obsahujúce 120 filmom obalených tabliet.

Celsentri 75 mg filmom obalené tablety

Fľašky z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom a s hliníkovou/polyetylénovou pečatnou fóliou, obsahujúce 180 filmom obalených tabliet.

Celsentri 150 mg filmom obalené tablety

Fľašky z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom a s hliníkovou/polyetylénovou pečatnou fóliou, obsahujúce 180 filmom obalených tabliet.

Polyvinylchloridové (PVC) blistre s detskou bezpečnostnou hliníkovou/polyetyléntereftalátovou (PET) krycou fóliou v škatuľkách obsahujúcich 30, 60, 90 a multibalenia obsahujúce 180 (2 balenia po 90) filmom obalených tabliet.

Celsentri 300 mg filmom obalené tablety

Fľašky z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom a s hliníkovou/polyetylénovou pečatnou fóliou, obsahujúce 180 filmom obalených tabliet.

Polyvinylchloridové (PVC) blistre s detskou bezpečnostnou hliníkovou/polyetyléntereftalátovou (PET) krycou fóliou v škatuľkách obsahujúcich 30, 60, 90 filmom obalených tabliet a multibalenia obsahujúce 180 (2 balenia po 90) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

CELSENTRI 25 mg filmom obalené tablety
EU/1/07/418/011

CELSENTRI 75 mg filmom obalené tablety
EU/1/07/418/012

CELSENTRI 150 mg filmom obalené tablety
EU/1/07/418/001 (180 tabliet)
EU/1/07/418/002 (30 tabliet)
EU/1/07/418/003 (60 tabliet)
EU/1/07/418/004 (90 tabliet)
EU/1/07/418/005 (2 x 90 tabliet - viacnásobné balenie)

CELSENTRI 300 mg filmom obalené tablety
EU/1/07/418/006 (180 tabliet)
EU/1/07/418/007 (30 tabliet)
EU/1/07/418/008 (60 tabliet)
EU/1/07/418/009 (90 tabliet)
EU/1/07/418/010 (2 x 90 tabliet - viacnásobné balenie)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. septembra 2007
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. júla 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

CELSENTRI 20 mg/ml perorálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml perorálneho roztoku obsahuje 20 mg maraviroku.

Pomocná látka so známym účinkom

Každý ml perorálneho roztoku obsahuje 1 mg benzoátu sodného (E211).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok.

Číry bezfarebný perorálny roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

CELSENTRI je indikovaný v kombinácii s inými antiretrovirotikami predtým liečeným dospelým, dospievajúcim a deťom vo veku od 2 rokov a s telesnou hmotnosťou aspoň 10 kg, ktorí sú infikovaní detegovateľne jedine CCR5-tropným HIV-1 (pozri časti 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou infekcie HIV.

Dávkovanie

Pred užitím CELSENTRI musí byť z čerstvo odobratej krvnej vzorky adekvátne validovanou a senzitivnou detekčnou metódou potvrdená detegovateľnosť len CCR5-tropného HIV-1 (to znamená, že sa nezistí CXCR4 alebo duálne/zmiešane-tropný vírus). V klinických štúdiách s CELSENTRI sa používal test Trofile (od spoločnosti Monogram, "Monogram Trofile assay") (pozri časti 4.4 a 5.1). Tropizmus vírusu sa nedá podľa predchádzajúcej liečby pacienta a vyšetrením skladovaných vzoriek bezpečne predvídať.

V súčasnosti neexistujú údaje o opätovnom použití CELSENTRI u pacientov, ktorí majú aktuálne detegovateľný len CCR5-tropný HIV-1, ale v minulosti u nich zlyhala liečba s CELSENTRI (alebo iným antagonistom CCR5) pre prítomnosť CXCR4 alebo duálne/zmiešane-tropného vírusu. Neexistujú údaje o zmene liečby z antiretrovirotika inej triedy na CELSENTRI u virologicky suprimovaných pacientov. Je potrebné zvážiť alternatívne možnosti liečby.

Dospelí

Odporúčaná dávka CELSENTRI je 150 mg (so silným inhibítorom CYP3A a silným induktorom CYP3A alebo bez neho), 300 mg (bez silných inhibítorov alebo induktorov CYP3A) alebo 600 mg dvakrát denne (so silným induktorom CYP3A a bez silného inhibítora CYP3A) v závislosti od interakcií so súbežnou antiretrovírusovou liečbou a s inými liekmi (pozri časť 4.5).

Deti vo veku od 2 rokov a s telesnou hmotnosťou aspoň 10 kg

Odporúčaná dávka CELSENTRI sa má určiť na základe telesnej hmotnosti (kg) a nemá prekročiť odporúčanú dávku pre dospelých. Perorálny roztok CELSENTRI (20 mg na ml) sa má predpísať, ak dieťa nedokáže spoľahlivo prehltnúť tablety CELSENTRI.

Odporúčaná dávka CELSENTRI sa líši v závislosti od interakcií so súbežnou antiretrovírusovou liečbou a s inými liekmi. Zodpovedajúce dávkovanie u dospelých, pozri časť 4.5.

Veľa liekov má výrazný vplyv na expozíciu maraviroku v dôsledku liekových interakcií. Pred určením dávky CELSENTRI podľa telesnej hmotnosti si pozrite, prosím, tabuľku 2 v časti 4.5, aby ste starostlivo stanovili zodpovedajúcu dávku pre dospelých. Zodpovedajúcu dávku pre deti je potom možné nájsť v tabuľke 1 uvedenej nižšie. Ak si stále nie ste istý, poraďte sa s lekárnikom.

Tabuľka 1: Odporúčaná dávkovacia schéma pre deti vo veku od 2 rokov a s telesnou hmotnosťou aspoň 10 kg

Dávkovanie u dospelých*	Súbežne podávané lieky	Dávka CELSENTRI pre deti určená podľa telesnej hmotnosti			
		10 až menej ako 20 kg	20 až menej ako 30 kg	30 až menej ako 40 kg	Aspoň 40 kg
150 mg dvakrát denne	CELSENTRI s liekmi, ktoré sú silnými inhibítormi CYP3A (a s induktorom CYP3A alebo bez neho)	50 mg dvakrát denne	75 mg dvakrát denne	100 mg dvakrát denne	150 mg dvakrát denne
300 mg dvakrát denne	CELSENTRI s liekmi, ktoré nie sú silnými inhibítormi CYP3A ani silnými induktormi CYP3A	Údaje podporujúce tieto dávky chýbajú.		300 mg dvakrát denne	300 mg dvakrát denne
600 mg dvakrát denne	CELSENTRI s liekmi, ktoré sú induktormi CYP3A (bez silného inhibítora CYP3A)	Údaje podporujúce tieto dávky chýbajú a CELSENTRI sa neodporúča podávať deťom, ktoré súbežne užívajú interagujúce lieky, ktoré by u dospelých vyžadovali dávku 600 mg dvakrát denne.			

* Založené na liekových interakciách (pozri časť 4.5)

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Skúsenosti s podávaním CELSENTRI pacientom starším ako 65 rokov sú obmedzené (pozri časť 5.2), preto sa má v tejto skupine pacientov CELSENTRI používať s opatrnosťou.

Porucha funkcie obličiek

U dospelých pacientov s klírensom kreatinínu < 80 ml/min, ktorí užívajú aj silné inhibítory CYP3A4, sa má dávkový interval maraviroku upraviť na 150 mg jedenkrát denne (pozri časti 4.4 a 4.5).

Príkladmi látok/režimov s takýmto silným inhibičným účinkom na CYP3A4 sú:

- inhibítory proteázy posilnené ritonavírom (okrem tipranaviru/ritonaviru),
- kobicistat,
- itrakonazol, vorikonazol, klaritromycín a telitromycín,
- telaprevir a boceprevir.

U dospelých pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek ($CL_{cr} < 30$ ml/min), ktorí užívajú silné inhibítory CYP3A4, sa má CELSENTRI používať s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

K dispozícii nie sú žiadne údaje umožňujúce odporučiť špecifickú dávku pre pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek. Preto sa má v tejto skupine pacientov CELSENTRI používať s opatrnosťou.

Porucha funkcie pečene

U dospelých pacientov s poruchou funkcie pečene existujú len limitované údaje a k dispozícii nie sú žiadne údaje umožňujúce odporučiť špecifickú dávku pre pediatrických pacientov. Preto sa má u pacientov s poruchou funkcie pečene CELSENTRI používať s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrickí pacienti (deti mladšie ako 2 roky alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 10 kg)

Bezpečnosť a účinnosť CELSENTRI u detí mladších ako 2 roky alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 10 kg neboli stanovené (pozri časť 5.2). K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

CELSENTRI sa môže užívať s jedlom alebo nalačno.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri užívaní

Ochorenie pečene

Bezpečnosť a účinnosť maraviroku sa neskúmala špecificky u pacientov so sprievodnými závažnými poškodeniami pečene.

V súvislosti s podávaním maraviroku boli hlásené prípady hepatotoxicity a hepatálneho zlyhania s alergickými prejavmi. Okrem toho, počas štúdií s HIV infikovanými jedincami, ktorí už boli v minulosti liečení, sa po maraviroku pozoroval nárast hepatálnych nežiaducich reakcií, aj keď sa nezistil celkový nárast abnormálnych hodnôt testov pečeňových funkcií stupňa 3/4 podľa ACTG (pozri časť 4.8). Poruchy pečene a žľčových ciest hlásené u doteraz neliečených pacientov boli menej časté a vyvážené medzi liečenými skupinami (pozri časť 4.8). Pacienti s preexistujúcou dysfunkciou pečene vrátane chronickej aktívnej hepatitídy môžu mať počas kombinovanej antiretrovirusovej liečby zvýšenú frekvenciu abnormálnych hodnôt testov pečeňových funkcií a majú byť podľa štandardných postupov sledovaní.

U akéhokoľvek pacienta s príznakmi alebo prejavmi akútnej hepatitídy treba prísne zvážiť ukončenie liečby maravirokom, a to najmä ak existuje podozrenie na liekovú precitlivosť alebo ak sa objaví zvýšenie hodnôt hepatálnych transamináz s vyrážkou alebo inými systémovými prejavmi možnej hypersenzitivity (t. j. svrbivá vyrážka, eozinofília alebo zvýšenie hodnôt IgE).

K dispozícii sú obmedzené údaje u pacientov so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C (pozri časť 5.1). Pri liečbe týchto pacientov je potrebná obozretnosť. V prípade súbežného podávania antivírusovej liečby hepatitídy B a/alebo C sa oboznámte aj s príslušnými informáciami o predpisovaní.

Skúsenosti s liečbou pacientov so zníženou funkciou pečene sú obmedzené, preto sa má v tejto skupine pacientov maravirok používať s opatrnosťou (pozri časti 4.2 a 5.2).

Závažné kožné reakcie a závažné reakcie z precitlivosti

U pacientov, ktorí užívali maravirok, boli hlásené reakcie z precitlivosti vrátane závažných a potenciálne život ohrozujúcich príhod, pričom vo väčšine prípadov pacienti súbežne užívali ďalšie lieky súvisiace s týmito reakciami. Medzi tieto reakcie patrili vyrážka, horúčka a niekedy aj orgánová dysfunkcia a zlyhanie pečene. Ak vzniknú prejavy alebo príznaky závažných kožných reakcií alebo závažných reakcií z precitlivosti, podávanie maraviroku a iných podozrivých liekov treba ihneď ukončiť. Je potrebné sledovať klinický stav a príslušné biochemické parametre krvi a začať náležitú liečbu.

Kardiovaskulárna bezpečnosť

Údaje o podávaní maraviroku pacientom so závažným kardiovaskulárnym ochorením sú obmedzené, preto pri liečbe takýchto pacientov maravirokom treba postupovať obzvlášť opatrne. V pivotných štúdiách už liečených pacientov boli koronárne srdcové príhody častejšie u pacientov liečených maravirokom ako placebo (11 počas 609 pacientorokov (patient years, PY) voči 0 počas 111 PY zo sledovaných). V liečbe doteraz neliečených pacientov došlo k týmto príhodám v rovnako nízkom pomere u maraviroku a kontroly (efavirenz).

Posturálna hypotenzia

V štúdiách so zdravými dobrovoľníkmi sa pri podávaní maraviroku v dávkach prevyšujúcich odporúčané vyskytli častejšie prípady symptomatickej posturálnej hypotenzie než pri podávaní placebo. Je potrebná obozretnosť, keď sa maravirok podáva pacientom súbežne užívajúcim lieky, o ktorých je známe, že znižujú krvný tlak. Maravirok sa má používať s obozretnosťou aj u pacientov s ťažkou renálnou insuficienciou a u pacientov, ktorí majú rizikové faktory vzniku posturálnej hypotenzie, alebo ktorí majú posturálnu hypotenziu v anamnéze. Pacienti s pridruženými kardiovaskulárnymi ochoreniami môžu byť vystavení zvýšenému riziku kardiovaskulárných nežiaducich reakcií vyvolaných posturálnou hypotenziou.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ťažkou poruchou renálnych funkcií, ktorí sú liečení silnými inhibítormi CYP3A alebo potencovanými inhibítormi proteáz (PI) a maravirokom, môže existovať zvýšené riziko posturálnej hypotenzie. Toto riziko vyplýva z potenciálneho zvýšenia maximálnych koncentrácií maraviroku, ak sa týmto pacientom súbežne podáva maravirok so silnými inhibítormi CYP3A alebo s potencovanými PI.

Syndróm imunitnej rekonštitúcie

U pacientov infikovaných HIV a s ťažkým deficitom imunity môže v úvode podávania kombinovanej antiretrovírusovej liečby (CART = combination antiretroviral therapy) vzplanúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a zapríčiniť závažné klinické stavy alebo zhoršenie prejavov ochorenia. V typickom prípade sa takéto reakcie pozorovali počas prvých týždňov alebo mesiacov od začatia kombinovanej antiretrovírusovej liečby. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo ohraničené mykobakteriálne infekcie a pneumónia zapríčinená *Pneumocystis jiroveci* (pôvodne známa ako *Pneumocystis carinii*). Akékoľvek prejavy zápalu treba zhodnotiť a podľa potreby začať liečiť. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktívácie; avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Tropizmus

Maravirok sa má podávať jedine, ak sa adekvátne validovanou a senzitívnou detekčnou metódou deteguje len CCR5-tropný HIV-1 (to znamená, že CXCR4 alebo duálne/zmiešane-tropný vírus sa nezistí) (pozri časti 4.1, 4.2 a 5.1). V klinických štúdiách s maravirokom sa používal test Trofile (od spoločnosti Monogram). Tropizmus vírusu sa podľa predchádzajúcej liečby pacienta alebo vyšetrením skladovaných vzoriek nedá predvídať.

U pacientov infikovaných HIV-1 sa tropizmus vírusu časom mení. Z toho dôvodu je potrebné začať liečbu bezprostredne po získaní výsledku vyšetrenia tropizmu.

Ukázalo sa, že ako u CCR-5-tropného vírusu, tak u minoritnej, počas predchádzajúcich vyšetrení nedetegovanej vírusovej populácie CXCR-4-tropného vírusu bola rezistencia na antiretrovirotiká iných tried podobná.

Maravirok sa neodporúča používať u doteraz neliečených pacientov na základe výsledkov klinickej štúdie v tejto populácii (pozri časť 5.1).

Úprava dávkovania

Ak sa maravirok podáva súbežne so silnými inhibítormi a/alebo induktormi CYP3A4, lekári musia zabezpečiť náležitú úpravu dávky maraviroku, pretože môže dôjsť k ovplyvneniu koncentrácie maraviroku a jeho terapeutického účinku (pozri časti 4.2 a 4.5). Taktiež sa, prosím, oboznámte so súhrnom charakteristických vlastností lieku (SPC) jednotlivých antiretrovirotik podávaných v danej kombinácii.

Osteonekróza

Aj keď sa predpokladá multifaktoriálna etiológia (vrátane užívania kortikoidov, alkoholu, ťažkej imunosupresie a vyššieho indexu telesnej hmotnosti (BMI)), prípady osteonekrózy sa pozorovali predovšetkým u pacientov s pokročilým ochorením HIV a/alebo dlhodobo exponovaných kombinovanej antiretrovírusovej liečbe. Pacientov treba poučiť, že pri objavení sa bolesti kĺbov, stuhnutosti kĺbov alebo ťažkostí s pohybom majú vyhľadať lekára.

Možný vplyv na imunitu

CCR5 antagonisty by potenciálne mohli zhoršovať imunitnú odpoveď na určité infekcie. Toto je potrebné vziať do úvahy pri liečbe infekcií, ako sú napr. aktívna tuberkulóza a invazívne mykotické infekcie. V pivotných štúdiách bola incidencia infekcií definujúcich AIDS podobná v ramene s maravirokom a v ramene s placebom.

Pomocné látky

CELSENTRI obsahuje 1 mg benzoátu sodného (E211) v každom ml.

CELSENTRI obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každom ml, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Maravirok je metabolizovaný enzýmami CYP3A4 a CYP3A5 cytochrómu P450. Súbežné podávanie maraviroku s liekmi, ktoré indukujú CYP3A4, môže znížiť koncentrácie maraviroku a oslabiť jeho terapeutický účinok. Súbežné podávanie maraviroku s liekmi, ktoré inhibujú CYP3A4, môže zvýšiť plazmatické koncentrácie maraviroku. Pri súbežnom podávaní maraviroku so silnými inhibítormi a/alebo induktormi CYP3A4 sa odporúča úprava dávkovania maraviroku. Podrobnosti o súbežne podávaných liekoch sa uvádzajú nižšie (pozri tabuľku 2).

Maravirok je substrát transportérov P-glykoproteínu a OATP1B1, ale vplyv týchto transportérov na expozíciu maraviroku nie je známy.

Na základe údajov získaných v podmienkach *in vitro* a v klinických skúšaní má maravirok nízky potenciál ovplyvňovať farmakokinetiku súbežne podávaných liekov. V *in vitro* štúdiách sa zistilo, že maravirok v klinicky významných koncentráciách neinhibuje OATP1B1, MRP2 ani žiaden z hlavných enzýmov P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4). Maravirok neovplyvňoval klinicky významne farmakokinetiku midazolamu, perorálnych antikonceptív etinylestradiolu a levonorgestrelu, či pomer 6β-hydroxycortizolu/kortizolu v moči, čo svedčí proti inhibícii alebo indukcii CYP3A4 *in vivo*. Pri vyšších expozíciách maraviroku sa nedá vylúčiť prípadná inhibícia CYP2D6.

Ak sa maravirok podáva bez inhibítorov CYP3A4, predstavuje jeho renálny klírens približne 23 % z celkového klírnsu. V *in vitro* štúdiách sa zistilo, že maravirok v klinicky významných koncentráciách neinhibuje žiaden z hlavných renálnych transportérov vychytávania (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 a OCTN2). Okrem toho, pri súbežnom podávaní maraviroku s tenofovirom (substrát renálnej eliminácie) a kotrimoxazolom (obsahuje trimetoprim, inhibítor transportu renálnych katiónov) sa nezistilo žiadne ovplyvnenie farmakokinetiky maraviroku. Navyše, pri súbežnom podávaní maraviroku s lamivudínom/zidovudínom sa nepotvrdil žiaden účinok maraviroku na farmakokinetiku lamivudínu (primárne vylučovaný obličkami) alebo zidovudínu (non-P450 metabolizmus a vylučovanie obličkami). Maravirok inhibuje P-glykoproteín (IC₅₀ je 183 μM) *in vitro*. Maravirok však významne neovplyvňuje farmakokinetiku digoxínu *in vivo*. Nie je možné vylúčiť, že maravirok môže zvýšiť expozíciu substrátu P-glykoproteínu dabigatranetexilátu.

Tabuľka 2: Interakcie a odporúčané dávky pre dospelých^a pri podávaní iných liekov

Liek podľa terapeutickej skupiny (dávka CELSENTRI použitá v štúdií)	Vplyv na hladiny liečiva Zmena geometrického priemeru, ak nie je uvedené inak	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania u dospelých
ANTIINFEKTÍVA		
Antiretrovirotiká		
Látky, ktoré zvyšujú farmakokinetiku maraviroku		
kobicistat	Interakcia sa nesledovala. Kobicistat je silný inhibítor CYP3A.	Dávka CELSENTRI sa má pri súbežnom podávaní s režimom obsahujúcim kobicistat znížiť na 150 mg dvakrát denne.
Nukleozidové/nukleotidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI)		
lamivudín 150 mg 2x denne (maravirok 300 mg 2x denne)	lamivudín AUC ₁₂ : ↔ 1,13 lamivudín C _{max} : ↔ 1,16 Koncentrácie maraviroku namerané, nepredpokladá sa ovplyvnenie.	Nepozorovala sa/neočakáva sa významná interakcia. CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a NRTI sa môžu súbežne podávať bez úpravy dávky.
tenofovir 300 mg 1x denne (maravirok 300 mg 2x denne)	maravirok AUC ₁₂ : ↔ 1,03 maravirok C _{max} : ↔ 1,03 Koncentrácie tenofovíru namerané, neočakáva sa ovplyvnenie.	
zidovudín 300 mg 2x denne (maravirok 300 mg 2x denne)	zidovudín AUC ₁₂ : ↔ 0,98 zidovudín C _{max} : ↔ 0,92 Koncentrácie maraviroku namerané, nepredpokladá sa ovplyvnenie.	

<i>Inhibítory integrázy</i>		
elvitegravir/ritonavir 150/100 mg 1x denne (maravirok 150 mg 2x denne)	maravirok AUC ₁₂ : ↑ 2,86 (2,33 - 3,51) maravirok C _{max} : ↑ 2,15 (1,71 - 2,69) maravirok C ₁₂ : ↑ 4,23 (3,47 - 5,16) elvitegravir AUC ₂₄ : ↔ 1,07 (0,96 - 1,18) elvitegravir C _{max} : ↔ 1,01 (0,89 - 1,15) elvitegravir C ₂₄ : ↔ 1,09 (0,95 - 1,26)	Elvitegravir ako jednotlivá látka je indikovaný len v kombinácii s niektorými PI posilnenými ritonavírom. Neočakáva sa, že elvitegravir sám o sebe ovplyvní expozíciu maraviroku v klinicky významnej miere a pozorovaný účinok sa pripisuje ritonaviru. Preto sa má dávka CELSENTRI upraviť v súlade s odporúčaním na súbežné podávanie s konkrétnou kombináciou PI/ritonaviru (pozri „Inhibítory proteáz“).
raltegravir 400 mg 2x denne (maravirok 300 mg 2x denne)	maravirok AUC ₁₂ : ↓ 0,86 maravirok C _{max} : ↓ 0,79 raltegravir AUC ₁₂ : ↓ 0,63 raltegravir C _{max} : ↓ 0,67 raltegravir C ₁₂ : ↓ 0,72	Nepozorovala sa klinicky významná interakcia. CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a raltegravir sa môžu súbežne podávať bez úpravy dávky.
<i>Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI)</i>		
efavirenz 600 mg 1x denne (maravirok 100 mg 2x denne)	maravirok AUC ₁₂ : ↓ 0,55 maravirok C _{max} : ↓ 0,49 Koncentrácie efavirentu namerané, nepredpokladá sa ovplyvnenie.	Dávka CELSENTRI sa má pri súbežnom podávaní efavirentu a neprítomnosti silného inhibítora CYP3A4 zvýšiť na 600 mg dvakrát denne. Pre kombináciu s efavirenzom + inhibítorom proteáz pozri osobitné odporúčania nižšie.
etravirin 200 mg 2x denne (maravirok 300 mg 2x denne)	maravirok AUC ₁₂ : ↓ 0,47 maravirok C _{max} : ↓ 0,40 etravirin AUC ₁₂ : ↔ 1,06 etravirin C _{max} : ↔ 1,05 etravirin C ₁₂ : ↔ 1,08	Etravirin je schválený len na použitie s potencovanými inhibítormi proteáz. Kombináciu s etravirirom + PI pozri nižšie.
nevirapín 200 mg 2x denne (maravirok 300 mg jednorazová dávka)	maravirok AUC ₁₂ : ↔ v porovnaní s historickou kontrolnou skupinou maravirok C _{max} : ↑ v porovnaní s historickou kontrolnou skupinou Koncentrácie nevirapínu namerané, nepredpokladá sa ovplyvnenie.	Porovnanie s expozíciou v historickej kontrolnej skupine naznačuje, že CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a nevirapín sa môžu súbežne podávať bez úpravy dávky.
<i>Inhibítory proteáz (PI)</i>		
atazanavir 400 mg 1x denne (maravirok 300 mg 2x denne)	maravirok AUC ₁₂ : ↑ 3,57 maravirok C _{max} : ↑ 2,09 Koncentrácie atazanaviru namerané, nepredpokladá sa ovplyvnenie.	Dávka CELSENTRI sa má pri súbežnom podávaní inhibítora proteáz znížiť na 150 mg dvakrát denne; výnimkou je kombinácia s tipranavirom/ritonavírom, pri ktorých má byť dávka CELSENTRI 300 mg dvakrát denne.
atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg 1x denne (maravirok 300 mg 2x denne)	maravirok AUC ₁₂ : ↑ 4,88 maravirok C _{max} : ↑ 2,67 Koncentrácie atazanaviru/ritonaviru namerané, nepredpokladá sa ovplyvnenie.	

lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg 2x denne (maravirok 300 mg 2x denne)	maravirok AUC ₁₂ ↑ 3,95 maravirok C _{max} : ↑ 1,97 Koncentrácie lopinaviru/ritonaviru nemerané, nepredpokladá sa ovplyvnenie.	
sachinavir/ritonavir 1 000 mg/100 mg 2x denne (maravirok 100 mg 2x denne)	maravirok AUC ₁₂ ↑ 9,77 maravirok C _{max} : ↑ 4,78 Koncentrácie sachinaviru/ritonaviru nemerané, nepredpokladá sa ovplyvnenie.	
darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg 2x denne (maravirok 150 mg 2x denne)	maravirok AUC ₁₂ ↑ 4,05 maravirok C _{max} : ↑ 2,29 Koncentrácie darunaviru/ritonaviru korelovali s historickými údajmi.	
nelfinavir	Pre súbežné podávanie s nelfinavirom existujú len limitované údaje. Nelfinavir je silným inhibítorom CYP3A4 a je možné očakávať, že bude zvyšovať koncentráciu maraviroku.	
indinavir	Pre súbežné podávanie s indinavirom existujú len limitované údaje. Indinavir je silným inhibítorom CYP3A4. Populačná farmakokinetická analýza v štúdiách fázy 3 naznačuje, že zníženie dávky maraviroku pri súbežnom podávaní s indinavirom vedie k dostatočnej expozícii maraviroku.	
tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg 2x denne (maravirok 150 mg 2x denne)	maravirok AUC ₁₂ ↔ 1,02 maravirok C _{max} : ↔ 0,86 Koncentrácie tipranaviru/ritonaviru korelovali s historickými údajmi.	
fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg 2x denne (maravirok 300 mg 2x denne)	maravirok AUC ₁₂ : ↑ 2,49 maravirok C _{max} : ↑ 1,52 maravirok C ₁₂ : ↑ 4,74 amprenavir AUC ₁₂ : ↓ 0,65 amprenavir C _{max} : ↓ 0,66 amprenavir C ₁₂ : ↓ 0,64 ritonavir AUC ₁₂ : ↓ 0,66 ritonavir C _{max} : ↓ 0,61 ritonavir C ₁₂ : ↔ 0,86	Súbežné užívanie sa neodporúča. Pozorovali sa významné poklesy C _{min} amprenaviru, ktoré u pacientov môžu viest' k virologickému zlyhaniu.

NNRTI + PI		
efavirenz 600 mg 1x denne + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg 2x denne (maravirok 300 mg 2x denne)	maravirok AUC ₁₂ : ↑ 2,53 maravirok C _{max} : ↑ 1,25 Koncentrácie efavirensu, lopinaviru/ritonaviru nemerané, neočakáva sa ovplyvnenie.	Pri podávaní CELSENTRI súbežne s efavirenzom a s inhibítorom proteáz sa má dávka znížiť na 150 mg dvakrát denne (s výnimkou tipranaviru/ritonaviru, kde má byť dávka 600 mg dvakrát denne).
efavirenz 600 mg denne + sachinavir/ritonavir 1 000 mg/100 mg 2x denne (maravirok 100 mg 2x denne)	maravirok AUC ₁₂ : ↑ 5,00 maravirok C _{max} : ↑ 2,26 Koncentrácie efavirensu, sachinaviru/ritonaviru nemerané, neočakáva sa ovplyvnenie.	Súbežné užívanie CELSENTRI a fosamprenaviru/ritonaviru sa neodporúča.
efavirenz a atazanavir/ritonavir alebo darunavir/ritonavir	Neskúmané. Vychádzajúc zo stupňa inhibície atazanavirom/ritonavrirom alebo darunavirom/ritonavrirom v neprítomnosti efavirensu je možné očakávať zvýšenie expozície.	
etravirin a darunavir/ritonavir (maravirok 150 mg 2x denne)	maravirok AUC ₁₂ : ↑ 3,10 maravirok C _{max} : ↑ 1,77 etravirin AUC ₁₂ : ↔ 1,00 etravirin C _{max} : ↔ 1,08 etravirin C ₁₂ : ↓ 0,81 darunavir AUC ₁₂ : ↓ 0,86 darunavir C _{max} : ↔ 0,96 darunavir C ₁₂ : ↓ 0,77 ritonavir AUC ₁₂ : ↔ 0,93 ritonavir C _{max} : ↔ 1,02 ritonavir C ₁₂ : ↓ 0,74	Pri podávaní CELSENTRI súbežne s etravirirom a zároveň s inhibítorom proteáz sa má dávka znížiť na 150 mg dvakrát denne. Súbežné užívanie CELSENTRI a fosamprenaviru/ritonaviru sa neodporúča.
etravirin a lopinavir/ritonavir, sachinavir/ritonavir alebo atazanavir/ritonavir	Neskúmané. Vychádzajúc zo stupňa inhibície lopinavirom/ritonavrirom, sachinavirom/ritonavrirom alebo atazanavirom/ritonavrirom v neprítomnosti etravirinu je možné očakávať zvýšenú expozíciu.	
ANTIBIOTIKÁ		
sulfametoxazol/trimetoprim 800 mg/160 mg 2x denne (maravirok 300 mg 2x denne)	maravirok AUC ₁₂ : ↔ 1,11 maravirok C _{max} : ↔ 1,19 Koncentrácie sulfametoxazolu/trimetoprimu nemerané, neočakáva sa ovplyvnenie.	CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a sulfametoxazol/trimetoprim sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.
rifampicín 600 mg 1x denne (maravirok 100 mg 2x denne)	maravirok AUC: ↓ 0,37 maravirok C _{max} : ↓ 0,34 Koncentrácie rifampicínu nemerané, neočakáva sa ovplyvnenie.	Dávka CELSENTRI sa má pri súbežnom podávaní rifampicínu bez súbežného podávania silného inhibítora CYP3A4 zvýšiť na 600 mg dvakrát denne. Táto úprava dávky sa u HIV-pozitívnych pacientov nesledovala. Pozri tiež časť 4.4.
rifampicín + efavirenz	Kombinácia s dvoma induktormi sa neskúmala. Môže existovať riziko suboptimálnych hladín s rizikom straty virologickej odpovede a vývojom rezistencie.	Súbežné užívanie CELSENTRI s rifampicínom + efavirenzom sa neodporúča.

rifabutin + PI	Neskúmané. Rifabutin sa považuje za slabšieho induktora než je rifampicín. Pri kombinácii rifabutínu s inhibítormi proteáz, ktoré sú silnými inhibítormi CYP3A4 sa očakáva výsledný inhibičný účinok na maravirok.	Dávka CELSENTRI sa má pri súbežnom podávaní rifabutínu a inhibítora proteáz znížiť na 150 mg dvakrát denne (s výnimkou tipranaviru/ritonaviru, kde má byť dávka 300 mg dvakrát denne). Pozri tiež časť 4.4. Súbežné užívanie CELSENTRI a fosamprenaviru/ritonaviru sa neodporúča.
klaritromycín, telitromycín	Neskúmané, ale oboje sú silné inhibítory CYP3A4 a je možné očakávať nárast koncentrácie maraviroku.	Pri podávaní CELSENTRI súbežne s klaritromycínom alebo telitromycínom sa má dávka znížiť na 150 mg dvakrát denne.
ANTIKONVULZÍVA		
karbamazepín, fenobarbital, fenytoín	Neskúmané, ale sú to silné induktory CYP3A4 a je možné očakávať zníženie koncentrácií maraviroku.	Dávka CELSENTRI sa má pri súbežnom podávaní karbamazepínu, fenobarbitalu alebo fenytoínu a neprítomnosti silného inhibítora CYP3A4 zvýšiť na 600 mg dvakrát denne.
ANTIMYKOTIKÁ		
ketokonazol 400 mg 1x denne (maravirok 100 mg 2x denne)	maravirok AUC _{tau} : ↑ 5,00 maravirok C _{max} : ↑ 3,38 Koncentrácie ketokonazolu nemerané, neočakáva sa ovplyvnenie	Pri podávaní CELSENTRI súbežne s ketokonazolom sa má dávka znížiť na 150 mg dvakrát denne.
itakonazol	Neskúmané. Itrakonazol je silným inhibítormi CYP3A4 a je možné očakávať nárast expozície maraviroku.	Pri podávaní CELSENTRI súbežne s itakonazolom sa má dávka znížiť na 150 mg dvakrát denne.
flukonazol	Flukonazol sa považuje za stredne silného inhibítora CYP3A4. Populačné farmakokinetické štúdie naznačujú, že úprava dávky maraviroku nie je potrebná.	Pri súbežnom podávaní CELSENTRI 300 mg dvakrát denne s flukonazolom je treba postupovať s opatnosťou.
ANTIVIROTIKÁ		
Lieky na liečbu HBV		
pegylovaný interferón	Pegylovaný interferón nebol skúmaný, neočakáva sa interakcia	CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a pegylovaný interferón sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.
Lieky na liečbu HCV		
ribavirín	Ribavirín nebol skúmaný, neočakáva sa interakcia.	CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a ribavirín sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.
DROGOVÁ ZÁVISLOSŤ		
metadón	Neskúmané, neočakáva sa interakcia.	CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a metadón sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.
buprenorfín	Neskúmané, neočakáva sa interakcia.	CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a buprenorfín sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.
HYPOLIPIDEMIKÁ		
statíny	Neskúmané, neočakáva sa interakcia.	CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a statíny sa môžu podávať súbežne bez

		úpravy dávky.
ANTIARYTMIKÁ		
digoxín 0,25 mg jednorazová dávka (maravirok 300 mg 2x denne)	digoxín AUC _t : ↔ 1,00 digoxín C _{max} : ↔ 1,04 Koncentrácie maraviroku namerané, neočakáva sa interakcia.	CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a digoxín sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky. Účinok maraviroku v dávke 600 mg dvakrát denne na digoxín sa nesledoval.
PERORÁLNE KONTRACEPTÍVA		
etinylestradiol 30 µg 1x denne (maravirok 100 mg 2x denne)	etinylestradiol AUC _t : ↔ 1,00 etinylestradiol C _{max} : ↔ 0,99 Koncentrácie maraviroku namerané, neočakáva sa interakcia.	CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a etinylestradiol sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.
levonorgestrel 150 µg 1x denne (maravirok 100 mg 2x denne)	levonorgestrel AUC ₁₂ : ↔ 0,98 levonorgestrel. C _{max} : ↔ 1,01 Koncentrácie maraviroku namerané, neočakáva sa interakcia.	CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a levonorgestrel sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.
SEDATÍVA		
Benzodiazepíny		
midazolam 7,5 mg jednorazová dávka (maravirok 300 mg 2x denne)	midazolam AUC: ↔ 1,18 midazolam C _{max} : ↔ 1,21 Koncentrácie maraviroku namerané, neočakáva sa interakcia.	CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a midazolam sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.
FYTOFARMAKÁ		
ľubovník bodkovaný (Hypericum perforatum)	Očakáva sa, že súbežné podávanie maraviroku a ľubovníka bodkovaného povedie k významnému zníženiu koncentrácie maraviroku a môže mať za následok suboptimálne hladiny maraviroku a viesť k strate virologickej odpovede a k nožnej rezistencii na maravirok.	Súbežné užívanie CELSENTRI a ľubovníka bodkovaného alebo prípravkov s obsahom ľubovníka bodkovaného sa neodporúča.

^a Odporúčania na dávkovanie maraviroku u detí pri súbežnom podávaní s antiretrovirotickou liečbou a s inými liekmi, pozri tabuľku 1.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov o použití maraviroku u gravidných žien. Vplyv maraviroku na ľudskú graviditu nie je známy. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých expozíciách. U sledovaných druhov zvierat bola primárna farmakologická aktivita (afinita k receptoru CCR5) limitovaná (pozri časť 5.3). Maravirok sa má užívať počas gravidity iba, ak očakávaný prínos prevažuje možné riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa maravirok vylučuje do ľudského mlieka. Dostupné toxikologické údaje získané u zvierat preukázali intenzívne vylučovanie maraviroku do mlieka. U sledovaných druhov zvierat bola primárna farmakologická aktivita (afinita k CCR5 receptoru) limitovaná (pozri časť 5.3). Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Odporúča sa, aby ženy žijúce s HIV svoje deti nedojčili, aby sa zabránilo prenosu HIV.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinkoch maraviroku na ľudskú fertilitu. U potkanov sa nezistili žiadne nežiaduce účinky na fertilitu samcov či samíc (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Maravirok môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov je potrebné informovať, že počas liečby maravirokom boli hlásené závraty. Pri posudzovaní schopnosti pacienta viesť vozidlá, jazdiť na bicykli alebo obsluhovať stroje je potrebné mať na pamäti klinický stav pacienta a profil nežiaducich reakcií na maravirok.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Dospelí

Hodnotenie nežiaducich reakcií súvisiacich s liečbou vychádza zo súhrnu údajov 2b/3. fázy dvoch klinických štúdií s dospelými už liečenými pacientmi (MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2) a jednej štúdie s doteraz neliečenými dospelými pacientmi (MERIT) infikovanými CCR5-tropným HIV-1 (pozri časti 4.4 a 5.1).

Najčastejšie nežiaduce reakcie hlásené v 2b/3. fáze klinických štúdií boli nauzea, hnačka, únava a bolesť hlavy. Tieto nežiaduce reakcie boli časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).

Zoznam nežiaducich reakcií uvedený v tabuľke

Nežiaduce reakcie sú uvádzané podľa tried orgánových systémov a frekvencie. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), neznáme (z dostupných údajov). Nežiaduce reakcie a laboratórne odchýlky od normálu uvedené nižšie nie sú upravené vzhľadom na expozíciu.

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie pozorované v klinických štúdiách alebo v období po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Infekcie a nákazy	pneumónia, kandidóza pažeráka	menej časté
Benígne, malígne a nešpecifikované neoplazmy (vrátane cýst a polypov)	rakovina žlčového, difúzny veľkobunkový lymfóm B-pôvodu, Hodgkinova choroba, metastázy do kostí, metastázy do pečene, metastázy do peritonea, rakovina nosohltanu, karcinóm pažeráka	zriedkavé
Poruchy krvi a lymfatického systému	anémia	časté
	pancytopenia, granulocytopenia	zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	anorexia	časté
Psychické poruchy	depresia, nespavosť	časté
Poruchy nervového systému	záchvaty a záchvatové stavy	menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	angina pectoris	zriedkavé
Poruchy ciev	posturálna hypotenzia (pozri časť 4.4)	menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesti brucha, flatulencia, nauzea	časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	zvýšená hodnota alanínaminotransferázy, zvýšená hodnota aspartátaminotransferázy	časté
	hyperbilirubinémia, zvýšená hodnota gamaglutamyltransferázy	menej časté
	toxická hepatitída, hepatálne zlyhanie, pečenevá cirhóza, zvýšená hodnota alkalickéj fosfatázy v krvi	zriedkavé
	Hepatálne zlyhanie s alergickými prejavmi*	veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	exantém	časté
	Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza	zriedkavé/neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	myozitída, zvýšená hodnota kreatínfosfokinázy v krvi	menej časté
	atrofia svalstva	zriedkavé
Poruchy obličiek a močových ciest	zlyhanie obličiek, proteinúria	menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia	časté

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hlásené boli reakcie z precitlivenosti oneskoreného typu, ktoré sa typicky vyskytovali v priebehu 2 - 6 týždňov po začatí liečby a zahŕňali vyrážku, horúčku, eozinofiliu a pečenevé reakcie (pozri aj časť 4.4). Kožné a pečenevé reakcie sa môžu vyskytnúť ako jednotlivé udalosti alebo v kombinácii.

U pacientov infikovaných HIV a s ťažkým imunodeficitom v čase začatia kombinovanej antiretrovirusovej liečby (CART), môže vzplanúť zápalová reakcia na asymptomatickú alebo reziduálnu oportúnnu infekciu. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Hlásené boli prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne známymi rizikovými faktormi, pokročilým ochorením HIV alebo dlhodobo exponovaných kombinovanej antiretrovirusovej liečbe (CART). Frekvencia výskytu tejto komplikácie nie je známa (pozri časť 4.4).

Hlásené boli prípady synkopy spôsobenej posturálnou hypotenziou.

Laboratórne abnormality

Tabuľka 4 uvádza $\geq 1\%$ výskyt abnormalít stupňa 3 - 4 (podľa ACTG kritérií), v zmysle maximálnej odchýlky v hodnote laboratórneho vyšetrenia, bez ohľadu na východiskovú hodnotu.

Tabuľka 4: Incidencia $\geq 1\%$ výskyt abnormalít stupňa 3 - 4 (ACTG kritérií) na základe maximálnej odchýlky v hodnote laboratórneho vyšetrenia, bez ohľadu na východiskovú hodnotu štúdií MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2 (súhrnná analýza, trvanie do 48 týždňov)

Laboratórny parameter	Limit	Maravirok 300 mg 2x denne + OBT n = 421* (%)	Placebo + OBT n = 207* (%)
Poruchy pečene a žlčových ciest			
aspartátaminotransferáza	> 5,0 x HLN	4,8	2,9
alanínaminotransferáza	> 5,0 x HLN	2,6	3,4
celkový bilirubín	> 5,0 x HLN	5,5	5,3
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
amyláza	> 2,0 x HLN	5,7	5,8
lipáza	> 2,0 x HLN	4,9	6,3
Poruchy krvi a lymfatického systému			
celkový počet neutrofilov	< 750/mm ³	4,3	1,9

HLN: horný limit normy

OBT: optimalizovaná základná terapia

* percentuálny podiel vypočítaný z celkového počtu pacientov hodnotených pri jednotlivých laboratórnych parametroch

Štúdie MOTIVATE boli predĺžené na viac ako 96 týždňov, pričom fáza pozorovania bola predĺžená na 5 rokov, aby sa zhodnotila dlhodobá bezpečnosť maraviroku. Dlhodobá bezpečnosť/vybrané cieľové ukazovatele (Long Term Safety - LTS/Selected Endpoints - SE) zahŕňali úmrtie, udalosti definujúce AIDS, zlyhanie pečene, infarkt myokardu/kardiálnu ischémiu, malignity, rabdomyolýzu a iné závažné infekčné udalosti pri liečbe maravirokom. Výskyt týchto vybraných cieľových ukazovateľov u jedincov liečených maravirokom v tejto fáze pozorovania sa zhodoval s výskytom pozorovaným v skorších časových obdobiach v štúdiách.

U doteraz neliečených pacientov bol výskyt laboratórnych abnormalít 3. a 4. stupňa podľa kritérií ACTG podobný medzi skupinami liečenými maravirokom a efavirenzom.

Pediatrická populácia

Profil nežiaducich reakcií u pediatrických pacientov je založený na 48-týždňových údajoch o bezpečnosti zo štúdie A4001031, v ktorej sa 103 HIV-1 infikovaným, predtým liečeným pacientom vo veku od 2 do < 18 rokov podával maravirok dvakrát denne a optimalizovaná základná liečba (optimised background therapy, OPB). Bezpečnostný profil u pediatrických pacientov bol celkovo podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému v klinických štúdiách s dospelými.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Najvyššia dávka podaná v klinických štúdiách bola 1 200 mg. Nežiaducim účinkom, ktorý limitoval dávku, bola posturálna hypotenzia.

U psov a opíc sa pri plazmatických koncentráciách, prevyšujúcich 6- resp. 12-násobne koncentrácie predpokladané u človeka pri maximálnej odporúčanej dávke 300 mg dvakrát denne, pozorovalo predĺženie intervalu QT. V klinických štúdiách 3. fázy, v ktorých sa podávala odporúčaná dávka maraviroku, ani v špecifických farmakokinetických štúdiách na zhodnotenie vplyvu maraviroku na predĺženie intervalu QT sa však nevyskytlo žiadne klinicky významné predĺženie QT v porovnaní s placebom + OBT.

Liečba

V prípade predávkovania maravirokom neexistuje žiadne špecifické antidotum. Liečba predávkovania predstavuje všeobecné podporné postupy, vrátane uloženia pacienta poležiačky na chrbát a starostlivého sledovania vitálnych funkcií, tlaku krvi a EKG.

V prípade potreby možno dosiahnuť elimináciu nevstrebateľného maraviroku vyvolaním vracania alebo výplachom žalúdka. Eliminácii nevstrebateľného aktívneho liečiva možno tiež napomôcť podaním aktívneho uhlia. Keďže sa maravirok slabšie viaže na bielkoviny plazmy, pri eliminácii lieku môže pomôcť dialýza. Ďalší postup liečby má byť v súlade s odporúčaniami národného toxikologického centra, keď sú k dispozícii.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie; iné antivirotiká, ATC kód: J05AX09

Mechanizmus účinku

Maravirok patrí do terapeutickej skupiny antagonistov CCR5. Maravirok sa selektívne viaže na ľudský chemokínový receptor CCR5, čím bráni CCR5-tropnému HIV-1 vstúpiť do bunky.

Antivírusová aktivita *in vitro*

Maravirok nevykazuje *in vitro* žiadnu aktivitu voči vírusom, ktoré môžu ako koreceptor vstupu do bunky použiť CXCR4 (duálne-tropné alebo CXCR4-tropné vírusy, nižšie označované pod spoločným pomenovaním CXCR4-využívajúce vírusy). Pre sérum upravená hodnota EC90 z 43 primárne HIV-1 klinických izolátov bola 0,57 (0,06 - 10,7) ng/ml bez významných rozdielov medzi jednotlivými testovanými podtypmi. Antivírusová aktivita maraviroku voči HIV-2 sa nevyhodnocovala. Podrobné údaje si pozrite, prosím, v časti o farmakológii uvedenej v Európskej verejnej hodnotiacej správe (EPAR) o lieku CELSENTRI na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Keď sa maravirok používal v bunkových kultúrach spolu s ďalšími antiretrovirotikami, kombinácia s maravirom nevykazovala antagonizmus s radom NRTI, NNRTI, inhibítorov proteáz, alebo s inhibítorom fúzie HIV enfuvirtidom.

Virologický únik

K virologickému „úniku“ („virologic escape“) pred účinkom maraviroku môže dôjsť dvoma cestami: objavením sa už existujúceho vírusu, ktorý môže použiť CXCR4 ako koreceptor vstupu (CXCR4-využívajúci vírus), alebo selekciou vírusu, ktorý naďalej vyžíva len CCR5 s naviazaným liečivom (CCR5-tropný vírus).

In vitro

Po sériovom pasážovaní dvoch CCR5-tropných vírusov (žiaden laboratórny kmeň, dva klinické izoláty) sa *in vitro* selektovali HIV-1 varianty so zníženou citlivosťou na maravirok. Vírusy rezistentné na maravirok si uchovávali CCR5-tropizmus a nevyskytla sa konverzia z CCR5-tropného vírusu na CXCR4-využívajúci vírus.

Fenotypová rezistencia

Krivky odpovede v závislosti od koncentrácie vírusov rezistentných na maravirok fenotypovo charakterizovali krivky, ktoré nedosiahli 100 % inhibíciu v testoch, kde sa používalo sériové riedenie maraviroku (< 100 % maximálna percentuálna inhibícia (MPI)). Na stanovenie fenotypovej rezistencie sa tradičné hodnotenie zmeny pomeru IC₅₀/IC₉₀ neosvedčilo, keďže tieto hodnoty ostávali občas nezmenené napriek významne zníženej senzitivite.

Genotypová rezistencia

Zistilo sa, že sa mutácie hromadia v glykoproteíne obalu gp120 (bielkovina vírusu, ktorá sa viaže na CCR5 koreceptor). Lokalizácia týchto mutácií nebola u rôznych izolátov jednotná. Význam týchto mutácií vo vzťahu k citlivosti voči maraviromu je však u iných vírusov neznámy.

Skrížená rezistencia *in vitro*

Všetky klinické izoláty HIV-1 rezistentné voči NRTI, NNRTI, PI a voči enfuvirtidu boli v bunkových kultúrach citlivé na maravirok. Vírusy rezistentné voči maraviromu, ktoré sa objavili *in vitro*, ostali citlivé voči inhibítoru fúzie enfuvirtidu a PI sachinaviru.

In vivo

Už liečení dospelí pacienti

V pivotných štúdiách (MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2) sa počas 4 až 6 týždňov medzi kontrolným a východiskovým vyšetrením u 7,6 % pacientov zmenil tropizmus z CCR5-tropného na CXCR4-tropný alebo na duálne/zmiešane-tropný.

Zlyhanie liečby pri CXCR4-využívajúcom víruse

CXCR4-využívajúci vírus bol pri zlyhaní detegovaný asi u 60 % jedincov, u ktorých liečba maravirom zlyhala, v porovnaní so 6 % jedincov v ramene s placebom + OBT, u ktorých sa vyskytlo zlyhanie liečby. Na zistenie pravdepodobného pôvodu CXCR4-využívajúceho vírusu objavujúceho sa počas liečby sa vykonala podrobná klonová analýza od 20 reprezentatívnych jedincov (16 jedincov z ramena s maravirom a 4 jedinci z ramena užívajúci placebo + OBT), u ktorých bol pri zlyhaní liečby zistený CXCR4-využívajúci vírus. Táto analýza naznačovala, že CXCR4-využívajúci vírus pochádza skôr z preexistujúceho rezervoáru CXCR4-využívajúceho vírusu, ktorý vyšetrovacou metódou nie je pred začatím liečby detegovaný, než mutáciou CCR5-tropného vírusu, zisteného pri vstupnom vyšetrení. Analýza tropizmu po zlyhaní liečby maravirom pre CXCR4-využívajúci vírus u pacientov, ktorí pri vstupnom vyšetrení mali CCR5 vírus, potvrdila, že sa u 33 z 36 pacientov sledovaných dlhšie ako 35 dní vírusová populácia revertovala späť na CCR5-tropizmus.

Podľa dostupných údajov je v čase zlyhania pri CXCR4-využívajúcom víruse charakteristika rezistencie na iné antiretrovirotiká podobná tej, aká sa vyskytovala u CCR5-tropnej populácie pri vstupnom vyšetrení. Z toho vyplýva, že pri výbere terapeutického režimu treba predpokladať, že vírusy, ktoré reprezentujú časť predtým nedetegovanej CXCR4-využívajúcej populácie (t.j. minoritnú vírusovú populáciu), majú tú istú charakteristiku rezistencie ako má CCR5-tropná populácia.

Zlyhanie liečby pri CCR5-tropnom víruse

Fenotypová rezistencia

U pacientov s CCR5-tropným vírusom malo 22 z 58 pacientov v čase zlyhania liečby maravirom vírus so zníženou citlivosťou voči maraviromu. U zvyšných 36 pacientov nebol identifikovaný exploratívnou virologickou analýzou na reprezentatívnej skupine dôkaz o víruse so zníženou citlivosťou. Táto druhá skupina pacientov mala markery korelujúce s nízkou „compliance“ (nízke a variabilné hladiny lieku a často kalkulované vysoké skóre reziduálnej citlivosti OBT). U pacientov, u ktorých zlyhala liečba a mali len CCR5-tropný vírus, je možné považovať maravirom za ešte účinný, ak je hodnota MPI ≥ 95 % (PhenoSense Entry assay). Reziduálna aktivita *in vivo* pre vírusy s hodnotou MPI < 95 % sa nestanovila.

Genotypová rezistencia

U relatívne malého počtu osôb, ktoré dostávali liečbu obsahujúcu maravirom, došlo k zlyhaniu liečby v dôsledku fenotypovej rezistencie (t. j. schopnosť vírusu využiť CCR5 s naviazaným liečivom s MPI < 95 %). Doteraz neboli identifikované žiadne špecifické mutácie spôsobujúce rezistenciu na maravirom („signature mutations“ - mutácie s rozpoznaným mutačným „podpisom“). Doteraz identifikované substitúcie aminokyseliny gp120 sú závislé od kontextu a sú inherentne nepredvídateľné, pokiaľ ide o citlivosť na maravirom.

Už liečení pediatrickí pacienti

V analýze vykonanej v 48. týždni (n = 103) sa pri virologickom zlyhaní zistil u 5/23 (22 %) osôb iný ako CCR5-tropný vírus. Jedna ďalšia osoba mala pri virologickom zlyhaní CCR5-tropný vírus so zníženou citlivosťou na maravirom, i keď na konci liečby sa tento nález už nepotvrdil. Zdalo sa, že osoby s virologickým zlyhaním mali vo všeobecnosti nízku kompliance k liečbe maraviromom, aj k základnej antiretrovirotickej liečbe. Mechanizmy vzniku rezistencie na maravirom pozorované v tejto už predtým liečenej pediatrickej populácii boli celkovo podobné tým, ktoré sa pozorovali v dospeljej populácii.

Klinické výsledky

Štúdie s už liečenými dospelými pacientmi infikovanými CCR5-tropným vírusom

Klinická účinnosť maraviroku (v kombinácii s ďalšími antiretrovirotikami) na množstvo plazmatickej RNA vírusu HIV a na počet CD4+ buniek, u pacientov infikovaných CCR5-tropným HIV-1, ktorý sa stanovil testom Trofile (od spoločnosti Monogram), sa sledovala v dvoch pivotných, randomizovaných, dvojito zaslepených, multicentrických štúdiách (MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2, n = 1 076).

Pacienti vhodní na zaradenie do týchto štúdií sa už predtým liečili minimálne tromi antiretrovirotikami rôznych skupín (≥ 1 NRTI, ≥ 1 NNRTI, ≥ 2 PI a/alebo enfurvirtid), alebo mali potvrdenú rezistenciu voči minimálne jednému lieku z každej skupiny. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:2:1 na maravirok 300 mg (ekvivalent dávky) raz denne, dvakrát denne alebo na placebo v kombinácii s OBT (optimalizovanou základnou liečbou), ktorá pozostávala z 3 až 6 antiretrovirotik (s vylúčením ritonaviru v nízkej dávke). OBT sa určila podľa anamnézy predchádzajúcej liečby jedinca a podľa vstupných výsledkov vyšetrenia východiskovej genotypovej a fenotypovej rezistencie vírusu.

Tabuľka 5: Demografické a východiskové charakteristiky pacientov (súhrn štúdií MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2)

Demografické údaje a východiskové charakteristiky	Maravirok 300 mg 2x denne + OBT n = 426	Placebo + OBT n = 209
vek (roky) (rozsah v rokoch)	46,3 21 - 73	45,7 29 - 72
pohlavie – mužské	89,7 %	88,5 %
rasa (biela/čierna/iná)	85,2 %/12 %/2,8 %	85,2 %/12,4 %/2,4 %
východisková priemerná hodnota HIV-1 RNA (log ₁₀ kópií/ml)	4,85	4,86
medián východiskového počtu CD4+ (počet buniek/mm ³) (rozsah, počet buniek/mm ³)	166,8 (2,0 - 820,0)	171,3 (1,0 - 675,0)
vírusová záťaž $\geq 100\ 000$ kópií/ml pri skríningu	179 (42,0 %)	84 (40,2 %)
východisková hodnota CD4+ ≤ 200 buniek/mm ³	250 (58,7 %)	118 (56,5 %)
počet (%) pacientov s GSS skóre 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 %)

¹Na základe vyšetrenia rezistencie pomocou metódy GeneSeq.

Do pivotných klinických štúdií boli zahrnuté obmedzené počty pacientov iných rás než belochov, preto údaje o týchto populáciách pacientov sú veľmi limitované.

Priemerný vzostup počtu CD4+ oproti východiskovej hodnote u pacientov, u ktorých zlyhala liečba kvôli zmene tropizmu na duálny/zmiešaný alebo CXCR4, bol v skupine liečenej maravirom 300 mg dvakrát denne + OBT vyšší (+56 buniek/mm³) ako u pacientov liečených placebom + OBT (+13,8 buniek/mm³), nezávisle od tropizmu.

Tabuľka 6: Výsledky účinnosti v 48. týždni (súhrn štúdií MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2)

Výsledok	Maravirok 300 mg 2x denne + OBT n = 426	Placebo + OBT n = 209	Rozdiel ¹ (Interval spoľahlivosti ²)
Priemerná zmena HIV-1 RNA oproti východiskovej hodnote (log kópií/ml)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327;-0,783)
Percento pacientov s HIV-1 RNA < 400 kópií/ml	56,1 %	22,5 %	OR: 4,76 (3,24;7,00)
Percento pacientov s HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	45,5 %	16,7 %	OR: 4,49 (2,96;6,83)
Priemerná zmena počtu CD4+ oproti východiskovej hodnote (počet buniek/ μ l)	122,78	59,17	63,13 (44,28;81,99) ²

¹Hodnoty $p < 0,0001$

²Pre všetky sledované cieľové parametre účinnosti boli intervaly spoľahlivosti 95 %, len pri zmene HIV-1 RNA oproti východiskovej hodnote bol interval spoľahlivosti 97,5 %.

V retrospektívnej analýze štúdií MOTIVATE s citlivejším testom na skrining tropizmu (Trofile ES) bol výskyt odpovede na liečbu (< 50 kópií/ml v 48. týždni) u pacientov, u ktorých bol pri vstupnom vyšetrení detegovaný iba CCR5-tropný vírus, 48,2 % u pacientov liečených maravirom + OBT (n = 328) a 16,3 % u pacientov liečených placebom + OBT (n = 178).

Maravirok 300 mg dvakrát denne + OBT mal vo všetkých sledovaných skupinách pacientov v porovnaní s placebom + OBT lepšie výsledky (pozri tabuľku 7). Pacienti s veľmi nízkym počtom CD4+ na začiatku liečby (t.j. < 50 buniek/ μ l) mali menej priaznivé výsledky. Táto podskupina mala vysoký stupeň prognosticky nevýhodných markerov, t.j. rozsiahlu rezistenciu a vysoké vírusové zaťaženie pri vstupnom vyšetrení. Napriek tomu v porovnaní s placebom + OBT sa dokázal významný prospech liečby maravirom (pozri tabuľku 7).

Tabuľka 7: Zastúpenie pacientov, ktorí dosiahli v 48. týždni < 50 kópií/ml podľa jednotlivých podskupín (súhrn štúdií MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2)

Podskupiny	HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	
	Maravirok 300 mg 2x denne + OBT n = 426	Placebo + OBT n = 209
HIV-1 RNA (kópie/ml) pri skriningu:		
< 100 000	58,4 %	26,0 %
\geq 100 000	34,7 %	9,5 %
východisková hodnota CD4+ (bunky/ μ l):		
< 50	16,5 %	2,6 %
50 - 100	36,4 %	12,0 %
101 - 200	56,7 %	21,8 %
201 - 350	57,8 %	21,0 %
\geq 350	72,9 %	38,5 %
počet aktívnych antiretrovirov v OBT ¹ :		
0	32,7 %	2,0 %
1	44,5 %	7,4 %
2	58,2 %	31,7 %
\geq 3	62 %	38,6 %

¹Podľa GSS skóre.

Štúdie s už liečenými dospelými pacientmi infikovanými iným ako CCR5-tropným vírusom

Štúdia A4001029 bola exploratívna štúdia so súborom pacientov infikovaných duálnym/zmiešaným alebo CXCR4-tropným HIV-1 s podobným dizajnom ako MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2. U týchto osôb sa použitie maraviroku v porovnaní s placebom nespájalo s významným poklesom HIV-1 RNA a nezistil sa žiadny nežiaduci vplyv na počet CD4+ buniek.

Štúdie u doteraz neliečených dospelých pacientov infikovaných CCR5-tropným vírusom

Randomizovaná dvojito zaslepená štúdia (MERIT) skúmala maravirok voči efavirenzu, oba v kombinácii so zidovudínom/lamivudínom (n = 721, 1:1). Po 48 týždňoch liečby maraviromom sa nedosiahla non-inferiorita voči efavirenzu pre stanovený cieľ HIV-1 RNA < 50 kópií/ml (65,3 oproti 69,3, pri spodnej hranici intervalu spoľahlivosti -11,9 %). Viac pacientov liečených maraviromom prerušilo liečbu z dôvodu nedostatočnej účinnosti (43 oproti 15) a spomedzi pacientov s nedostatočnou účinnosťou bol podiel pacientov, ktorý získal rezistenciu voči NRTI (hlavne lamivudínu), vyšší v ramene s maraviromom. Menej pacientov prerušilo liečbu maraviromom kvôli nežiaducim účinkom (15 oproti 49).

Štúdie s dospelými pacientmi súbežne infikovanými vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C

Hepatálna bezpečnosť maraviroku v kombinácii s inými antiretrovirotikami u osôb infikovaných CCR-tropným vírusom HIV-1 s hladinou HIV RNA < 50 kópií/ml a súbežne infikovaných vírusom hepatitídy C a/alebo hepatitídy B sa hodnotila v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií. 70 osôb (stupeň A podľa Childovej-Pughovej klasifikácie, n = 64; stupeň B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie, n = 6) bolo randomizovaných do skupiny s maraviromom a 67 osôb (stupeň A podľa Childovej-Pughovej klasifikácie, n = 59; stupeň B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie, n = 8) bolo randomizovaných do skupiny s placebom.

Ako primárny cieľ sa hodnotil výskyt abnormalít hodnôt ALT 3. a 4. stupňa (> 5-násobok hornej hranice referenčného rozpätia (upper limit of normal - ULN), ak bola východisková hodnota $ALT \leq ULN$; alebo > 3,5-násobok východiskovej hodnoty, ak bola východisková hodnota $ALT > ULN$) v 48. týždni. Primárny cieľ sa do 48. týždňa dosiahol u jednej osoby v každej liečebnej skupine (v 8. týždni u osoby v skupine s placebom a v 36. týždni u osoby v skupine s maraviromom).

Štúdie u predtým liečených pediatrických pacientov infikovaných CCR5-tropným vírusom

Štúdia A4001031 je otvorené, multicentrické klinické skúšanie u pediatrických pacientov (vo veku od 2 rokov do menej ako 18 rokov) infikovaných CCR5-tropným HIV-1, stanoveným testom Trofile so zvýšenou citlivosťou (enhanced-sensitivity Trofile assay). Osoby museli mať pri skríningu hladinu HIV-1 RNA vyššiu ako 1 000 kópií na ml.

Všetkým osobám (n = 103) sa podával maravirok dvakrát denne a OBT. Dávkovanie maraviroku bolo založené na veľkosti telesného povrchu a dávky boli upravené v závislosti od toho, či osoba užívala silné inhibítory a/alebo induktory CYP3A.

U pediatrických pacientov s úspešným vyšetrením tropizmu bol duálne/zmiešane-tropný alebo CXCR4-tropný vírus zistený približne v 40 % vzoriek odobratých pri skríningu (8/27, v 30 % u 2- až 6-ročných, 31/81, v 38 % u 6- až 12-ročných a 41/90, v 46 % u 12- až 18-ročných), čo zdôrazňuje dôležitosť vyšetrenia tropizmu aj v pediatickej populácii.

Populácia zahŕňala 52 % osôb ženského pohlavia a 69 % osôb čiernej rasy a priemerný vek bol 10 rokov (rozmedzie: 2 roky až 17 rokov). Priemerná východisková plazmatická HIV-1 RNA bola 4,3 log₁₀ kópií/ml (rozmedzie 2,4 až 6,2 log₁₀ kópií na ml), priemerný východiskový počet CD4+ buniek bol 551 buniek/mm³ (rozmedzie 1 až 1 654 buniek/mm³) a priemerné východiskové percento CD4+ buniek bolo 21 % (rozmedzie 0 % až 42 %).

Podľa analýzy „missing, switch or discontinuation equals failure“ sa v 48. týždni dosiahla u 48 % osôb liečených maravirokom a OBT plazmatická HIV-1 RNA nižšia ako 48 kópií/ml a u 65 % osôb sa dosiahla plazmatická HIV-1 RNA nižšia ako 400 kópií na ml. Počet CD4+ buniek bol v 48. týždni v porovnaní s východiskovým počtom zvýšený (percentuálne) v priemere o 247 buniek/mm³ (5 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia maraviroku je premenlivá, s viacerými vrcholmi. Po jednorazovom perorálnom podaní maraviroku 300 mg vo forme tablety sa u zdravých dobrovoľníkov dosiahol medián vrcholovej plazmatickej koncentrácie v 2 hodinách (rozsah 0,5 až 4 hodiny). Farmakokinetika perorálne podávaného maraviroku nie je v rozsahu podávaných dávok priamo úmerná. Absolútna biologická dostupnosť 100 mg dávky je 23 % a pre 300 mg sa predpokladá 33 %. Maravirok je substrátom pre efluxový transportér P-glykoproteín.

U zdravých dospelých dobrovoľníkov viedlo podanie 300 mg tablety súčasne s raňajkami s vysokým obsahom tuku k zníženiu C_{max} a AUC maraviroku o 33 % a podanie 75 mg perorálneho roztoku súčasne s raňajkami s vysokým obsahom tuku viedlo k zníženiu AUC maraviroku o 73 %. Štúdie s tabletami preukázali znížený vplyv jedla pri podávaní vyšších dávok.

V štúdiách u dospelých pacientov (s liekom vo forme tabliet) a v štúdiu u pediatrických pacientov (s liekom vo forme tabliet aj vo forme perorálneho roztoku) neboli žiadne obmedzenia vo vzťahu k jedlu. Výsledky nepreukázali významné ovplyvnenie účinnosti alebo bezpečnosti súvisiace s podávaním lieku s jedlom alebo nalačno. Dospelí, dospievajúci a deti vo veku od 2 rokov a s telesnou hmotnosťou aspoň 10 kg preto môžu užívať odporúčané dávky maraviroku vo forme tabliet a perorálneho roztoku s jedlom alebo nalačno (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Maravirok sa viaže (približne 76 %) na bielkoviny ľudskej plazmy a vykazuje afinitu stredného stupňa voči albumínu a α -1-kyslému glykoproteínu. Distribučný objem maraviroku je približne 194 litrov.

Biotransformácia

V štúdiách na človeku a v štúdiách *in vitro* s použitím ľudských pečenevých mikrozómov a exprimovaných enzýmov sa potvrdilo, že maravirok sa metabolizuje predovšetkým systémom cytochrómu P450 na metabolity, ktoré sú vo všeobecnosti neúčinné voči HIV-1. Štúdie *in vitro* svedčia, že hlavným enzýmom, zodpovedným za metabolizovanie maraviroku, je CYP3A4. Tieto štúdie takisto svedčia, že polymorfné enzýmy CYP2C9, CYP2D6 a CYP2C19 sa významnejšie nepodieľajú na metabolizovaní maraviroku.

Po podaní jednorazovej dávky 300 mg per os je maravirok hlavnou cirkulujúcou zložkou (asi 42 % rádioaktivity). Najdôležitejším cirkulujúcim metabolitom u človeka je sekundárny amín, ktorý vznikne N-dealkyláciou (asi 22 % rádioaktivity). Tento metabolit nevykazuje žiadnu významnú farmakologickú aktivitu. Ostatné metabolity sú produktom monooxidácie a reprezentujú len malý podiel na plazmatickej rádioaktivite.

Eliminácia

V štúdiu sledujúcej vylučovanie a rovnovážny stav sa použil jednorazovo podaný maravirok značený ¹⁴C v dávke 300 mg. Počas 168 hodín sa asi 20 % takto značenej látky objavilo v moči a 76 % v stolici. Maravirok predstavoval hlavnú zložku v moči (v priemere 8 % dávky) a v stolici (v priemere 25 % dávky). Zvyšná časť sa vylúčila vo forme metabolitov. Po intravenóznom podaní (30 mg) bol jeho biologický polčas 13,2 hodiny, 22 % dávky sa vylúčilo do moču v nezmenenej forme a hodnoty celkového klírensu, resp. renálneho klírensu boli 44,0 l/hod, resp. 10,17 l/hod.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

V klinickom skúšaní A4001031 sa vo fáze zisťovania optimálneho dávkovania hodnotila farmakokinetika maraviroku na základe údajov z intenzívneho odberu vzoriek krvi u 50 predtým liečených pacientov vo veku od 2 do 18 rokov (s telesnou hmotnosťou od 10,0 do 57,6 kg), ktorí boli infikovaní CCR5-tropným HIV-1. V dňoch intenzívneho odberu vzoriek krvi na farmakokinetickú analýzu sa dávky podávali s jedlom a optimalizovali sa tak, aby sa počas dávkovacieho intervalu dosiahla priemerná koncentrácia (C_{avg}) vyššia ako 100 ng/ml; v iných dňoch sa maravirok podával s jedlom alebo bez jedla. Úvodná dávka maraviroku sa odvodila od dávky pre dospelých prepočítanej na telesný povrch (body surface area, BSA) 1,73 m² a vytvorili sa skupiny detí a dospelých na základe BSA (m²). Okrem toho sa dávka stanovila v závislosti od toho, či osoby súbežne užívali silné inhibítory CYP3A (38/50), silné indukory CYP3A (2/50) alebo iné lieky, ktoré nie sú silnými inhibítormi CYP3A ani silnými induktormi CYP3A (10/50) ako súčasť OBT. Hodnotenie farmakokinetiky na základe údajov z občasného odberu vzoriek krvi sa vykonalo u všetkých osôb vrátane dodatočných 47 osôb, ktoré užívali silné inhibítory CYP3A a ktoré sa nezúčastnili na fáze zisťovania optimálneho dávkovania. Vplyv silných inhibítorov a/alebo induktorov CYP3A na farmakokinetické parametre maraviroku u pediatrických pacientov bol podobný tomu, ktorý sa pozoroval u dospelých.

Skupiny vytvorené na základe BSA (m²) sa zmenili na skupiny vytvorené na základe telesnej hmotnosti (kg), aby sa zjednodušilo stanovenie dávky a znížil výskyt chýb pri stanovení dávky (pozri časť 4.2). Použitie dávok založených na telesnej hmotnosti (kg) u predtým liečených detí a dospelých infikovaných HIV-1 vedie k expozíciám maraviroku podobným tým, ktoré sú pozorované u predtým liečených dospelých, ktorí užívajú odporúčané dávky súbežne s inými liekmi. U pediatrických pacientov mladších ako 2 roky sa farmakokinetika maraviroku nestanovila (pozri časť 4.2).

Starší pacienti

Vykonala sa analýza populácie (vo veku 16 až 65 rokov) 1/2a fázy a 3. fázy štúdií a nezistil sa žiaden vplyv veku (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika jednorazovej 300 mg dávky maraviroku sa porovnávala v štúdiu s jedincami s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu $CL_{cr} < 30$ ml/min, n = 6) a s jedincami v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (ESRD) oproti zdravým dobrovoľníkom (n = 6). Geometrický priemer AUC_{inf} (CV %) maraviroku bol nasledovný: zdraví jedinci (normálna funkcia obličiek) 1 348,4 ng·h/ml (61 %); ťažká porucha funkcie obličiek 4 367,7 ng·h/ml (52 %); ESRD (dávka po dialýze) 2 677,4 ng·h/ml (40 %); a ESRD (dávka pred dialýzou) 2 805,5 ng·h/ml (45 %). Zdraví dobrovoľníci (normálna funkcia obličiek) mali C_{max} (CV) 335,6 ng/ml (87 %); pri ťažkej poruche funkcie obličiek 801,2 ng/ml (56 %); pri ESRD (dávka po dialýze) 576,7 ng/ml (51 %) a pri ESRD (dávka pred dialýzou) 478,5 ng/ml (38 %). U jedincov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek mala dialýza minimálny vplyv na expozíciu. Expozície, ktoré sa pozorovali u jedincov s ťažkou poruchou funkcie obličiek a u jedincov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek, boli v rozsahu, v akom sa pozorovali v štúdiách s jednorazovou 300 mg dávkou maraviroku u zdravých dobrovoľníkov s normálnou funkciou obličiek. Z toho dôvodu nie je u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí užívajú maravirok bez silného inhibítora CYP3A4, potrebná úprava dávky (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5).

Naviac sa v štúdií porovnávala farmakokinetika viacerých dávok maraviroku v kombinácii so sachinavirom/ritonavírom 1 000/100 mg 2-krát denne (silný CYP3A4 inhibítor) počas 7 dní u jedincov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu > 50 a ≤ 80 ml/min, $n = 6$) a so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu $CL_{Cr} \geq 30$ a ≤ 50 ml/min, $n = 6$) oproti zdravým dobrovoľníkom ($n = 6$). Jedinci dostávali 150 mg maraviroku v rôznych dávkovacích intervaloch (zdraví dobrovoľníci - každých 12 hodín; mierna porucha funkcie obličiek - každých 24 hodín; stredne ťažká porucha funkcie obličiek - každých 48 hodín). Priemerná koncentrácia (C_{avg}) maraviroku počas 24 hodín bola u jedincov s normálnou funkciou obličiek 445,1 ng/ml, pri miernej poruche funkcie obličiek bola 338,3 ng/ml a pri stredne ťažkej poruche funkcie obličiek bola 223,7 ng/ml. U jedincov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek bola C_{avg} pre maravirok od 24. do 48. hodiny nízka (C_{avg} : 32,8 ng/ml). Z toho dôvodu môžu dávkovacie intervaly dlhšie ako 24 hodín u jedincov s poruchou funkcie obličiek viesť k nedostatočným expozíciám medzi 24. a 48. hodinou.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek užívajúcich maravirok so silnými inhibítormi CYP3A4 je potrebná úprava dávky (pozri časti 4.2 a 4.4 a 4.5).

Porucha funkcie pečene

Maravirok sa primárne metabolizuje a vylučuje pečeňou. V klinickej štúdií sa porovnávala farmakokinetika jednorazovej dávky maraviroku 300 mg u pacientov s poškodením pečene ľahkého stupňa (Childova-Pughova klasifikácia A, $n = 8$) a stredného stupňa (Childova-Pughova klasifikácia B, $n = 8$), v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi ($n = 8$). Pomery geometrických priemerov pre C_{max} a AUC_{last} boli v porovnaní s hodnotami u osôb s normálnou funkciou pečene o 11 %, resp. 25 % vyššie u pacientov s ľahkým stupňom pečenevého poškodenia a o 32 %, resp. 46 % vyššie u pacientov so stredným stupňom pečenevého poškodenia. Vplyv stredne závažnej poruchy funkcie pečene môže byť podhodnotený v dôsledku limitovaných údajov od pacientov so zníženou kapacitou metabolizmu a s vyššou hodnotou renálneho klírensu. Tieto výsledky preto treba interpretovať opatrne. Farmakokinetika maraviroku sa u pacientov s ťažkým stupňom poškodenia pečene nesledovala (pozri časť 4.2 a 4.4).

Rasa

Medzi belochmi, černochochmi a aziatmi sa nepozorovali relevantné rozdiely. U iných rás sa farmakokinetika nevyhodnocovala.

Pohlavie

Nepozorovali sa relevantné rozdiely vo farmakokinetike.

Farmakogenomika

Farmakokinetika maraviroku závisí od aktivity a hladiny expresie CYP3A5, ktorá môže byť modulovaná genetickou variáciou. Preukázalo sa, že osoby s funkčným CYP3A5 (alela CYP3A5*1) majú zníženú expozíciu maraviroku v porovnaní s osobami s defektným CYP3A5 (napr. CYP3A5*3, CYP3A5*6 a CYP3A5*7). Alelická frekvencia CYP3A5 závisí od etnického pôvodu: väčšina osôb beloškého (kaukazského) pôvodu (~ 90 %) sa radí k pomalým metabolizátorom substrátov CYP3A5 (t. j. osoby, ktoré nemajú žiadnu kópiu funkčných alel CYP3A5), kým približne 40 % osôb afroamerického pôvodu a 70 % osôb pochádzajúcich zo subsaharskej Afriky sú rýchli metabolizátori (t. j. osoby s dvomi kópiami funkčných alel CYP3A5).

V štúdiu fázy 1 uskutočnenej u zdravých osôb mali osoby černoškého pôvodu s genotypom CYP3A5 spôsobujúcim rýchlu metabolizáciu maraviroku (2 alely CYP3A5*1; n = 12) o 37 % a 26 % nižšiu hodnotu AUC, v uvedenom poradí, v porovnaní s osobami černoškého pôvodu (n = 11) a beloškého (kaukazského) pôvodu (n = 12), ktoré mali genotyp CYP3A5 spôsobujúci pomalú metabolizáciu maraviroku (bez alely CYP3A5*1), keď im bol maravirok podávaný v dávke 300 mg dvakrát denne. Rozdiel v expozícii maraviroku medzi rýchlymi a pomalými metabolizátormi CYP3A5 sa zmenšil, keď im bol maravirok podávaný spolu so silným inhibítorom CYP3A: rýchli metabolizátori CYP3A5 (n = 12) mali o 17 % nižšiu hodnotu AUC v porovnaní s pomalými metabolizátormi CYP3A5 (n = 11), keď im bol maravirok podávaný v dávke 150 mg jedenkrát denne súbežne s darunavirim/kobicistatom (800/150 mg).

Všetky osoby v štúdiu fázy 1 dosiahli koncentrácie C_{avg} , ktoré sa preukázateľne spájali s takmer maximálnou virologickou účinnosťou maraviroku (75 ng/ml) zistenou v štúdiu fázy 3 u predtým neliečených dospelých pacientov (MERIT). Napriek rozdielom v prevalencii genotypov CYP3A5 podľa rasy sa nepovažuje vplyv genotypu CYP3A5 na expozíciu maraviroku za klinicky významný a nie je potrebná žiadna úprava dávky maraviroku v závislosti od genotypu CYP3A5, rasy alebo etnického pôvodu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Primárna farmakologická aktivita (afinita k CCR5 receptoru) bola prítomná u opíc (100 % obsadenie receptora) a limitovaná u myší, potkanov, králikov a psov. Nepozorovali sa žiadne závažné nežiaduce účinky u myší a u ľudí, ktorým v dôsledku genetickej odchýlky chýbali CCR5 receptory.

V štúdiách *in vivo* a *in vitro* sa zistilo, že maravirok môže v supratherapeutických dávkach predlžovať QTc interval, bez dôkazov o arytmií.

V štúdiách zameraných na toxicitu opakovaného podávania u potkanov sa zistilo, že primárnym cieľovým orgánom pre toxické účinky je pečeň (zvýšenie transamináz, hyperplázia žľčových ciest a nekróza).

Karcinogénny potenciál maraviroku sa hodnotil v 6-mesačnej štúdiu s transgénymi myšami a 24-mesačnej štúdiu s potkanmi. U myší sa nezistilo štatisticky významné zvýšenie tumorov pri systémových expozíciách 7- až 39-násobne prevyšujúcich expozíciu u človeka po dávke 300 mg dvakrát denne (meranie neviazanej AUC 0-24hod). U potkanov viedlo podávanie maraviroku pri systémových expozíciách 21-násobne prevyšujúcich očakávané expozície u človeka k vzniku adenómov štítnej žľazy združených s adaptačnými zmenami v pečeni. Nepredpokladá sa väčší klinický význam tohto zistenia pre človeka. V štúdiu s potkanmi sa okrem toho vyskytli cholangiokarcinómy (2/60 samce pri dávke 900 mg/kg) a cholangiómy (1/60 samica pri dávke 500 mg/kg) pri systémovej expozícii prevyšujúcej minimálne 15-násobne očakávanú voľnú expozíciu u človeka.

V množstve analýz *in vivo* a *in vitro*, vrátane testov bakteriálnej reverznej mutácie, vyšetrení chromozomálnych aberácií na ľudských lymfocytoch a bunkách kostnej drene u myší, nebol maravirok mutagénny alebo genotoxický.

Maravirok neovplyvňoval párenie alebo plodnosť samcov ani samíc u potkanov a nemal účinok na spermie potkaních samcov až do dávky 1 000 mg/kg. Expozícia pri tejto dávke predstavuje 39-násobok odhadovanej klinicky voľnej AUC pri dávke 300 mg dvakrát denne.

Na potkanoch a králikoch sa vykonali štúdie zamerané na embryofetálny vývoj, s dávkami do 39- až 34-násobku predpokladanej klinicky voľnej AUC pri dávke 300 mg dvakrát denne. U králikov pri dávkach toxických pre matku malo 7 plodov externé anomálie a 1 plod pri strednej dávke 75 mg/kg.

Na potkanoch sa vykonali štúdie zamerané na pre- a postnatálny vývoj, s dávkami do 27-násobku predpokladanej klinicky voľnej AUC pri dávke 300 mg dvakrát denne. Pri vysokých dávkach sa

zaznamenalo ľahké zvýšenie motorickej aktivity u potkaních samcov (tak u odstavených mláďat, ako aj u dospelých), zatiaľ čo u potkaních samíc sa neprejavili žiadne nepriaznivé účinky. Podávanie maraviroku potkaním samiciam nemalo u ich potomkov žiadne účinky na iné parametre vývoja, vrátane plodnosti a reprodukcie.

6. FARMACEUTICKÉ VLASTNOSTI

6.1 Zoznam pomocných látok

kyselina citrónová (bezvodá)
dihydrát citrónanu sodného
sukralóza
benzoát sodný (E211)
jahodová príchuť
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

Po prvom otvorení: 60 dní

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C. Zlikvidujte po 60 dňoch od prvého otvorenia. Dátum likvidácie perorálneho roztoku sa má napísať na vyhradené miesto na škatuľke. Dátum sa má napísať ihneď po otvorení fľašky na prvé užitie lieku.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaška z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE), s detským bezpečnostným uzáverom, obsahujúca 230 ml roztoku maraviroku s koncentráciou 20 mg/ml. Balenie obsahuje aj termoplastický elastomérový ztláčací adaptér na fľašku a 10 mg perorálny aplikátor zložený z polypropylénového valca (s dielikmi po 1ml) a z polyetylénového piesta.

Perorálny aplikátor sa dodáva na presné odmeranie predpísanej dávky perorálneho roztoku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/07/418/013

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. septembra 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. júla 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Tablety

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Nemecko

Perorálny roztok

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B 1930 Zaventem
Belgicko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2. registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka pre fľašku obsahujúcu 25 mg filmom obalené tablety s maravirokom

1. NÁZOV LIEKU

CESENTRI 25 mg filmom obalené tablety
maravirok

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg maraviroku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sójový lecitín: ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

120 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM-RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/07/418/011

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot {číslo}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

celsentri 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

Štítok fľašky - 25 mg filmom obalené tablety

1. NÁZOV LIEKU

CESENTRI 25 mg filmom obalené tablety
maravirok

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg maraviroku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje sójový lecitín: ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

120 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM-RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/07/418/011

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot {číslo}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka pre fľašky obsahujúce 75 mg filmom obalené tablety s maravirokom

1. NÁZOV LIEKU

CESENTRI 75 mg filmom obalené tablety
maravirok

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg maraviroku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sójový lecitín: ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

120 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM-RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/07/418/012

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot {číslo}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

celsentri 75 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ KÓD – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ KÓD – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

Štítok fľašky - 75 mg filmom obalené tablety

1. NÁZOV LIEKU

CESENTRI 75 mg filmom obalené tablety
maravirok

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg maraviroku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje sójový lecitín: ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

120 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM-RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/07/418/012

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot {číslo}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka pre fľašku obsahujúcu 150 mg filmom obalené tablety s maravirokom

1. NÁZOV LIEKU

CESENTRI 150 mg filmom obalené tablety
maravirok

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg maraviroku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje sójový lecitín: ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

180 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM-RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUŤÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/07/418/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot {číslo}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

celsentri 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

Štítok fľašky – 150 mg filmom obalené tablety

1. NÁZOV LIEKU

CESENTRI 150 mg filmom obalené tablety
maravirok

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg maraviroku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje sójový lecitín: ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

180 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM-RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/07/418/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot {číslo}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

celsentri 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka pre fľašku obsahujúcu 300 mg filmom obalené tablety s maravirokom

1. NÁZOV LIEKU

CESENTRI 300 mg filmom obalené tablety
maravirok

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg maraviroku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sójový lecitín: ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

180 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM-RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/07/418/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot {číslo}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

celsentri 300 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

Štítok fľašky – 300 mg filmom obalené tablety

1. NÁZOV LIEKU

CESENTRI 300 mg filmom obalené tablety
maravirok

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg maraviroku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje sójový lecitín: ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

180 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM-RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/07/418/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot {číslo}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

celsentri 300 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka pre blistrové balenie obsahujúce 150 mg filmom obalené tablety s maravirokom

1. NÁZOV LIEKU

CESENTRI 150 mg filmom obalené tablety
maravirok

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg maraviroku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sójový lecitín: ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP {MM-RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRACNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot {číslo}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

celsentri 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka pre blistrové balenie obsahujúce 300 mg filmom obalené tablety s maraviromom

1. NÁZOV LIEKU

CELSENTRI 300 mg filmom obalené tablety
maravirom

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg maraviromu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sójový lecitín: ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP {MM-RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot {číslo}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

celsentri 300 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajší obalový štítok na multibalenia po 180 (2 balenia po 90 filmom obalených tabliet) zabalené v priehľadnej fólii - vrátane modrého rámu - 150 mg filmom obalené tablety

1. NÁZOV LIEKU

CESENTRI 150 mg filmom obalené tablety
maravirok

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg maraviroku.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Obsahuje sójový lecitín: ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Viacnásobné balenie: 180 (2 balenia po 90) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP {MM-RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/07/418/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot {číslo}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

celsentri 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajší obalový štítok na multibalenia po 180 (2 balenia po 90 filmom obalených tablet) zabalené v priehľadnej fólii - vrátane modrého rámu - 300 mg filmom obalené tablety

1. NÁZOV LIEKU

CESENTRI 300 mg filmom obalené tablety
maravirok

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg maraviroku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sójový lecitín: ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Viacnásobné balenie: 180 (2 balenia po 90) filmom obalených tablet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP {MM-RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/07/418/010

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot {číslo}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

celsentri 300 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

2x škatuľka pre blistrové balenie obsahujúce 150 mg filmom obalené tablety s maravirokom - bez modrého rámu

1. NÁZOV LIEKU

CESENTRI 150 mg filmom obalené tablety
maravirok

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg maraviroku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sójový lecitín: ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

90 filmom obalených tabliet. Zložka viacnásobného balenia, nemôže sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP {MM-RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/07/418/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot {číslo}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

celsentri 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

2x škatuľka pre blistrové balenie obsahujúce 300 mg filmom obalené tablety s maravirokom - bez modrého rámu

1. NÁZOV LIEKU

CESENTRI 300 mg filmom obalené tablety
maravirok

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg maraviroku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sójový lecitín: ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

90 filmom obalených tabliet. Zložka viacnásobného balenia, nemôže sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP {MM-RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/07/418/010

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot {číslo}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

celsentri 300 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blistrové pásové balenie 10 tabliet - 150 mg filmom obalené tablety s maravirokom

1. NÁZOV LIEKU

CESENTRI 150 mg filmom obalené tablety
maravirok

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ViiV Healthcare (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM-RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot: {číslo}

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blistrové pásové balenie 10 tabliet - 300 mg filmom obalené tablety s maravirokom

1. NÁZOV LIEKU

CESENTRI 300 mg filmom obalené tablety
maravirok

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ViiV Healthcare (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM-RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot: {číslo}

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka pre fľašku obsahujúcu 20 mg/ml perorálny roztok s maraviromom

1. NÁZOV LIEKU

CELSENTRI 20 mg/ml perorálny roztok
maravirom

2. LIEČIVO

Každý ml perorálneho roztoku obsahuje 20 mg maraviromu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje benzoát sodný (E211): ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Obsah fľašky:

230 ml perorálny roztok

Balenie obsahuje perorálny aplikátor a adaptér na fľašku.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.
Zlikvidujte po 60 dňoch od prvého otvorenia
Zlikvidujte do:

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/07/418/013

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot {číslo}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

celsentri 20 mg/ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

Štítok fľašky - 20 mg/ml perorálny roztok s maraviromom

1. NÁZOV LIEKU

CELSENTRI 20 mg/ml perorálny roztok
maravirok

2. LIEČIVO

Každý ml perorálneho roztoku obsahuje 20 mg maraviroku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje benzoát sodný (E211): ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Obsah fľašky:
230 ml perorálny roztok

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.
Zlikvidujte po 60 dňoch od prvého otvorenia
Zlikvidujte do:

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/07/418/013

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot {číslo}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ ČÍAROVÝ KÓD – DVOJROZMERNÝ ČÍAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ ČÍAROVÝ KÓD – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

CELSENTRI 25 mg filmom obalené tablety
CELSENTRI 75 mg filmom obalené tablety
CELSENTRI 150 mg filmom obalené tablety
CELSENTRI 300 mg filmom obalené tablety
maravirok

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je CELSENTRI a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete CELSENTRI
3. Ako užívať CELSENTRI
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať CELSENTRI
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je CELSENTRI a na čo sa používa

CELSENTRI obsahuje liečivo nazývané maravirok. Maravirok patrí do skupiny liečiv nazývaných *antagonisty CCR5*. CELSENTRI účinkuje tak, že blokuje receptor nazývaný CCR5, pomocou ktorého HIV vstupuje do krvných buniek a infikuje ich.

CELSENTRI sa používa na liečbu infekcie spôsobenej vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti typu 1 (HIV-1) u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku od 2 rokov a s telesnou hmotnosťou aspoň 10 kg.

CELSENTRI sa musí užívať v kombinácii s inými liekmi, ktoré sa tiež používajú na liečbu infekcie HIV. Všetky tieto lieky sa nazývajú *lieky proti HIV* alebo *antiretrovirotiká*.

CELSENTRI, ako súčasť kombinovanej liečby, znižuje množstvo vírusu v tele a udržiava ho na nízkej úrovni. Týmto pomáha telu zvyšovať počet CD4 buniek v krvi. CD4 bunky sú typom bielych krviniek, ktoré sú pre telo dôležité tým, že mu pomáhajú bojovať s infekciou.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete CELSENTRI

Neužívajte CELSENTRI

- ak ste vy alebo vaše dieťa (ak je pacientom) **alergickí** na maravirok alebo na arašidy alebo sóju alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek CELSENTRI (*uvedených v časti 6*).
- ➔ Ak si myslíte, že sa to týka vás alebo vášho dieťaťa, **poradte sa so svojim lekárom.**

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať alebo podávať CELSENTRI, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.

Váš lekár vám alebo vášmu dieťaťu (ak je pacientom) musí odobrať vzorku krvi, aby overil, či je CELSENTRI pre vás alebo pre vaše dieťa vhodným liekom.

U niektorých ľudí, ktorí užívali CELSENTRI, vznikli závažné alergické reakcie alebo kožné reakcie (*pozri aj „Závažné vedľajšie účinky“ v časti 4*).

Predtým ako začnete užívať tento liek, presvedčte sa, že váš lekár vie, že vy alebo vaše dieťa máte alebo ste v minulosti mali ktorékoľvek z nasledujúceho:

- problémy s **pečeňou** vrátane chronickej **hepatitídy B** alebo C. CELSENTRI užíval iba obmedzený počet osôb s problémami s pečeňou. Môže byť potrebné pozorné sledovanie funkcie pečene (*pozri aj „Problémy s pečeňou“ v časti 4*).
 - **nízky krvný tlak** vrátane závratov pri rýchlom postavení sa alebo posadení sa a/alebo že užívate lieky na zníženie krvného tlaku. Závraty sú spôsobené náhlym poklesom krvného tlaku. Ak sa u vás vyskytnú, ľahnite si a zostaňte ležať, až kým sa nebudete cítiť lepšie. Ak sa chcete znovu postaviť, robte to čo najpomalšie.
 - **tuberkulózu (TB)** alebo závažné **mykotické (plesňové) infekcie**. CELSENTRI môže u vás alebo u vášho dieťaťa potenciálne zvýšiť riziko vzniku infekcií.
 - problémy s **obličkami**. Toto je zvlášť dôležité, ak vy alebo vaše dieťa užívate aj niektoré ďalšie lieky (*pozri aj „Iné lieky a CELSENTRI“ nižšie v časti 2*).
 - **problémy so srdcom alebo s krvným obehom**. CELSENTRI užíval iba obmedzený počet osôb so závažnými problémami so srdcom alebo s krvným obehom.
- ➔ Ak si myslíte, že sa vás alebo vášho dieťaťa a ktorékoľvek z uvedeného týka, **povedzte to svojmu lekárovi** pred začatím liečby.

Zdravotné ťažkosti, na ktoré si musíte dávať pozor

U niektorých ľudí, ktorí užívajú lieky proti infekcii HIV, vzniknú ďalšie zdravotné ťažkosti, ktoré môžu byť závažné. Medzi ne patria:

- príznaky infekcie a zápalu,
- bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov a problémy s kosťami.

Musíte poznať významné prejavy a príznaky, aby ste si na ne mohli dávať pozor počas užívania CELSENTRI.

- ➔ **Prečítajte si informáciu „Ďalšie možné vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV“ v časti 4 tejto písomnej informácie.**

Staršie osoby

CELSENTRI užíval iba obmedzený počet osôb vo veku 65 rokov alebo starších. Ak patríte do tejto vekovej skupiny, poraďte sa so svojím lekárom, či môžete užívať CELSENTRI.

Deti

Použitie CELSENTRI sa neskúmalo u detí mladších ako 2 roky alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 10 kg. Z toho dôvodu sa CELSENTRI neodporúča pre deti mladšie ako 2 roky alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 10 kg.

Iné lieky a CELSENTRI

Ak vy alebo vaše dieťa teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.**

Ak počas užívania CELSENTRI vy alebo vaše dieťa začnete užívať nový liek, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Lieky, ktoré obsahujú **Pubovník bodkovaný** (*Hypericum perforatum*), pravdepodobne bránia správne účinkovaniu CELSENTRI. **Počas liečby liekom CELSENTRI ich neužívajte.**

Niektoré lieky môžu zmeniť množstvo CELSENTRI v tele, keď sa užívajú v rovnakom čase ako CELSENTRI. Medzi ne patria:

- iné lieky na liečbu infekcie **HIV** alebo infekcie spôsobenej vírusom **hepatitídy C** (napríklad . atazanavir, kobicistat, darunavir, efavirenz, etravirín, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, boceprevir, telaprevir)
 - **antibiotiká** (klaritromycín, telitromycín, rifampicín, rifabutín)
 - lieky proti **plesňovým infekciám** (ketokonazol, itrakonazol, flukonazol)
 - **antikonvulzíva** (čo sú lieky na liečbu epilepsie alebo záchvatov kŕčov, napríklad karbamazepín, fenytoín, fenobarbital).
- ➔ Ak vy alebo vaše dieťa užívate ktorýkoľvek z týchto liekov, **povedzte to svojmu lekárovi.** Váš lekár tak bude môcť predpísať správnu dávku CELSENTRI.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť:

➔ **porad'te sa so svojim lekárom** o rizikách a prínosoch užívania CELSENTRI.

Dojčenie **sa neodporúča** u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa.

Nie je známe, či zložky obsiahnuté v CELSENTRI môžu prejsť do materského mlieka. Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, **čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojim lekárom.**

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

CELSENTRI u vás môže vyvolať závraty.

➔ **Neved'te vozidlá, nejazdite na bicykli, nepoužívajte nástroje ani neobsluhujte stroje,** pokiaľ si nie ste istý, že na vás takto nepôsobí.

CELSENTRI obsahuje sójový lecitín a sodík.

Ak ste vy alebo vaše dieťa alergickí na sóju alebo arašidy, neužívajte tento liek.

CELSENTRI obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať CELSENTRI

Vždy užívajte alebo podávajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Váš lekár vám poradí, či je lepšie užívať perorálny roztok CELSENTRI, ak vy alebo vaše dieťa nedokážete prehltnúť tablety.

Aké množstvo užívať

Dospelí

Odporúčaná dávka CELSENTRI je **150 mg, 300 mg** alebo **600 mg dvakrát denne** v závislosti od iných liekov, ktoré užívate v rovnakom čase. Vždy užívajte dávku, ktorú vám odporučil váš lekár.

Osoby s problémami s obličkami

Ak máte problémy s obličkami, váš lekár vám môže upraviť dávku.

→ Ak sa vás to týka, **porad'te sa so svojim lekárom.**

Dospievajúci a deti vo veku od 2 rokov a s telesnou hmotnosťou aspoň 10 kg

Váš lekár určí správnu dávku CELSENTRI v závislosti od telesnej hmotnosti a od iných liekov užívaných v rovnakom čase.

CELSENTRI sa môže užívať s jedlom alebo nalačno. CELSENTRI sa vždy musí užívať ústami.

CELSENTRI sa musí užívať v kombinácii s inými liekmi na liečbu infekcie HIV. Odporúčania na užívanie týchto liekov si prečítajte v príslušných písomných informáciách pre používateľov.

Ak užijete alebo podáte viac CELSENTRI, ako máte

Ak náhodou užijete alebo podáte priveľké množstvo CELSENTRI:

→ **ihneď sa obráťte na svojho lekára alebo choďte do najbližšej nemocnice.**

Ak zabudnete užiť alebo podať CELSENTRI

Ak vy alebo vaše dieťa vynecháte dávku CELSENTRI, užite alebo podajte túto zabudnutú dávku čo najskôr a potom pokračujte užitím alebo podaním ďalšej dávky vo zvyčajnom čase.

Ak sa však blíži čas užitia alebo podania ďalšej dávky, zabudnutú dávku vynechajte. Počkajte do užitia alebo podania ďalšej dávky vo zvyčajnom čase.

Neužívajte alebo nepodávajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak vy alebo vaše dieťa prestanete užívať CELSENTRI

Pokračujte v užívaní CELSENTRI, pokiaľ vám váš lekár nepovie, aby ste liečbu ukončili.

Je dôležité, aby ste vaše lieky užívali v správnom čase každý deň, keďže to zaisťuje, aby sa infekcia HIV vo vašom tele nezhoršovala. Preto je dôležité, aby ste vy alebo vaše dieťa pokračovali v správnom užívaní CELSENTRI tak, ako je to uvedené vyššie, pokiaľ vám váš lekár nepovie, aby ste liečbu ukončili.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého. Informujte svojho lekára, ak si všimnete na svojom zdravotnom stave alebo na zdravotnom stave vášho dieťaťa čokoľvek nezvyčajné.

Závažné vedľajšie účinky – ihneď vyhľadajte lekársku pomoc

Závažné alergické alebo kožné reakcie

U niektorých ľudí, ktorí užívali CELSENTRI, vznikli závažné a život ohrozujúce kožné reakcie a alergické reakcie. Tieto reakcie sú zriedkavé a môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb, ktoré užívajú CELSENTRI.

Ak sa u vás počas užívania CELSENTRI vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov:

- opuch tváre, pier alebo jazyka
- ťažkosti s dýchaním
- rozsiahla kožná vyrážka
- horúčka (vysoká teplota)
- pluzgiere alebo olupovanie kože, najmä v okolí úst, nosa, očí a pohlavných orgánov

➔ **ihneď vyhľadajte lekársku pomoc. Prestaňte užívať CELSENTRI.**

Problémy s pečeňou

Sú zriedkavé a môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb, ktoré užívajú CELSENTRI.

Medzi ich prejavy patria:

- strata chuti do jedla
- pocit na vracanie alebo vracanie
- ožltnutie kože alebo očí
- kožná vyrážka alebo svrbenie
- pocit silnej únavy
- bolesť brucha alebo citlivosť brucha na dotyk
- tmavý moč
- ospalosť alebo zmätenosť
- horúčka (vysoká teplota).

➔ Ak sa u vás vyskytnú uvedené príznaky, **ihneď sa obráťte na lekára. CELSENTRI prestaňte užívať.**

Ďalšie vedľajšie účinky

Časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 z 10 osôb**:

- hnačka, pocit na vracanie, bolesť žalúdka, plynatosť (*flatulencia*)
- nechutenstvo
- bolesť hlavy, problémy so spánkom, depresia
- vyrážka (*pozri aj „Závažné alergické alebo kožné reakcie“ vyššie v časti 4*)
- pocit slabosti alebo nedostatku energie, málokrvnosť (prejavená vo výsledku krvných testov)
- zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov (prejavené vo výsledkoch krvných testov), ktoré môže byť príznakom problémov s pečeňou (*pozri aj „Problémy s pečeňou“ vyššie v časti 4*).

Menej časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 zo 100 osôb**:

- infekcia pľúc
- hubová infekcia pažeráka (*ezofágu*)
- záchvaty kŕčov (epileptické záchvaty)
- závraty, mdloby alebo pocit točenia pri postavení sa
- zlyhanie obličiek, prítomnosť bielkoviny v moči
- zvýšenie množstva látky nazývanej kreatínfosfokináza (CPK) (prejavené vo výsledkoch krvných testov), čo je príznakom zápalu alebo poškodenia svalov.

Zriedkavé vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 z 1 000 osôb**:

- bolesť na hrudníku (spôsobená zníženým prívodom krvi do srdca)
- úbytok svalovej hmoty
- niektoré typy rakoviny, napríklad rakovina pažeráka (*ezofágu*) a žlčovodu
- pokles počtu krviniek (prejavený vo výsledkoch krvných testov).

Ďalšie možné vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV

U ľudí, u ktorých je infekcia HIV liečená kombinovanou liečbou, sa môžu vyskytnúť ďalšie vedľajšie účinky.

Príznaky infekcie a zápalu

Ľudia s pokročilou infekciou HIV (AIDS) majú oslabený imunitný systém a sú náchylnejší na vznik závažných infekcií (*oportúnnych infekcií*). Po začatí liečby imunitný systém zosilnie, a tak telo začne bojovať s infekciami.

Môžu sa objaviť **príznaky infekcie a zápalu**, ktoré sú spôsobené:

- buď znovuvzplanutím predchádzajúcich, skrytých infekcií, s ktorými telo bojuje,
- alebo tým, že imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivá (*autoimunitné poruchy*).

Príznaky autoimunitných porúch sa môžu objaviť mnoho mesiacov po tom, ako začnete užívať liek na liečbu infekcie HIV. Príznaky môžu zahŕňať:

- svalovú slabosť
- slabosť začínajúcu sa v rukách a nohách a postupujúcu smerom k trupu
- palpitácie (rýchly alebo nepravidelný tlkot srdca) alebo tremor (chvenie rúk)
- hyperaktivitu (nadmerný nepokoj alebo nadmernú pohyblivosť).

Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek príznaky infekcie alebo ak spozorujete ktorýkoľvek z príznakov uvedených vyššie:

➔ **ihneď to povedzte svojmu lekárovi.** Neužívajte iné lieky proti infekcii, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

Bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov a problémy s kosťami

U niektorých ľudí, u ktorých je infekcia HIV liečená kombinovanou liečbou, vznikne ochorenie nazývané *osteonekróza*. Pri tomto ochorení dochádza k odumretiu častí kostného tkaniva následkom zníženého prítoku krvi do kosti.

Nie je známe, ako často sa toto ochorenie vyskytuje. Môžete byť náchylnejší na vznik tohto ochorenia:

- ak ste dlhodobo liečený kombinovanou liečbou
- ak užívate aj protizápalové lieky nazývané kortikosteroidy
- ak požívate alkohol
- ak je váš imunitný systém veľmi oslabený
- ak máte nadváhu.

Medzi príznaky, na ktoré si treba dávať pozor, patria:

- stuhnutosť kĺbov
- bolesti kĺbov (hlavne v bedrách, kolene alebo ramene)
- ťažkosti s pohybom.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov:

➔ **povedzte to svojmu lekárovi.**

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať CELSENTRI

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte CELSENTRI po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke, blistri alebo na označení fľašky. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo CELSENTRI obsahuje

- Liečivo je maravirok. Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg, 75 mg, 150 mg alebo 300 mg maraviroku.
- Ďalšie zložky sú:

Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza, bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý, sodná soľ karboxymetylškrobu, stearát horečnatý

Obal tablety: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol 3350, mastenec, sójový lecitín, indigokarmín E132.

Ako vyzerá CELSENTRI a obsah balenia

CELSENTRI filmom obalené tablety sú modrej farby s nápisom „MVC 25“, „MVC 75“, „MVC 150“ alebo „MVC 300“.

CELSENTRI 25 mg a 75 mg filmom obalené tablety sa dodávajú vo fľaškách po 120 tabliet. CELSENTRI 150 mg a 300 mg filmom obalené tablety sa dodávajú vo fľaškách po 180 tabliet alebo v blistroch po 30, 60, 90 filmom obalených tabliet a vo viacnásobných baleniach obsahujúcich 180 (2 balenia po 90) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: +370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: +359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: +36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: +356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: +372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: +357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: +371 80205045

România

ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: +421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

CELSENTRI 20 mg/ml perorálny roztok maravirok

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je CELSENTRI a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete CELSENTRI
3. Ako užívať CELSENTRI
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať CELSENTRI
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je CELSENTRI a na čo sa používa

CELSENTRI obsahuje liečivo nazývané maravirok. Maravirok patrí do skupiny liečiv nazývaných *antagonisty CCR5*. CELSENTRI účinkuje tak, že blokuje receptor nazývaný CCR5, pomocou ktorého HIV vstupuje do krvných buniek a infikuje ich.

CELSENTRI sa používa na liečbu infekcie spôsobenej vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti typu 1 (HIV-1) u dospelých, dospelievajúcich a detí vo veku od 2 rokov a s telesnou hmotnosťou aspoň 10 kg.

CELSENTRI sa musí užívať v kombinácii s inými liekmi, ktoré sa tiež používajú na liečbu infekcie HIV. Všetky tieto lieky sa nazývajú *lieky proti HIV* alebo *antiretrovirotiká*.

CELSENTRI, ako súčasť kombinovanej liečby, znižuje množstvo vírusu v tele a udržiava ho na nízkej úrovni. Týmto pomáha telu zvyšovať počet CD4 buniek v krvi. CD4 bunky sú typom bielych krviniek, ktoré sú pre telo dôležité tým, že mu pomáhajú bojovať s infekciou.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete CELSENTRI

Neužívajte CELSENTRI

- ak ste vy alebo vaše dieťa (ak je pacientom) **alergickí** na maravirok alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek CELSENTRI (*uvedených v časti 6*).

➔ Ak si myslíte, že sa to týka vás alebo vášho dieťaťa, **poradte sa so svojim lekárom.**

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať alebo podávať CELSENTRI, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.

Váš lekár vám alebo vášmu dieťaťu (ak je pacientom) musí odobrať vzorku krvi, aby overil, či je CELSENTRI pre vás alebo pre vaše dieťa vhodným liekom.

U niektorých ľudí, ktorí užívali CELSENTRI, vznikli závažné alergické reakcie alebo kožné reakcie (*pozri aj „Závažné vedľajšie účinky“ v časti 4*).

Predtým ako začnete užívať tento liek, presvedčte sa, že váš lekár vie, že vy alebo vaše dieťa máte alebo ste v minulosti mali ktorékoľvek z nasledujúceho:

- problémy s **pečeňou** vrátane chronickej **hepatitídy B** alebo C. CELSENTRI užíval iba obmedzený počet osôb s problémami s pečeňou. Môže byť potrebné pozorné sledovanie funkcie pečene (*pozri aj „Problémy s pečeňou“ v časti 4*).
 - **nízky krvný tlak** vrátane závratov pri rýchlom postavení sa alebo posadení sa a/alebo že užívate lieky na zníženie krvného tlaku. Závraty sú spôsobené náhlym poklesom krvného tlaku. Ak sa u vás vyskytnú, ľahnite si a zostaňte ležať, až kým sa nebudete cítiť lepšie. Ak sa chcete znovu postaviť, robte to čo najpomalšie.
 - **tuberkulózu (TB)** alebo závažné **mykotické (plesňové) infekcie**. CELSENTRI môže u vás alebo u vášho dieťaťa potenciálne zvýšiť riziko vzniku infekcií.
 - problémy s **obličkami**. Toto je zvlášť dôležité, ak vy alebo vaše dieťa užívate aj niektoré ďalšie lieky (*pozri aj „Iné lieky a CELSENTRI“ nižšie v časti 2*).
 - **problémy so srdcom alebo s krvným obehom**. CELSENTRI užíval iba obmedzený počet osôb so závažnými problémami so srdcom alebo s krvným obehom.
- ➔ Ak si myslíte, že sa vás alebo vášho dieťaťa ktorékoľvek z uvedeného týka, **povedzte to svojmu lekárovi** pred začatím liečby.

Zdravotné ťažkosti, na ktoré si musíte dávať pozor

U niektorých ľudí, ktorí užívajú lieky proti infekcii HIV, vzniknú ďalšie zdravotné ťažkosti, ktoré môžu byť závažné. Medzi ne patria:

- príznaky infekcie a zápalu,
- bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov a problémy s kosťami.

Musíte poznať významné prejavy a príznaky, aby ste si na ne mohli dávať pozor počas užívania CELSENTRI.

- ➔ **Prečítajte si informáciu „Ďalšie možné vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV“ v časti 4 tejto písomnej informácie.**

Staršie osoby

CELSENTRI užíval iba obmedzený počet osôb vo veku 65 rokov alebo starších. Ak patríte do tejto vekovej skupiny, poraďte sa so svojím lekárom, či môžete užívať CELSENTRI.

Deti

Použitie CELSENTRI sa neskúmalo u detí mladších ako 2 roky alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 10 kg. Z toho dôvodu sa CELSENTRI neodporúča pre deti mladšie ako 2 roky alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 10 kg.

Iné lieky a CELSENTRI

Ak vy alebo vaše dieťa teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.**

Ak počas užívania CELSENTRI vy alebo vaše dieťa začnete užívať nový liek, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Lieky, ktoré obsahujú **Pubovník bodkovaný** (*Hypericum perforatum*), pravdepodobne bránia správne účinkovaniu CELSENTRI. **Počas liečby liekom CELSENTRI ich neužívajte.**

Niektoré lieky môžu zmeniť množstvo CELSENTRI v tele, keď sa užívajú v rovnakom čase ako CELSENTRI. Medzi ne patria:

- iné lieky na liečbu infekcie **HIV** alebo infekcie spôsobenej vírusom **hepatitídy C** (napríklad . atazanavir, kobicistat, darunavir, efavirenz, etravirín, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, boceprevir, telaprevir)
 - **antibiotiká** (klaritromycín, telitromycín, rifampicín, rifabutín)
 - lieky proti **plesňovým infekciám** (ketokonazol, itrakonazol, flukonazol)
 - **antikonvulzíva** (čo sú lieky na liečbu epilepsie alebo záchvatov kŕčov, napríklad karbamazepín, fenytoín, fenobarbital).
- ➔ Ak vy alebo vaše dieťa užívate ktorýkoľvek z týchto liekov, **povedzte to svojmu lekárovi.** Váš lekár tak bude môcť predpísať správnu dávku CELSENTRI.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť:

➔ **poradte sa so svojim lekárom** o rizikách a prínosoch užívania CELSENTRI.

Dojčenie **sa neodporúča** u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa.

Nie je známe, či zložky obsiahnuté v CELSENTRI môžu prejsť do materského mlieka. Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, **čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojim lekárom.**

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

CELSENTRI u vás môže vyvolať závraty.

➔ **Nevedzte vozidlá, nejazdite na bicykli, nepoužívajte nástroje ani neobsluhujte stroje**, pokiaľ si nie ste istý, že na vás takto nepôsobí.

CELSENTRI obsahuje benzoát sodný a sodík.

CELSENTRI obsahuje 1 mg benzoátu sodného (E211) v každom ml.

CELSENTRI obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každom ml, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať CELSENTRI

Vždy užívajte alebo podávajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Váš lekár vám poradí, či je lepšie užívať perorálny roztok CELSENTRI, ak vy alebo vaše dieťa nedokážete prehltnúť tablety.

Aké množstvo užívať

Dospelí

Odporúčaná dávka CELSENTRI je buď **150 mg (7,5 ml)**, **300 mg (15 ml)**, alebo **600 mg (30 ml)** **dvakrát denne** v závislosti od iných liekov, ktoré užívate v rovnakom čase. Vždy užívajte dávku, ktorú vám odporučil váš lekár.

Osoby s problémami s obličkami

Ak máte problémy s obličkami, váš lekár vám môže upraviť dávku.

➔ Ak sa vás to týka, **porad'te sa so svojim lekárom.**

Dospievajúci a deti vo veku od 2 rokov a s telesnou hmotnosťou aspoň 10 kg

Váš lekár určí správnu dávku CELSENTRI v závislosti od telesnej hmotnosti a od iných liekov užívaných v rovnakom čase.

Pozrite si obrázok a pokyny na konci tejto časti, aby ste vedeli, ako odmerať a užiť (alebo podať) dávku lieku.

CELSENTRI sa môže užívať s jedlom alebo nalačno. CELSENTRI sa vždy musí užívať ústami.

CELSENTRI sa musí užívať v kombinácii s inými liekmi na liečbu infekcie HIV. Odporúčania na užívanie týchto liekov si prečítajte v príslušných písomných informáciách pre používateľov.

Ak užijete alebo podáte viac CELSENTRI, ako máte

Ak náhodou užijete alebo podáte priveľké množstvo CELSENTRI:

➔ **ihneď sa obráťte na svojho lekára alebo choďte do najbližšej nemocnice.**

Ak zabudnete užiť alebo podať CELSENTRI

Ak vy alebo vaše dieťa vynecháte dávku CELSENTRI, užite alebo podajte túto zabudnutú dávku čo najskôr a potom pokračujte užitím alebo podaním ďalšej dávky vo zvyčajnom čase.

Ak sa však blíži čas užitia alebo podania ďalšej dávky, zabudnutú dávku vynechajte. Počkajte do užitia alebo podania ďalšej dávky vo zvyčajnom čase.

Neužívajte alebo nepodávajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

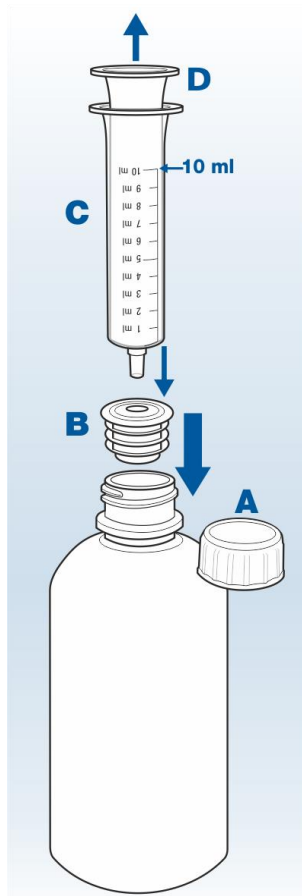
Ak vy alebo vaše dieťa prestanete užívať CELSENTRI

Pokračujte v užívaní CELSENTRI, pokiaľ vám váš lekár nepovie, aby ste liečbu ukončili.

Je dôležité, aby ste vaše lieky užívali v správnom čase každý deň, keďže to zaisťuje, aby sa infekcia HIV vo vašom tele nezhoršovala. Preto je dôležité, aby ste vy alebo vaše dieťa pokračovali v správnom užívaní CELSENTRI tak, ako je to uvedené vyššie, pokiaľ vám váš lekár nepovie, aby ste liečbu ukončili.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárničky.

Ako odmerať dávku a užiť liek



Použite perorálny aplikátor, ktorý je priložený v balení na presné odmeranie dávky.

1. **Snímte uzáver z fľašky (A).** Odložte ho na bezpečné miesto.
2. Fľašku pevne držte. **Vtlačte plastový adaptér(B) do hrdla fľašky** tak, aby bol úplne zasunutý.
3. Pevne **zasuňte aplikátor (C)** do adaptéra.
4. Fľašku prevráťte hore dnom.
5. **Ťahajte piest aplikátora (D)**, pokým aplikátor nebude obsahovať prvú časť vašej celej dávky.
6. Prevráťte fľašku dolu dnom. **Vytiahnite aplikátor** z adaptéra.
7. **Vložte si aplikátor do úst (alebo do úst vášho dieťaťa)** tak, že hrot aplikátora umiestnite oproti vnútornej strane líca. **Piest stláčajte pomaly**, aby bol čas na prehĺtanie. **Nestláčajte príliš prudko** a nevystreknite tekutinu do zadnej časti hrdla, lebo by to mohlo spôsobiť dusenie.
8. **Opakujte kroky 3 až 7** rovnakým spôsobom, až kým nebude užitá celá dávka. Napríklad, ak je dávka 15 ml, je potrebné užiť jeden a pol aplikátora naplneného liekom.
9. Aplikátor **vyberte z úst** a dôkladne ho **umyte** v čistej vode hneď po užití celej dávky. Pred opätovným použitím ho nechajte úplne vyschnúť.
10. **Fľašku pevne uzatvorte** uzáverom a adaptér v nej ponechajte.

Všetok nepoužitý perorálny roztok zlikvidujte po 60 dňoch od prvého otvorenia fľašky.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavajú u každého. Informujte svojho lekára, ak si všimnete na svojom zdravotnom stave alebo na zdravotnom stave vášho dieťaťa čokoľvek nezvyčajné.

Závažné vedľajšie účinky – ihneď vyhľadajte lekársku pomoc

Závažné alergické alebo kožné reakcie

U niektorých ľudí, ktorí užívali CELSENTRI, vznikli závažné a život ohrozujúce kožné reakcie a alergické reakcie. Tieto reakcie sú zriedkavé a môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb, ktoré užívajú CELSENTRI.

Ak sa u vás počas užívania CELSENTRI vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov:

- opuch tváre, pier alebo jazyka
- ťažkosti s dýchaním
- rozsiahla kožná vyrážka
- horúčka (vysoká teplota)
- pluzgiere alebo olupovanie kože, najmä v okolí úst, nosa, očí a pohlavných orgánov

➔ **ihneď vyhľadajte lekársku pomoc. Prestaňte užívať CELSENTRI.**

Problémy s pečeňou

Sú zriedkavé a môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb, ktoré užívajú CELSENTRI.

Medzi ich prejavy patria:

- strata chuti do jedla
- pocit na vracanie alebo vracanie
- ožltnutie kože alebo očí
- kožná vyrážka alebo svrbenie
- pocit silnej únavy
- bolesť brucha alebo citlivosť brucha na dotyk
- tmavý moč
- ospalosť alebo zmätenosť
- horúčka (vysoká teplota).

➔ Ak sa u vás vyskytnú uvedené príznaky, **ihneď sa obráťte na lekára. CELSENTRI prestaňte užívať.**

Ďalšie vedľajšie účinky

Časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 z 10 osôb**:

- hnačka, pocit na vracanie, bolesť žalúdka, plynatosť (*flatulencia*)
- nechutenstvo
- bolesť hlavy, problémy so spánkom, depresia
- vyrážka (*pozri aj „Závažné alergické alebo kožné reakcie“ vyššie v časti 4*)
- pocit slabosti alebo nedostatku energie, málokrvnosť (prejavená vo výsledku krvných testov)
- zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov (prejavené vo výsledkoch krvných testov), ktoré môže byť príznakom problémov s pečeňou (*pozri aj „Problémy s pečeňou“ vyššie v časti 4*).

Menej časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 zo 100 osôb**:

- infekcia pľúc
- hubová infekcia pažeráka (*ezofágu*)
- záchvaty kŕčov (epileptické záchvaty)
- závraty, mdloby alebo pocit točenia pri postavení sa
- zlyhanie obličiek, prítomnosť bielkoviny v moči
- zvýšenie množstva látky nazývanej kreatínfosfokináza (CPK) (prejavené vo výsledkoch krvných testov), čo je príznakom zápalu alebo poškodenia svalov.

Zriedkavé vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 z 1 000 osôb**:

- bolesť na hrudníku (spôsobená zníženým prívodom krvi do srdca)
- úbytok svalovej hmoty
- niektoré typy rakoviny, napríklad rakovina pažeráka (*ezofágu*) a žlčovodu
- pokles počtu krviniek (prejavený vo výsledkoch krvných testov).

Ďalšie možné vedľajšie účinky kombinovanej liečby infekcie HIV

U ľudí, u ktorých je infekcia HIV liečená kombinovanou liečbou, sa môžu vyskytnúť ďalšie vedľajšie účinky.

Príznaky infekcie a zápalu

Ľudia s pokročilou infekciou HIV (AIDS) majú oslabený imunitný systém a sú náchylnejší na vznik závažných infekcií (*oportúnnych infekcií*). Po začatí liečby imunitný systém zosilnie, a tak telo začne bojovať s infekciami.

Môžu sa objaviť **príznaky infekcie a zápalu**, ktoré sú spôsobené:

- buď znovuvzplanutím predchádzajúcich, skrytých infekcií, s ktorými telo bojuje,
- alebo tým, že imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivá (*autoimunitné poruchy*).

Príznaky autoimunitných porúch sa môžu objaviť mnoho mesiacov po tom, ako začnete užívať liek na liečbu infekcie HIV. Príznaky môžu zahŕňať:

- svalovú slabosť
- slabosť začínajúcu sa v rukách a nohách a postupujúcu smerom k trupu
- palpitácie (rýchly alebo nepravidelný tlkot srdca) alebo tremor (chvenie rúk)
- hyperaktivitu (nadmerný nepokoj alebo nadmernú pohyblivosť).

Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek príznaky infekcie alebo ak spozorujete ktorýkoľvek z príznakov uvedených vyššie:

➔ **ihneď to povedzte svojmu lekárovi.** Neužívajte iné lieky proti infekcii, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

Bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov a problémy s kosťami

U niektorých ľudí, u ktorých je infekcia HIV liečená kombinovanou liečbou, vznikne ochorenie nazývané *osteonekróza*. Pri tomto ochorení dochádza k odumretiu častí kostného tkaniva následkom zníženého prítoku krvi do kosti.

Nie je známe, ako často sa toto ochorenie vyskytuje. Môžete byť náchylnejší na vznik tohto ochorenia:

- ak ste dlhodobo liečený kombinovanou liečbou
- ak užívate aj protizápalové lieky nazývané kortikosteroidy
- ak požívate alkohol
- ak je váš imunitný systém veľmi oslabený
- ak máte nadváhu.

Medzi príznaky, na ktoré si treba dávať pozor, patria:

- stuhnutosť kĺbov
- bolesti kĺbov (hlavne v bedrách, kolene alebo ramene)
- ťažkosti s pohybom.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov:

➔ **povedzte to svojmu lekárovi.**

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať CELSENTRI

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte CELSENTRI po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení fľašky a na škatulke. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

Zlikvidujte po 60 dňoch od prvého otvorenia. Na vyhradené miesto na škatulke napíšte dátum, kedy sa má perorálny roztok zlikvidovať. Dátum sa má napísať ihneď po otvorení fľašky na prvé užitie lieku.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo CELSENTRI obsahuje

- Liečivo je 20 mg maraviroku v každom ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú: kyselina citrónová (bezvodá), dihydrát citrónanu sodného, sukralóza, benzoát sodný (E211), jahodová príchuť (501440T), čistená voda.

Ako vyzerá CELSENTRI a obsah balenia

Perorálny roztok CELSENTRI sa dodáva v škatulke obsahujúcej fľašku z polyetylénu s vysokou hustotou, s detským bezpečnostným uzáverom. Roztok je bezfarebný a má jahodovú príchuť. Fľaška obsahuje 230 ml roztoku maraviroku (20 mg/ml). Balenie obsahuje perorálny aplikátor a adaptér na fľašku, ktorý sa má pred použitím zatlačiť do fľašky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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
vii.v.med.info@vii.vhealthcare.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@vii.vhealthcare.com

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: +370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: +36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: +356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VII VHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA.
Tel: + 351 21 094 08 01
vii.v.fi.pt@vii.vhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: +357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: +371 80205045

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: +421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.