

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

CELENTRI 25 mg filmsko obložene tablete  
CELENTRI 75 mg filmsko obložene tablete  
CELENTRI 150 mg filmsko obložene tablete  
CELENTRI 300 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### CELENTRI 25 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg maraviroka.

Pomožne snovi z znanim učinkom: ena 25 mg filmsko obložena tableta vsebuje 0,14 mg sojinega lecitina.

### CELENTRI 75 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg maraviroka.

Pomožne snovi z znanim učinkom: ena 75 mg filmsko obložena tableta vsebuje 0,42 mg sojinega lecitina.

### CELENTRI 150 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg maraviroka.

Pomožne snovi z znanim učinkom: ena 150 mg filmsko obložena tableta vsebuje 0,84 mg sojinega lecitina.

### CELENTRI 300 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg maraviroka.

Pomožne snovi z znanim učinkom: ena 300 mg filmsko obložena tableta vsebuje 1,68 mg sojinega lecitina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

### CELENTRI 25 mg filmsko obložene tablete

Modra, bikonveksna, ovalna filmsko obložena tableta, velika približno 4,6 mm x 8,0 mm, z vtisnjeno oznako "MVC 25".

### CELENTRI 75 mg filmsko obložene tablete

Modra, bikonveksna, ovalna filmsko obložena tableta, velika približno 6,74 mm x 12,2 mm, z vtisnjeno oznako "MVC 75".

### CELENTRI 150 mg filmsko obložene tablete

Modra, bikonveksna, ovalna filmsko obložena tableta, velika približno 8,56 mm x 15,5 mm z oznako "MVC 150".

## CESENTRI 300 mg filmsko obložene tablete

Modra, bikonveksna, ovalna filmsko obložena tableta, velika približno 10,5 mm x 19,0 mm, z vtisnjeno oznako "MVC 300".

### **4. KLINIČNI PODATKI**

#### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo CESENTRI je v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za uporabo pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 2 leti ali več in s telesno maso vsaj 10 kg, okuženih le z ugotovljivim CCR5-tropnim HIV-1, ki so že bili zdravljeni (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

#### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem okužbe s HIV.

##### Odmerjanje

Pred uporabo zdravila CESENTRI je treba potrditi, da je prisoten le CCR5-tropni HIV-1 (tj. da ni ugotovljen CXCR4- ali dualno/mešano-tropni virus); za potrditev je treba uporabiti ustrezno validirano in občutljivo metodo odkrivanja ter svež vzorec krvi. V kliničnih študijah zdravila CESENTRI so uporabljali Monogramov preskus Trofile (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Tropizma virusa ni mogoče varno predvideti na podlagi anamneze o terapiji ali na podlagi ocene shranjenih vzorcev.

Za zdaj ni podatkov o ponovni uporabi zdravila CESENTRI pri bolnikih, pri katerih je trenutno ugotovljiv samo CCR5-tropni HIV-1, imajo pa anamnezo o neuspehu zdravljenja z zdravilom CESENTRI (ali drugimi antagonisti CCR5) s CXCR4- ali dualno/mešano-tropnim virusom. Za virološko suprimirane bolnike ni podatkov o prehodu z zdravil iz druge protiretrovirusne skupine na zdravilo CESENTRI. V poštev pridejo druge možnosti zdravljenja.

##### *Odrasli*

Priporočeni odmerek zdravila CESENTRI je 150 mg (z močnim zaviralcem CYP3A, z ali brez močnega induktorja CYP3A), 300 mg (brez močnih zaviralcev ali induktorjev CYP3A) ali 600 mg dvakrat na dan (z močnim induktorjem CYP3A, brez močnega zaviralca CYP3A), odvisno od interakcij s sočasnimi protiretrovirusnimi zdravljenji ali z drugimi zdravili (glejte poglavje 4.5).

##### *Otroci, starejši od 2 let in s telesno maso vsaj 10 kg*

Priporočeni odmerek zdravila CESENTRI mora temeljiti na telesni masi (kg) in ne sme preseči priporočenega odmerka za odrasle. Če otrok ne more zanesljivo pogoltniti tablet zdravila CESENTRI, mu je treba predpisati peroralno raztopino (20 mg/ml) (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila CESENTRI peroralna raztopina).

Priporočeni odmerek zdravila CESENTRI se razlikuje glede na medsebojna delovanja s sočasnimi protiretrovirusnimi zdravljenji in drugimi zdravili. Za ustrezno odmerjanje za odrasle bolnike glejte poglavje 4.5.

Številna zdravila zaradi medsebojnega delovanja močno vplivajo na izpostavljenost maraviroku. Pred določitvijo odmerka zdravila CESENTRI glede na telesno maso skrbno preglejte preglednico 2 v poglavju 4.5, da boste natančno določili ustrezen odmerek za odrasle. Ustrezen pediatrični odmerek lahko potem razberete iz preglednice 1, spodaj. Če ste še vedno negotovi, se posvetujte s farmacevtom.

**Preglednica 1: Priporočena shema odmerjanja pri otrocih, starih 2 leti ali več in s telesno maso vsaj 10 kg**

Odmerjanje za odrasle*	Sočasna zdravila	Odmerek zdravila CELSENTRI pri otrocih glede na telesno maso			
		od 10 do manj kot 20 kg	od 20 do manj kot 30 kg	od 30 do manj kot 40 kg	vsaj 40 kg
150 mg dvakrat na dan	zdravilo CELSENTRI z zdravili, ki so močni zaviralci CYP3A (z induktorjem CYP3A ali brez njega)	50 mg dvakrat na dan	75 mg dvakrat na dan	100 mg dvakrat na dan	150 mg dvakrat na dan
300 mg dvakrat na dan	zdravilo CELSENTRI z zdravili, ki niso močni zaviralci ali močni induktorji CYP3A	Podatkov v podporo tem odmerkom ni.		300 mg dvakrat na dan	300 mg dvakrat na dan
600 mg dvakrat na dan	zdravilo CELSENTRI z zdravili, ki so induktorji CYP3A (brez močnega zaviralca CYP3A)	Podatkov v podporo tem odmerkom ni in zdravilo CELSENTRI ni priporočeno za otroke, ki sočasno jemljejo zdravila z medsebojnim delovanjem, zaradi katerih bi bil pri odraslih potreben odmerek 600 mg dvakrat na dan.			

\*Na podlagi medsebojnih delovanj zdravil (glejte poglavje 4.5).

Posebne populacije

*Starejši*

Izkušnje pri bolnikih, starejših od 65 let, so omejene (glejte poglavje 5.2), zato je treba pri tej populaciji zdravilo CELSENTRI uporabljati previdno.

*Okvara ledvic*

Pri odraslih bolnikih z očistkom kreatinina <80 mL/min, ki hkrati jemljejo močne zaviralce CYP3A4, je potrebno interval odmerjanja maraviroka prilagoditi na 150 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Primeri zdravilnih učinkovin z močnim zaviralnim učinkom na CYP3A4:

- z ritonavirjem okrepljeni zaviralci proteaz (razen kombinacije tipranavir/ritonavir),
- kobicistat,
- itrakonazol, vorikonazol, klaritromicin in telitromicin,
- telaprevir in boceprevir.

Pri odraslih bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min), ki jemljejo močne zaviralce CYP3A4, je treba zdravilo CELSENTRI uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Podatkov, ki bi omogočili priporočilo specifičnega odmerka pri pediatričnih bolnikih z okvaro ledvic, ni. Zato je treba zdravilo CELSENTRI pri tej populaciji uporabljati previdno.

*Okvara jeter*

Podatkov pri odraslih bolnikih z okvaro jeter je malo in podatkov, ki bi omogočili priporočilo specifičnega odmerka za pediatrične bolnike, ni. Zato je treba zdravilo CELSENTRI pri bolnikih z okvaro jeter uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

*Pediatrična populacija (otroci, mlajši od 2 let ali s telesno maso manj kot 10 kg)*

Varnost in učinkovitost zdravila CELSENTRI pri otrocih, mlajših od 2 let oziroma s telesno maso manj kot 10 kg, še nista bili dokazani (glejte poglavje 5.2). Podatkov ni na voljo.

#### Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo CELSENTRI je mogoče jemati s hrano ali brez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino, arašide ali sojo ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Splošno

Čeprav se je izkazalo, da učinkovita virusna supresija s protiretrovirusno terapijo bistveno zmanjša tveganje spolnega prenosa, preostalega tveganja ni mogoče izključiti. V skladu z nacionalnimi smernicami je treba sprejeti previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa.

#### Bolezni jeter

Varnost in učinkovitost maraviroka nista specifično raziskani pri bolnikih s pomembno osnovno boleznijo jeter.

V povezavi z maravirokom so bili opisani primeri hepatotoksičnosti in jetrne odpovedi z alergijskimi značilnostmi. Poleg tega so v študijah predhodno zdravljenih, s HIV okuženih bolnikov, ob maraviroku zabeležili več neželenih učinkov na jetra, niso pa se v celoti povečali nenormalni izvidi testov jetrne funkcije 3. oz. 4. stopnje po ACTG (glejte poglavje 4.8). Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov, zabeležene pri še nezdravljenih bolnikih, so bile občasne in po terapevtskih skupinah uravnotežene (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih z obstoječo disfunkcijo jeter, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, se lahko med kombinirano protiretrovirusno terapijo pogosteje pojavijo nepravilnosti delovanja jeter, zato morate takšne bolnike nadzorovati skladno z običajno prakso.

Prekinitev uporabe maraviroka pride močno v poštev pri bolnikih z znaki ali simptomi akutnega hepatitisa, zlasti če obstaja sum na preobčutljivost za zdravilo ali so jetrne transaminaze zvišane v kombinaciji z izpuščajem ali drugimi sistemskimi simptomi možne preobčutljivosti (npr. srbeč izpuščaj, eozinofilija ali zvišanje IgE).

O bolnikih sočasno okuženih z virusom hepatitisa B in/ali hepatitisa C je malo podatkov (glejte poglavje 5.1). Pri zdravljenju teh bolnikov je potrebna previdnost. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja hepatitisa B in/ali C glejte tudi ustrezne informacije o teh zdravilih.

Izkušnje pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter so omejene, zato je treba maravirok v tej populaciji uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### Hude kožne in preobčutljivostne reakcije

Pri bolnikih, ki so jemali maravirok, so bile opisane preobčutljivostne reakcije, vključno s hudimi in potencialno smrtno nevarnimi; večinoma so se pojavile sočasno z drugimi zdravili, ki so prav tako povezana s takšnimi reakcijami. Med temi reakcijami so bile izpuščaj, zvišana telesna temperatura ter

včasih moteno delovanje organov in odpoved jeter. Če se pojavijo znaki ali simptomi hudih kožnih ali preobčutljivostnih reakcij, nemudoma nehajte uporabljati maravirok in druga sumljiva zdravila. Kontrolirati je treba klinično stanje in pomembne laboratorijske izvide krvi ter uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

### Srčno-žilna varnost

O uporabi maraviroka pri bolnikih s hudimi srčno-žilnimi boleznimi so na voljo le omejeni podatki, zato je pri zdravljenju teh bolnikov z maravirokom potrebna posebna previdnost. V ključnih študijah že zdravljenih bolnikov so bili dogodki koronarne bolezni srca pogostejši pri bolnikih, ki so prejeli maravirok, kot pri tistih, ki so prejeli placebo (11 med 609 bolnikov let v primerjavi z 0 med 111 bolnikov let spremljanja). Med še nezdravljenimi bolniki je bil delež takšnih dogodkov z maravirokom podobno majhen kot s primerjalnim zdravilom (efavirenz).

### Posturalna hipotenzija

Ko so maravirok uporabili v študijah pri zdravih prostovoljcih v odmerkih, večjih od priporočenih, so zabeležili primere simptomatske posturalne hipotenzije pogosteje kot pri placebo. Previdnost je potrebna v primeru uporabe maraviroka pri bolnikih, sočasno zdravljenih s kakšnim zdravilom, ki znižuje krvni tlak. Maravirok je treba previdno uporabljati tudi pri bolnikih s hudo insuficeno ledvic in tistih z dejavniki tveganja za posturalno hipotenzijo ali z njeno anamnezo. Bolniki s sočasnimi kardiovaskularnimi boleznimi imajo lahko večje tveganje za kardiovaskularne neželene učinke, ki jih izzove posturalna hipotenzija.

### Okvara ledvic

Bolniki s hudo insuficienco ledvic, ki dobivajo močne zaviralce CYP3A ali okrepljene zaviralce proteaz in maravirok, imajo lahko večje tveganje posturalne hipotenzije. To tveganje je posledica možnega povečanja največje koncentracije maraviroka, če je maravirok pri teh bolnikih uporabljen hkrati z močnimi zaviralci CYP3A ali okrepljenimi zaviralci proteaz.

### Sindrom imunske obnove

Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki imajo v času uvedbe kombinirane protiretrovirusne terapije (KPRT) hudo imunsko pomanjkljivost, se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatske ali rezidualne oportunistične patogene ter povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Ponavadi so takšne reakcije opažali v prvih nekaj tednih ali mesecih po začetku KPRT. Pomembni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali fokalne okužbe z mikobakterijami in pljučnica s *Pneumocystis jiroveci* (včasih imenovana *Pneumocystis carinii*). Vsak simptom vnetja, ki se pojavi, je treba oceniti in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno. Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja.

### Tropizem

Maravirok naj bi uporabljali le, če je z ustrezno validirano in občutljivo metodo (glejte poglavja 4.1, 4.2 in 5.1) ugotovljen CCR5-tropni HIV-1 (tj. ni odkrit CXCR4- ali dualno/mešano-tropni virus). V kliničnih študijah maraviroka so uporabljali Monogramov preskus Trofile. Tropizma virusa ni mogoče predvideti na podlagi anamneze o terapiji ali na podlagi shranjenih vzorcev.

Pri bolnikih z okužbo s HIV-1 sčasoma pride do sprememb v tropizmu virusa. Zdravljenje je torej treba začeti v kratkem času po testu tropizma.

Ugotovljeno je, da je odpornost predhodno neodkritih CXCR4-tropnih virusov iz manjšinske virusne populacije proti drugim skupinam protiretrovirusnih zdravil podobna kot odpornost CCR5-tropnih virusov.

Na osnovi izsledkov klinične študije pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni, maraviroka pri tej populaciji ni priporočeno uporabljati (glejte poglavje 5.1).

### Prilagoditev odmerka

Zdravnik mora poskrbeti za ustrezno prilagoditev odmerka maraviroka, kadar je le-ta uporabljen sočasno z močnimi zaviralci in/ali induktorji CYP3A4; takšna sočasna uporaba namreč lahko vpliva na koncentracijo maraviroka in njegove terapevtske učinke (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Prosimo, glejte tudi ustrezne povzetke glavnih značilnosti zdravila za druga protiretrovirusna zdravila, uporabljena v kombinaciji.

### Osteonekroza

Čeprav se smatra, da je etiologija multifaktorska (vključuje uporabo kortikosteroidov, uživanje alkohola, hudo imunosupresijo in višji indeks telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali predvsem pri bolnikih z napredovalo okužbo s HIV in/ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombinirani protiretrovirusni terapiji (KPRT). Bolnikom je treba povedati, da naj se posvetujejo s svojim zdravnikom, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave pri gibanju.

### Potencialni vpliv na imunost

Antagonisti CCR5 lahko potencialno oslabijo imunski odziv na določene okužbe. To je treba upoštevati pri zdravljenju okužb, kot so aktivna tuberkuloza in invazivne glivične okužbe. V ključnih študijah je bila incidenca okužb, značilnih za aids, podobna med kraki z maravirokom ter s placebom.

### Pomožne snovi

Zdravilo CELSENTRI vsebuje sojin lecitin.

Če je bolnik preobčutljiv za arašide ali sojo, zdravila CELSENTRI ne sme uporabljati.

Zdravilo CELSENTRI vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Maravirok se presnavlja s citokromoma P450 CYP3A4 in CYP3A5. Sočasna uporaba maraviroka z zdravili, ki inducirajo CYP3A4, lahko zmanjša koncentracijo maraviroka in njegove terapevtske učinke. Sočasna uporaba maraviroka z zdravili, ki zavirajo CYP3A4, lahko poveča koncentracijo maraviroka v plazmi. V primeru sočasne uporabe maraviroka z močnimi zaviralci in/ali induktorji CYP3A4 je priporočljivo prilagoditi odmerek maraviroka. Dodatne podrobnosti o sočasni uporabi zdravil so navedene spodaj (glejte preglednico 2).

Maravirok je substrat prenašalcev P-glikoproteina in OATP1B1, vendar učinek teh prenašalcev na izpostavljenost maraviroku ni znan.

Na podlagi podatkov *in vitro* in kliničnih podatkov ima maravirok majhen potencial za vpliv na farmakokinetiko sočasno uporabljenih zdravil. Študije *In vitro* so pokazale, da maravirok v klinično pomembnih koncentracijah ne zavira OATP1B1, MRP2 ali nobenega od pomembnih encimov P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ali CYP3A4). Maravirok ni klinično pomembno vplival na farmakokinetiko midazolama, peroralnih kontraceptivov etinilestradiola in levonorgestrela, ali na razmerje med 6 $\beta$ -hidroksikortizolom in kortizolom v urinu, kar kaže na odsotnost zaviranja ali indukcije CYP3A4 *in vivo*. Pri višji izpostavljenosti maraviroku ni mogoče izključiti potencialnega zaviranja CYP2D6.

Na račun ledvičnega očistka gre približno 23 % celotnega očistka maraviroka, kadar je le-ta uporabljen brez zaviralcev CYP3A4. Študije *in vitro* so pokazale, da maravirok v klinično pomembnih

koncentracijah ne zavira nobenega od pomembnih prenašalcev ledvičnega privzema (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 in OCTN2). Dodatno, sočasna uporaba maraviroka s tenofovirjem (substrat za ledvično izločanje) in kotrimoksazolom (vsebuje trimetoprim, zaviralec ledvičnega transporta kationov) ni vplivala na farmakokinetiko maraviroka. Poleg tega sočasna uporaba maraviroka z lamivudinom/zidovudinom ni pokazala, da bi maravirok vplival na farmakokinetiko lamivudina (ki se izloči predvsem skozi ledvice) ali zidovudina (presnova, ki ne poteka s P450, in izločanje skozi ledvice). Maravirok *in vitro* zavira P-glikoprotein ( $IC_{50}$  je 183  $\mu$ M). Vendar pa maravirok *in vivo* ne vpliva pomembno na farmakokinetiko digoksina. Ni mogoče izključiti, da maravirok poveča izpostavljenost substratu P-glikoproteina dabigatran-eteksilat.

**Preglednica 2: Medsebojno delovanje in priporočeni odmerki za odrasle<sup>a</sup> skupaj z drugimi zdravili**

Zdravila po terapevtskih področjih (v študiji uporabljeni odmerki zdravila CELSENTRI)	Učinki na koncentracijo zdravilne učinkovine Če ni navedeno drugače, gre za spremembo geometrijskih sredin	Priporočila glede sočasne uporabe pri odraslih
<b>PROTIMIKROBNE UČINKOVINE</b>		
<b>Protiretrovirusna zdravila</b>		
<b>Farmakokinetični spodbujevalci</b>		
Kobicistat	Interakcij niso raziskali.  Kobicistat je močan zaviralec CYP3A.	Če je zdravilo CELSENTRI uporabljeno sočasno s kobicistatom, je treba njegov odmerek zmanjšati na 150 mg dvakrat na dan.
<b>Zaviralci nukleozidne in nukleotidne reverzne transkriptaze (NRTI)</b>		
Lamivudin 150 mg dvakrat na dan (maravirok 300 mg dvakrat na dan)	Lamivudin $AUC_{12}$ : $\leftrightarrow$ 1,13 Lamivudin $C_{max}$ : $\leftrightarrow$ 1,16 Koncentracija maraviroka ni bila merjena, učinki niso pričakovani.	Pomembno medsebojno delovanje ni ugotovljeno/pričakovano. Zdravilo CELSENTRI 300 mg dvakrat na dan in nukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze je mogoče uporabljati sočasno brez prilagoditve odmerka.
Tenofovir 300 mg enkrat na dan (maravirok 300 mg dvakrat na dan)	Maravirok $AUC_{12}$ : $\leftrightarrow$ 1,03 Maravirok $C_{max}$ : $\leftrightarrow$ 1,03 Koncentracija tenofovira ni bila merjena, učinki niso pričakovani.	
Zidovudin 300 mg dvakrat na dan (maravirok 300 mg dvakrat na dan)	Zidovudin $AUC_{12}$ : $\leftrightarrow$ 0,98 Zidovudin $C_{max}$ : $\leftrightarrow$ 0,92 Koncentracija maraviroka ni bila merjena, učinki niso pričakovani.	
<b>Zaviralci integraze</b>		



<p>Elvitegravir/ritonavir 150/100 mg enkrat na dan (maravirok 150 mg dvakrat na dan)</p>	<p>Maravirok AUC<sub>12</sub>: ↑ 2,86 (2,33-3,51) Maravirok C<sub>max</sub>: ↑ 2,15 (1,71-2,69) Maravirok C<sub>12</sub>: ↑ 4,23 (3,47-5,16)</p> <p>Elvitegravir AUC<sub>24</sub>: ↔ 1,07 (0,96-1,18) Elvitegravir C<sub>max</sub>: ↔ 1,01 (0,89-1,15) Elvitegravir C<sub>24</sub>: ↔ 1,09 (0,95-1,26)</p>	<p>Kot posamezna zdravilna učinkovina je elvitegravir indiciran samo v kombinaciji z zaviralci proteaz, okrepljenimi z ritonavirjem.</p> <p>Ni pričakovati, da bi elvitegravir kot tak klinično pomembno vplival na izpostavljenost maraviroku. Opaženi učinek pripisujejo ritonavirju.</p> <p>Odmerek zdravila CELSENTRI je treba prilagoditi skladno s priporočili za sočasno zdravljenje s kombinacijo zaviralec proteaz (PI)/ritonavir (glejte <i>zaviralci proteaz (PI)</i>).</p>
<p>Raltegravir 400 mg dvakrat na dan (maravirok 300 mg dvakrat na dan)</p>	<p>Maravirok AUC<sub>12</sub>: ↓ 0,86 Maravirok C<sub>max</sub>: ↓ 0,79</p> <p>Raltegravir AUC<sub>12</sub>: ↓ 0,63 Raltegravir C<sub>max</sub>: ↓ 0,67 Raltegravir C<sub>12</sub>: ↓ 0,72</p>	<p>Ni klinično pomembnih medsebojnih učinkov. Zdravilo CELSENTRI 300 mg dvakrat na dan je mogoče uporabljati sočasno z raltegravirjem brez prilagoditve odmerka.</p>
<p><b><i>Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI)</i></b></p>		
<p>Efavirenz 600 mg enkrat na dan (maravirok 100 mg dvakrat na dan)</p>	<p>Maravirok AUC<sub>12</sub>: ↓ 0,55 Maravirok C<sub>max</sub>: ↓ 0,49 Koncentracija efavirenza ni bila merjena, učinki niso pričakovani.</p>	<p>Če je zdravilo CELSENTRI uporabljeno sočasno z efavirenzom, brez drugega močnega zaviralca CYP3A4, je treba njegov odmerek povečati na 600 mg dvakrat na dan. Za kombinacijo z efavirenzom in zaviralci proteaz glejte priporočilo navedeno ločeno spodaj.</p>
<p>Etravirin 200 mg dvakrat na dan (maravirok 300 mg dvakrat na dan)</p>	<p>Maravirok AUC<sub>12</sub>: ↓ 0,47 Maravirok C<sub>max</sub>: ↓ 0,40</p> <p>Etravirin AUC<sub>12</sub>: ↔ 1,06 Etravirin C<sub>max</sub>: ↔ 1,05 Etravirin C<sub>12</sub>: ↔ 1,08</p>	<p>Etravirin je odobren samo za uporabo z okrepljenimi zaviralci proteaz. Za kombinacije z etravirinom in zaviralci proteaz glejte spodaj.</p>
<p>Nevirapin 200 mg dvakrat na dan (maravirok 300 mg enkratni odmerek)</p>	<p>Maravirok AUC<sub>12</sub>: ↔ v primerjavi s kontrolnimi osebami iz preteklosti Maravirok C<sub>max</sub>: ↑ v primerjavi s kontrolnimi osebami iz preteklosti Koncentracija nevirapina ni bila merjena, učinki niso pričakovani.</p>	<p>Primerjava izpostavljenosti pri kontrolnih osebah iz preteklosti kaže, da je mogoče zdravilo CELSENTRI 300 mg dvakrat na dan uporabljati sočasno z nevirapinom brez prilagoditve odmerka.</p>
<p><b><i>Zaviralci proteaz (PI)</i></b></p>		
<p>Atazanavir 400 mg enkrat na dan (maravirok 300 mg dvakrat na dan)</p>	<p>Maravirok AUC<sub>12</sub>: ↑ 3,57 Maravirok C<sub>max</sub>: ↑ 2,09 Koncentracija atazanavirja ni bila merjena, učinki niso pričakovani.</p>	<p>Če je zdravilo CELSENTRI uporabljeno sočasno z zaviralcem proteaz, je treba njegov odmerek zmanjšati na 150 mg dvakrat na dan.</p>

Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg enkrat na dan (maravirok 300 mg dvakrat na dan)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : ↑ 4,88 Maravirok C <sub>max</sub> : ↑ 2,67 Koncentraciji atazanavirja/ritonavirja nista bili merjeni, učinki niso pričakovani.	dan; izjema je uporaba v kombinaciji s tipranavirjem/ritonavirjem: v tem primeru mora biti odmerek zdravila CELSENTRI 300 mg dvakrat na dan.
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg dvakrat na dan (maravirok 300 mg dvakrat na dan)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : ↑ 3,95 Maravirok C <sub>max</sub> : ↑ 1,97 Koncentraciji lopinavirja/ritonavirja nista bili merjeni, učinki niso pričakovani.	
Sakvinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg dvakrat na dan (maravirok 100 mg dvakrat na dan)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : ↑ 9,77 Maravirok C <sub>max</sub> : ↑ 4,78 Koncentraciji sakvinavirja/ritonavirja nista bili merjeni, učinki niso pričakovani.	
Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg dvakrat na dan (maravirok 150 mg dvakrat na dan)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : ↑ 4,05 Maravirok C <sub>max</sub> : ↑ 2,29 Koncentracija darunavirja/ritonavirja se je ujemala s podatki iz preteklosti.	
Nelfinavir	Podatki o sočasni uporabi z nelfinavirjem so omejeni. Nelfinavir je močan zaviralec CYP3A4 in pričakovati je mogoče zvišanje koncentracije maraviroka.	
Indinavir	Podatki o sočasni uporabi z indinavirjem so omejeni. Indinavir je močan zaviralec CYP3A4. Analiza populacijske farmakokinetike v študijah 3. faze kaže, da zmanjšanje odmerka maraviroka med sočasno uporabo z indinavirjem omogoči ustrezno izpostavljenost maraviroku.	
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg dvakrat na dan (maravirok 150 mg dvakrat na dan)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,02 Maravirok C <sub>max</sub> : ↔ 0,86 Koncentracija tipranavirja/ritonavirja je bila skladna s podatki iz preteklosti.	
Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg dvakrat na dan (maravirok 300 mg dvakrat na dan)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,49 Maravirok C <sub>max</sub> : ↑ 1,52 Maravirok C <sub>12</sub> : ↑ 4,74  Amprenavir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,65 Amprenavir C <sub>max</sub> : ↓ 0,66 Amprenavir C <sub>12</sub> : ↓ 0,64  Ritonavir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,66 Ritonavir C <sub>max</sub> : ↓ 0,61 Ritonavir C <sub>12</sub> : ↔ 0,86	Sočasna uporaba ni priporočljiva. Opaženo bistveno zmanjšanje C <sub>min</sub> amprenavirja lahko pri bolnikih povzroči virološki neodziv.

<b>Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI) + zaviralci proteaz (PI)</b>		
Efavirenz 600 mg enkrat na dan + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg dvakrat na dan (maravirok 300 mg dvakrat na dan)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,53 Maravirok C <sub>max</sub> : ↑ 1,25 Koncentracije efavirenta in lopinavirja/ritonavirja niso bile merjene, učinki niso pričakovani.	Če je zdravilo CELSENTRI uporabljeno sočasno z efavirentom in zaviralcem proteaz, je treba njegov odmerek zmanjšati na 150 mg dvakrat na dan (izjema je sočasna uporaba s tipranavirjem/ritonavirjem, kjer mora biti odmerek 600 mg dvakrat na dan).
Efavirenz 600 mg enkrat na dan + sakvinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg dvakrat na dan (maravirok 100 mg dvakrat na dan)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : ↑ 5,00 Maravirok C <sub>max</sub> : ↑ 2,26 Koncentracije efavirenta in sakvinavirja/ritonavirja niso bile merjene, učinki niso pričakovani.	Sočasna uporaba zdravila CELSENTRI in fosamprenavirja/ritonavirja ni priporočljiva.
Efavirenz in atazanavir/ritonavir ali darunavir/ritonavir	Ni raziskano. Glede na obseg zavrtja z atazanavirjem/ritonavirjem ali darunavirjem/ritonavirjem brez efavirenta je mogoče pričakovati večjo izpostavljenost.	
Etravirin in darunavir/ritonavir (maravirok 150 mg dvakrat na dan)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : ↑ 3,10 Maravirok C <sub>max</sub> : ↑ 1,77  Etravirin AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,00 Etravirin C <sub>max</sub> : ↔ 1,08 Etravirin C <sub>12</sub> : ↓ 0,81  Darunavir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,86 Darunavir C <sub>max</sub> : ↔ 0,96 Darunavir C <sub>12</sub> : ↓ 0,77  Ritonavir AUC <sub>12</sub> : ↔ 0,93 Ritonavir C <sub>max</sub> : ↔ 1,02 Ritonavir C <sub>12</sub> : ↓ 0,74	Če je zdravilo CELSENTRI uporabljeno sočasno z etravirinom in zaviralcem proteaz, je treba njegov odmerek zmanjšati na 150 mg dvakrat na dan .  Sočasna uporaba zdravila CELSENTRI in fosamprenavirja/ritonavirja ni priporočljiva.
Etravirin in lopinavir/ritonavir, sakvinavir/ritonavir ali atazanavir/ritonavir	Ni raziskano. Glede na obseg zavrtja z lopinavirjem/ritonavirjem, sakvinavirjem/ritonavirjem ali atazanavirjem/ritonavirjem brez etravirina je mogoče pričakovati večjo izpostavljenost.	
<b>ANTIBIOTIKI</b>		
Sulfametoksazol/trimetoprim 800 mg/160 mg dvakrat na dan (maravirok 300 mg dvakrat na dan)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,11 Maravirok C <sub>max</sub> : ↔ 1,19 Koncentraciji sulfametoksazola/trimetoprima nista bili merjeni, učinki niso pričakovani.	Zdravilo CELSENTRI 300 mg dvakrat na dan je mogoče uporabljati sočasno s sulfametoksazolom/trimetoprimom brez prilagoditve odmerka.
Rifampicin 600 mg enkrat na dan (maravirok 100 mg dvakrat na dan)	Maravirok AUC: ↓ 0,37 Maravirok C <sub>max</sub> : ↓ 0,34 Koncentracija rifampicina ni bila merjena, učinki niso pričakovani.	Če je zdravilo CELSENTRI uporabljeno sočasno z rifampicinom, brez močnega zaviralca CYP3A4, je treba njegov odmerek povečati na 600 mg dvakrat na dan. Ta prilagoditev odmerka ni raziskana pri bolnikih s HIV. Glejte tudi poglavje 4.4.
Rifampicin + efavirenz	Kombinacija obeh induktorjev ni raziskana. Obstaja lahko tveganje za	Sočasna uporaba zdravila CELSENTRI ter rifampicina in

	suboptimalno koncentracijo z izgubo virološkega odziva in pojavom odpornosti.	efavirenza ni priporočljiva.
Rifabutin + zaviralci proteaz	Ni raziskano. Rifabutin velja za šibkejši induktor kot rifampicin. Med kombinirano uporabo rifabutina z zaviralci proteaz, ki so močni zaviralci CYP3A4, je mogoče pričakovati neto zaviralen učinek na maravirok.	Če je zdravilo CELSENTRI uporabljeno sočasno z rifabutinom in zaviralcem proteaz, je treba njegov odmerek zmanjšati na 150 mg dvakrat na dan; izjema je sočasna uporaba s tipranavirjem/ritonavirjem: v tem primeru mora biti odmerek 300 mg dvakrat na dan. Glejte tudi poglavje 4.4.  Sočasna uporaba zdravila CELSENTRI in fosamprenavirja/ritonavirja ni priporočljiva.
Klaritromicin, telitromicin	Ni raziskano; ker pa sta oba močna zaviralca CYP3A4, je mogoče pričakovati zvišanje koncentracije maraviroka.	Med sočasno uporabo zdravila CELSENTRI s klaritromicinom oz. telitromicinom je treba njegov odmerek zmanjšati na 150 mg dvakrat na dan.
<b>ANTIPILEPTIKI</b>		
Karbamezepin, fenobarbital, fenitoin	Ni raziskano, vendar so močni induktorji CYP3A4, zato je mogoče pričakovati znižanje koncentracije maraviroka.	Če je zdravilo CELSENTRI uporabljeno sočasno s karbamazepinom, fenobarbitalom ali fenitoinom, brez močnega zaviralca CYP3A4, je treba odmerek zdravila CELSENTRI povečati na 600 mg dvakrat na dan.
<b>ANTIMIKOTIKI</b>		
Ketokonazol 400 mg enkrat na dan (maravirok 100 mg dvakrat na dan)	Maravirok $AUC_{tau}$ : ↑ 5,00 Maravirok $C_{max}$ : ↑ 3,38 Koncentracija ketokonazola ni bila merjena, učinki niso pričakovani.	Med sočasno uporabo zdravila CELSENTRI s ketokonazolom je treba odmerek zdravila CELSENTRI zmanjšati na 150 mg dvakrat na dan.
Itrakonazol	Ni raziskano. Itrakonazol je močan zaviralec CYP3A4 in pričakovati je mogoče povečanje izpostavljenosti maraviroku.	Med sočasno uporabo zdravila CELSENTRI z itrakonazolom je treba odmerek zdravila CELSENTRI zmanjšati na 150 mg dvakrat na dan.
Flukonazol	Flukonazol velja za zmeren zaviralec CYP3A4. Študije populacijske farmakokinetike kažejo, da odmerka maraviroka ni treba prilagajati.	Zdravilo CELSENTRI 300 mg dvakrat na dan je treba uporabljati previdno, če je uporabljen sočasno s flukonazolom.
<b>PROTIVIRUSNA ZDRAVILA</b>		
<b>Zdravila proti hepatitisu B</b>		
Pegilirani interferon	Pegilirani interferon ni raziskan; medsebojno delovanje ni pričakovano.	Zdravilo CELSENTRI 300 mg dvakrat na dan je mogoče uporabljati sočasno z pegiliranim interferonom brez prilagoditve odmerka.
<b>Zdravila proti hepatitisu C</b>		
Ribavirin	Ribavirin ni raziskan; medsebojno	Zdravilo CELSENTRI 300 mg

	delovanje ni pričakovano.	dvakrat na dan je mogoče uporabljati sočasno z ribavirinom brez prilagoditve odmerka.
<b>ZLORABA ZDRAVIL</b>		
Metadon	Ni raziskano, medsebojno delovanje ni pričakovano.	Zdravilo CELSENTRI 300 mg dvakrat na dan je mogoče uporabljati sočasno z metadonom brez prilagoditve odmerka.
Buprenorfin	Ni raziskano, medsebojno delovanje ni pričakovano.	Zdravilo CELSENTRI 300 mg dvakrat na dan je mogoče uporabljati sočasno z buprenorfinom brez prilagoditve odmerka.
<b>ZDRAVILA ZA ZNIŽEVANJE RAVNI LIPIDOV</b>		
Statini	Ni raziskano, medsebojno delovanje ni pričakovano.	Zdravilo CELSENTRI 300 mg dvakrat na dan je mogoče uporabljati sočasno s statini brez prilagoditve odmerka.
<b>ANTIARITMIKI</b>		
Digoksin 0,25 mg enkratni odmerek (maravirok 300 mg dvakrat na dan)	Digoksin. $AUC_t$ : $\leftrightarrow$ 1,00 Digoksin. $C_{max}$ : $\leftrightarrow$ 1,04 Koncentracija maraviroka ni bila merjena, medsebojno delovanje ni pričakovano.	Zdravilo CELSENTRI 300 mg dvakrat na dan in digoksin je mogoče uporabljati sočasno brez prilagoditve odmerka.  Vpliv maraviroka na digoksin v odmerku 600 mg 2-krat na dan ni raziskan.
<b>PERORALNI KONTRACEPTIVI</b>		
Etinilestradiol 30 mikrogramov enkrat na dan (maravirok 100 mg dvakrat na dan)	Etinilestradiol. $AUC_t$ : $\leftrightarrow$ 1,00 Etinilestradiol. $C_{max}$ : $\leftrightarrow$ 0,99 Koncentracija maraviroka ni bila merjena, medsebojno delovanje ni pričakovano.	Zdravilo CELSENTRI 300 mg dvakrat na dan je mogoče uporabljati sočasno z etinilestradiolom brez prilagoditve odmerka.
Levonorgestrel 150 mikrogramov enkrat na dan (maravirok 100 mg dvakrat na dan)	Levonorgestrel. $AUC_{12}$ : $\leftrightarrow$ 0,98 Levonorgestrel. $C_{max}$ : $\leftrightarrow$ 1,01 Koncentracija maraviroka ni bila merjena, medsebojno delovanje ni pričakovano.	Zdravilo CELSENTRI 300 mg dvakrat na dan je mogoče uporabljati sočasno z levonorgestrelom brez prilagoditve odmerka.
<b>SEDATIVI</b>		
<b>Benzodiazepini</b>		
Midazolam 7,5 mg enkratni odmerek (maravirok 300 mg dvakrat na dan)	Midazolam. $AUC$ : $\leftrightarrow$ 1,18 Midazolam. $C_{max}$ : $\leftrightarrow$ 1,21 Koncentracija maraviroka ni bila merjena, medsebojno delovanje ni pričakovano.	Zdravilo CELSENTRI 300 mg dvakrat na dan je mogoče uporabljati sočasno z midazolamom brez prilagoditve odmerka.
<b>ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA</b>		
Šentjanževka ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Pričakovati je mogoče, da sočasna uporaba maraviroka in šentjanževke bistveno zniža koncentracijo maraviroka. To lahko povzroči suboptimalno raven maraviroka, izgubo virološkega odziva in možen pojav odpornosti proti maraviroku.	Sočasna uporaba maraviroka in šentjanževke ali pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko, ni priporočljiva.

<sup>a</sup> Glejte preglednico 1 za priporočila o odmerjanju maraviroka pri pediatričnih bolnikih v primeru sočasne uporabe s protiretrovirusnim zdravljenjem in drugimi zdravili.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Podatkov o uporabi maraviroka pri nosečnicah je malo. Vpliv maraviroka na nosečnost ni znan. Študije na živalih so pri večji izpostavljenosti pokazale reproduktivno toksičnost. Pri raziskanih vrstah je bila primarna farmakološka aktivnost (afiniteta za CCR5 receptor) omejena (glejte poglavje 5.3). Maravirok je med nosečnostjo dovoljeno uporabiti le v primeru, da pričakovane koristi upravičujejo možno tveganje za plod.

### Dojenje

Ni znano, ali se maravirok pri človeku izloča v materino mleko. Razpoložljivi toksikološki podatki pri živalih kažejo na obsežno izločanje maraviroka v mleko. Pri raziskanih vrstah je bila primarna farmakološka aktivnost (afiniteta za CCR5 receptor) omejena (glejte poglavje 5.3). Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti.

Priporočljivo je, da ženske okužene z virusom HIV v nobenem primeru ne dojijo, saj s tem preprečijo prenos virusa HIV.

### Plodnost

O vplivu maraviroka na plodnost pri ljudeh ni podatkov. Pri podganah ni bilo neželenih učinkov na plodnost pri samcih ali samicah (glejte poglavje 5.3).

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Maravirok ima lahko manjši vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba povedati, da je bilo med zdravljenjem z maravirokom zabeleženo pojavljanje omočice. Pri razmisleku o bolnikovi sposobnosti vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev je treba upoštevati bolnikovo klinično stanje in značilnosti neželenih učinkov maraviroka.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

#### *Odrasli*

Ocena z zdravljenjem povezanih neželenih učinkov temelji na podatkih dobljenih v dveh študijah faze 2b/3 pri že zdravljenih odraslih bolnikih (MOTIVATE 1 in MOTIVATE 2) in eni študiji pri še nezdravljenih odraslih bolnikih (MERIT), okuženih s CCR5-tropnim virusom HIV-1 (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Najpogosteje opisani neželeni učinki v študijah faze 2b/3 so bili navzea, driska, utrujenost in glavobol. Ti neželeni učinki so bili pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ).

### Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnosti so opredeljene kot zelo pogosto ( $\geq 1/10$ ), pogosto ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasno ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redko ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) ali neznano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Spodaj navedeni neželeni učinki in laboratorijske nepravilnosti niso prilagojeni glede na izpostavljenost.

### Preglednica 3: Neželeni učinki, opaženi v kliničnih preskušanjih ali v obdobju trženja

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	pljučnica, kandidoza požiralnika	občasni
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	rak žolčevoda, difuzni velikocelični limfom B, Hodgkinova bolezen, metastaze v kosteh, metastaze v jetrih, metastaze v peritoneju, rak nazofarinksa, karcinom požiralnika	redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija	pogosti
	pancitopenija, granulocitopenija	redki
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	pogosti
Psihiatrične motnje	depresija, nespečnost	pogosti
Bolezni živčevja	konvulzije in konvulzivne motnje	občasni
Srčne bolezni	angina pectoris	redki
Žilne bolezni	posturalna hipotenzija (glejte poglavje 4.4)	občasni
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, flatulenca, navzea	pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišanje alanin-aminotransferaze, zvišanje aspartat-aminotransferaze	pogosti
	hiperbilirubinemija, zvišanje gama-glutamiltransferaze	občasni
	toksični hepatitis, odpoved jeter, ciroza jeter, zvišanje alkalne fosfataze v krvi	redki
	jetrna odpoved z alergijskimi značilnostmi	zelo redki
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	pogosti
	Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza	redki/neznan
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	miozitis, zvišanje kreatin-fosfokinaze v krvi	občasni
	atrofija mišic	redki
Bolezni sečil	odpoved ledvic, proteinurija	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	pogosti

#### Opis izbranih neželenih učinkov

Poročali so o pozni obliki preobčutljivostnih reakcij, ki so se praviloma pojavile v 2-6 tednih po začetku zdravljenja in so obsegale izpuščaj, zvišano telesno temperaturo, eozinofilijo in jetrne reakcije (glejte tudi poglavje 4.4). Kožne in jetrne reakcije se lahko pojavijo kot same ali v kombinaciji.

Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki imajo v času uvedbe kombinirane protiretrovirusne terapije (KPRT) hudo imunsko pomanjkljivost, se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatske ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročajo o avtoimunskih boleznih (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Poročali so o primerih osteonekroze, predvsem pri bolnikih s splošno priznanimi dejavniki tveganja, napredovalo okužbo s HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombinirani protiretrovirusni terapiji (KPRT). Pogostnost le-teh je neznan (glejte poglavje 4.4).

Poročali so o primerih sinkope povzročene zaradi posturalne hipotenzije.

#### Laboratorijske nepravilnosti

Preglednica 4 prikazuje nenormalnosti 3. in 4. stopnje (merila ACTG), ki so imele incidenco  $\geq 1\%$ , na podlagi največje spremembe vrednosti laboratorijskih preiskav, ne glede na izhodiščne vrednosti.

**Preglednica 4: Nenormalnosti 3. in 4. stopnje (merila ACTG), ki so imele incidenco  $\geq 1\%$ , na podlagi največje spremembe vrednosti laboratorijskih preiskav, ne glede na izhodiščne vrednosti; študiji MOTIVATE 1 in MOTIVATE 2 (kumulativna analiza, do 48 tednov)**

Laboratorijski parameter	Meja	Maravirok 300 mg dvakrat na dan + OOT n = 421* (%)	Placebo + OOT n = 207* (%)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			
Aspartat-aminotransferaza	> 5,0 x ZNM	4,8	2,9
Alanin-aminotransferaza	> 5,0 x ZNM	2,6	3,4
Celotni bilirubin	> 5,0 x ZNM	5,5	5,3
Bolezni prebavil			
Amilaza	> 2,0 x ZNM	5,7	5,8
Lipaza	> 2,0 x ZNM	4,9	6,3
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
Absolutno število nevtrofilcev	< 750/mm <sup>3</sup>	4,3	1,9

ZNM: zgornja normalna meja

OOT: optimizirana osnovna terapija

\* Odstotki temeljijo na celotnem številu bolnikov, ovrednotenih za vsak laboratorijski parameter.

Študije MOTIVATE so bile podaljšane po 96 tednih z opazovalno fazo do 5 let, da bi ocenili dolgoročno varnost maraviroka. Dolgoročna varnost/opazovani dogodki (LTS/SE – The Long Term safety/Selected Endpoints) so vključevali smrtne izide, dogodke značilne za AIDS, odpoved jeter, miokardni infarkt/srčno ishemijo, maligne bolezni, rabdomializo in druge hude okužbe pri uporabi maraviroka. Pri osebah, ki so prejemale maravirok v tej opazovalni fazi, je bila incidenca teh opazovanih dogodkov v skladu z incidenco, opaženo v prejšnjih obdobjih opazovanja v študijah.

Pri še nezdravljenih bolnikih je bila incidenca laboratorijskih nenormalnosti 3. in 4. stopnje po merilih ACTG v terapevtski skupini z maravirokom in v terapevtski skupini z efavirenzem podobna.

#### Pediatrična populacija

Značilnosti neželenih učinkov pri pediatričnih bolnikih temeljijo na 48-tedenskih podatkih o varnosti iz študije A4001031 v kateri so 103 s HIV-1 okužene in predhodno že zdravljene bolnike, stare od 2 do vključno 18 let, zdravili z maravirokom dvakrat na dan ob optimizirani osnovni terapiji (OOT). V celoti so bile varnostne značilnosti pri pediatričnih bolnikih podobne kot v kliničnih študijah pri odraslih.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

### Simptomi



Največji aplicirani odmerek v kliničnih študijah je bil 1.200 mg. Neželeni učinek, ki je omejeval odmerek, je bila posturalna hipotenzija.

Podaljšanje intervala QT so pri psih oz. opicah opažali ob koncentracijah v plazmi, ki so bile 6-krat oz. 12-krat tolikšne, kot so pričakovane pri ljudeh ob uporabi največjega priporočenega odmerka 300 mg dvakrat na dan. Vendar pa v kliničnih študijah 3. faze, v katerih so uporabljali priporočeni odmerek maraviroka, in v specifični farmakokinetični študiji za oceno potenciala maraviroka za podaljšanje intervala QT, niso ugotovili klinično pomembnega podaljšanja QT v primerjavi s placebo + OOT.

### Vodenje

Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje maraviroka ni. Zdravljenje prevelikega odmerjanja mora obsegati splošne podporne ukrepe, vključno s tem, da bolnik leži, in natančno oceno bolnikovih vitalnih znakov, krvnega tlaka in EKG.

Če je indicirano, lahko za odstranitev neabsorbiranega maraviroka uporabimo bruhanje ali izpiranje želodca. Kot pomoč za odstranitev neabsorbiranega zdravila je mogoče uporabiti aktivno oglje. Maravirok je zmerno vezan na beljakovine, zato lahko pri njegovem odstranjevanju koristi dializa. Nadaljnje vodenje mora potekati po priporočilih nacionalnega centra za zastrupitve, če so na voljo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, druga zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, oznaka ATC: J05AX09

#### Mehanizem delovanja

Maravirok sodi v terapevtsko skupino, imenovano antagonisti CCR5. Selektivno se veže na humani kemokinski receptor CCR5 in tako CCR5-tropnemu HIV-1 prepreči vstop v celice.

#### Protivirusno delovanje *in vitro*

Maravirok *in vitro* ne deluje proti virusom, ki lahko kot soreceptor za vstop uporabijo CXCR4 (duotropni ali CXCR4-tropni virusi; v nadaljevanju: "uporabniki CXCR4"). Za serum prilagojena vrednost EC90 v 43 primarno HIV-1 kliničnih izolatih je bila 0,57 (0,06–10,7) ng/ml, brez bistvenih sprememb med različnimi testiranimi podvrstami. Protivirusno delovanje maraviroka proti HIV-2 ni ocenjeno. Za podrobnosti glejte farmakološko poglavje Evropskega javnega poročila o oceni zdravila (EPAR) CELSENTRI, ki je dostopno na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA).

Maravirok, uporabljen v celični kulturi z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, ni bil antagonističen s celo vrsto nukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze, nenukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze, zaviralci proteaz ali zaviralcem fuzije HIV enfuvirtidom.

#### Virološki pobeg

Virološki pobeg maraviroku se lahko zgodi na 2 načina: s pojavnostjo že obstoječega virusa, ki lahko kot vstopni soreceptor uporabi CXCR4 (virus uporabnik CXCR4), ali s selekcijo virusa, ki še naprej uporablja izključno CCR5 z vezanim zdravilom (CCR5-tropni virus).

#### *In vitro*

*In vitro* so z zaporedno pasažo dveh CCR5-tropnih virusov (0 laboratorijskih sevov, 2 klinična izolata) selekcionirali variante HIV-1 z manjšo občutljivostjo za maravirok. Proti maraviroku odporni virusi so ostali CCR5-tropni in sprememba iz CCR5-tropnega virusa v virus uporabnik CXCR4 se ni pojavila.

#### *Fenotipska odpornost*

Krivulje odziva na koncentracijo za viruse, odporne proti maraviroku, so bile fenotipsko določene s krivuljami, ki v preskusih z zaporednimi razredčeni maraviroka niso dosegle 100 % zavrtja (<100% maksimalni delež zaviranja (MPI)). Tradicionalna IZ<sub>50</sub>/IZ<sub>90</sub>-kratna sprememba ni bila uporabna za merjenje fenotipske odpornosti, ker so bile te vrednosti včasih nespremenjene kljub bistveno zmanjšani občutljivosti.

#### *Genotipska odpornost*

Ugotovljeno je bilo kopičenje mutacij v ovojničnem glikoproteinu gp120 (virusna beljakovina, ki se veže na soredceptor CCR5). Položaj mutacij se med različnimi izolati ni skladal. Zato pomen teh mutacij za občutljivost za maravirok pri drugih virusih ni znana.

#### Navzkrižna odpornost *in vitro*

V celični kulturi so bili za maravirok občutljivi klinični izolati HIV-1, odporni proti nukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze, nenukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze, zaviralcem proteaz in enfuvirtidu. Proti maraviroku odporni virusi, ki so se pojavili *in vitro*, so ostali občutljivi za zaviralec fuzije enfuvirtid in zaviralec proteaz sakvinavir.

#### *In vivo*

##### *Predhodno zdravljeni odrasli bolniki*

V ključnih študijah (MOTIVATE 1 in MOTIVATE 2) je od presejanja do izhodišča (obdobje od 4 do 6 tednov) pri 7,6 % bolnikov prišlo do spremembe tropizma od CCR5-tropizma v CXCR4-tropizem ali dualni/mešani tropizem.

#### Neuspeh z virusom uporabnikom CXCR4

Ob neuspehu terapije so virus uporabnik CXCR4 ugotovili pri približno 60 % preiskovancev, pri katerih zdravljenje z maravirokom ni bilo uspešno, in pri 6 % preiskovancev, pri katerih se je neuspeh zdravljenja pojavil v kraku s placebom + OOT. Da bi raziskali verjetni izvir virusa uporabnika CXCR4 med zdravljenjem, so opravili podrobno klonsko analizo virusov 20 reprezentativnih preiskovancev (16 preiskovancev iz kraka z maravirokom in 4 preiskovancev iz kraka s placebom + OOT), pri katerih so ob neuspehu terapije ugotovili virus uporabnik CXCR4. Analiza je pokazala, da je virus uporabnik CXCR4 vzniknil iz predobstoječega, izhodiščno neodkrita rezervoarja uporabnikov CXCR4 in ni nastal zaradi mutacije izhodiščno prisotnega CCR5-tropnega virusa. Analiza tropizma po neuspehu terapije z maravirokom ob virusu uporabniku CXCR4 pri bolnikih s CCR5 virusom v izhodišču, je pokazala, da se je med več kot 35 dnevnim spremljanjem populacija virusov povrnila v CCR5-tropizem pri 33 od 36 bolnikov.

Na podlagi razpoložljivih podatkov kaže, da je ob neuspehu z virusom uporabnikom CXCR4 odpornost proti drugim protiretrovirusnim zdravilom podobna kot izhodiščno v CCR5-tropni populaciji. Zato je treba pri izbiri terapije predpostaviti, da je vzorec odpornosti med virusi, ki so del predhodno neodkrite populacije uporabnikov CXCR4 (tj. manjšinske populacije virusov), enak kot v CCR5-tropni populaciji.

#### Neuspeh s CCR5-tropnim virusom

##### *Fenotipska odpornost*

Med bolniki, ki so imeli ob neuspehu zdravljenja z maravirokom CCR5-tropni virus, je imelo 22 od 58 bolnikov virus z zmanjšano občutljivostjo za maravirok. Pri preostalih 36 bolnikih ni bilo znakov za virus z zmanjšano občutljivostjo, kot so ugotovile eksploracijske virološke analize v reprezentativni skupini. Ta skupina je imela značilnosti, ki ustrezajo nizki kompliance (nizke in spremenljive ravni zdravljenja ter pogosto izračunana visoka rezidualna občutljivost OOT). Pri neuspešno zdravljenih bolnikih, ki so imeli samo CCR5-tropni virus, lahko maravirok smatramo kot še vedno učinkovit, če je MPI  $\geq 95\%$  (meritev z metodo PhenoSense Entry). Preostale *in vivo* aktivnosti virusov z MPI vrednostmi  $< 95\%$  niso določili.

### *Genotipska odpornost*

Pri razmeroma majhnem številu oseb, katerih zdravljenje je vključevalo maravirok, se je pojavil neuspeh s fenotipsko odpornostjo (tj. zmožnost uporabe CCR5 z vezanim zdravilom z MPI  $< 95\%$ ). Doslej niso identificirali nobenih podpisnih mutacij. Doslej identificirane substitucije aminokislin gp120 so odvisne od konteksta in so same po sebi nepredvidljive, kar zadeva občutljivost za maravirok.

### *Predhodno zdravljeni pediatrični bolniki*

V analizi podatkov ob 48. tednu (N = 103) so ne-CCR5-tropni virus ob virološkem neodzivu odkrili pri 5/23 (22 %) preiskovancih. Dodaten preiskovanec je imel ob virološkem neodzivu CCR5-tropni virus z zmanjšano občutljivostjo za maravirok, ki pa se ni ohranil do konca zdravljenja. Preiskovanci z virološkim neodzivom so bili na splošno po vsem sodeč slabo kompliantni tako z maravirokom kot z osnovnimi protiretrovirusnimi učinkovinami svojih terapevtskih shem. V celoti so bili mehanizmi odpornosti proti maraviroku v tej, predhodno že zdravljeni pediatrični populaciji podobni kot so jih opažali pri odraslih.

### Klinični rezultati

#### Študije pri predhodno že zdravljenih odraslih bolnikih okuženih z CCR5-tropnim virusom

Klinično učinkovitost delovanja maraviroka (v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili) na raven HIV RNA v plazmi in število celic CD4+ so raziskali v dveh ključnih randomiziranih dvojno slepih multicentričnih študijah (MOTIVATE 1 in MOTIVATE 2, n = 1076) pri bolnikih, okuženih s CCR5-tropnim HIV-1 (ugotovljeno z Monogramovim preskusom Trofile).

Bolniki, ki so bili primerni za ti študiji, so bili predhodno izpostavljeni vsaj 3 skupinam protiretrovirusnih zdravil [ $\geq 1$  nukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze,  $\geq 1$  nenukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze,  $\geq 2$  zaviralcem proteaz in/ali enfurvirtidu] ali so imeli dokumentirano odpornost proti vsaj enemu pripadniku vsake od teh skupin. Bolniki so bili v razmerju 2:2:1 randomizirani na maravirok 300 mg (enakovrednost odmerka) enkrat na dan, dvakrat na dan ali placebo v kombinaciji z optimizirano osnovno terapijo (OOT), ki je obsegala od 3 do 6 protiretrovirusnih zdravil (izključujoč nizkoodmerni ritonavir). Optimizirana osnovna terapija je bila izbrana glede na anamnezo o preiskovančevi terapiji ter meritve izhodiščne genotipske in fenotipske odpornosti virusov.

**Preglednica 5: Demografske in izhodiščne značilnosti bolnikov (kumulativno za študiji MOTIVATE 1 in MOTIVATE 2)**

<b>Demografske in izhodiščne značilnosti</b>	<b>Maravirok 300 mg dvakrat na dan + OOT</b>  <b>n = 426</b>	<b>Placebo + OOT</b>  <b>n = 209</b>
Starost (leta) (Razpon, leta)	46,3 21–73	45,7 29–72
Moški	89,7 %	88,5 %
Rasa (belci/črnci/drugi)	85,2 % / 12 % / 2,8 %	85,2 % / 12,4 % / 2,4 %
Povprečna izhodiščna vrednost HIV-1 RNA (log <sub>10</sub> kopij/ml)	4,85	4,86
Mediano izhodiščno število celic CD4+ (celic/mm <sup>3</sup> ) (razpon, celic/mm <sup>3</sup> )	166,8 (2,0–820,0)	171,3 (1,0–675,0)
Presejalno virusno breme ≥ 100.000 kopij/ml	179 (42,0 %)	84 (40,2 %)
Izhodiščno število celic CD4+ ≤ 200 celic/mm <sup>3</sup>	250 (58,7 %)	118 (56,5 %)
Število (odstotek) bolnikov s seštevkom GSS <sup>1</sup> :		
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 %)

<sup>1</sup> Na podlagi testa odpornosti GeneSeq.

V obe ključni klinični študiji je bilo vključenih le malo bolnikov iz drugih etničnih skupin razen belcev, zato je podatkov za te populacije bolnikov zelo malo.

Povprečno povečanje števila celic CD4+ od izhodišča pri bolnikih, pri katerih je bilo zdravljenje neuspešno zaradi spremembe tropizma v dualni/mešani tropizem ali CXCR4, je bilo v skupini, ki je dobivala maravirok 300 mg dvakrat na dan in optimizirano osnovno terapijo (OOT), večje (+ 56 celic/mm<sup>3</sup>) kot med bolniki, pri katerih sta bila neuspešna placebo + OOT (+13,8 celic/mm<sup>3</sup>), ne glede na tropizem.

**Preglednica 6: Izidi učinkovitosti po 48 tednih (kumulativno za študiji MOTIVATE 1 in MOTIVATE 2)**

<b>Izidi</b>	<b>Maravirok 300 mg dvakrat na dan + OOT n = 426</b>	<b>Placebo + OOT n = 209</b>	<b>Razlika<sup>1</sup> (interval zaupanja<sup>2</sup>)</b>
HIV-1 RNA Povprečna sprememba od izhodišča (log kopij/ml)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327, -0,783)
Odstotek bolnikov s HIV-1 RNA < 400 kopij/ml	56,1 %	22,5 %	Razmerje obetov: 4,76 (3,24; 7,00)
Odstotek bolnikov s HIV-1 RNA < 50 kopij/ml	45,5 %	16,7 %	Razmerje obetov: 4,49 (2,96; 6,83)
Število celic CD4+ Povprečna sprememba od izhodišča (celic/μL)	122,78	59,17	63,13 (44,28; 81,99) <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Vrednosti p < 0,0001

<sup>2</sup> Intervali zaupanja so bili za vse primarne cilje učinkovitosti 95 %, za spremembo HIV-1 RNA od izhodišča pa 97,5 %.

V retrospektivni analizi študij MOTIVATE z občutljivejšim preskusom presejalnega testa tropizma (Trofile ES), je bil delež odziva 48,2 % pri bolnikih (< 50 kopij/ml po 48 tednih), pri katerih so ob začetku raziskave ugotovili samo CCR5-tropni virus in so jih zdravili z maravirokom + OOT (n=328), pri bolnikih, ki so prejeli placebo + OOT (n=178), pa je bil delež odziva 16,3%.

Kombinacija maravirok 300 mg dvakrat na dan + OOT je prekašala placebo + OOT po vseh analiziranih podskupinah bolnikov (glejte preglednico 7). Izid je bil manj ugoden pri bolnikih z izhodiščno zelo majhnim številom CD4+ (tj. < 50 celic/μl). Ta podskupina je imela veliko slabih prognostičnih označevalcev, tj. izdatno odpornost in veliko izhodiščno virusno breme. Kljub temu je bila dokazana bistvena terapevtska korist zdravila CELSENTRI v primerjavi s placebom + OOT (glejte preglednico 7).

**Preglednica 7: Delež bolnikov, ki so po 48 tednih dosegli < 50 kopij/ml po podskupinah (kumulativno za študiji MOTIVATE 1 in MOTIVATE 2)**

Podskupine	HIV-1 RNA < 50 kopij/ml	
	Maravirok 300 mg dvakrat na dan + OOT n = 426	Placebo + OOT n = 209
Presejalna HIV-1 RNA (kopij/ml): < 100,000 ≥ 100,000	58,4 % 34,7 %	26,0 % 9,5 %
Izhodiščno število CD4+ (celic/μl): < 50 50–100 101–200 201–350 ≥ 350	16,5 % 36,4 % 56,7 % 57,8 % 72,9 %	2,6 % 12,0 % 21,8 % 21,0 % 38,5 %
Število aktivnih PRZ v OOT <sup>1</sup> : 0 1 2 ≥ 3	32,7 % 44,5 % 58,2 % 62 %	2,0 % 7,4 % 31,7 % 38,6 %

<sup>1</sup>Na podlagi GSS.

Študije pri predhodno že zdravljenih odraslih bolnikih okuženih z ne-CCR5-tropnim virusom

Študija A4001029 je bila eksplorativna študija pri bolnikih, okuženih z dualno/mešano-tropnim ali CXCR4-tropnim HIV-1; načrt študije je bil podoben kot načrt študij MOTIVATE 1 in MOTIVATE 2. Uporaba maraviroka pri teh preiskovancih ni bila povezana z bistvenim zmanjšanjem HIV1 RNA v primerjavi s placebom; neželenega učinka na število celic CD4+ niso ugotovili.

Študije pri predhodno še nezdravljenih odraslih bolnikih okuženih s CCR5-tropnim virusom

V dvojno slepi randomizirani študiji (MERIT), so raziskovali maravirok v primerjavi z efavirenzom, oba v kombinaciji z zidovudinom/lamivudinom (n=721, 1:1). Po 48-tedenskem zdravljenju maravirok ni dosegel neinferiornosti glede na efavirenz pri končni točki HIV-1 RNA < 50 kopij/ml (65,3 proti 69,3 % za posamezno zdravilo, spodnja meja zaupanja -11,9 %). Več bolnikov je prekinilo zdravljenje z maravirokom zaradi nezadostne učinkovitosti (43 proti 15). Med bolniki z nezadostno učinkovitostjo je bil delež s pridobljeno odpornostjo za nukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze (predvsem za lamivudin) večji v kraku z maravirokom. Manj bolnikov je prekinilo zdravljenje z maravirokom zaradi neželenih učinkov (15 proti 49).

Študije pri odraslih bolnikih, hkrati okuženih z virusom hepatitisa B in/ali hepatitisa C

Z multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano študijo je bila ocenjena jetrna varnost maraviroka v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili pri preiskovancih, okuženih z CCR5-tropnim virusom HIV-1 in HIV RNA < 50 kopij/ml, sočasno okuženih z virusom hepatitisa C in/ali hepatitisa B. 70 preiskovancev (Child-Pugh A, N = 64; Child-Pugh B, N = 6) so randomizirali v skupino z maravirokom, 67 preiskovancev (Child-Pugh A, N = 59; Child-Pugh B, N = 8) pa v skupino s placebom.

Primarni cilj je bila ocena pojavnosti nepravilnosti ALT 3. in 4. stopnje (> 5-kratna zgornja normalna meja (ZNM), če je bila izhodiščna vrednost ALT ≤ ZNM, ali > 3,5-kratna izhodiščna vrednost, če je bila izhodiščna vrednost ALT > ZNM) v 48. tednu. Primarni opazovani dogodek je do 48. tedna v

vsaki terapevtski skupini dosegel po en preiskovanec (v 8. tednu v skupini s placebom in v 36. tednu v skupini z maravirokom).

### Študije pri predhodno že zdravljenih pediatričnih bolnikih okuženih z CCR5-tropnim virusom

Študija A4001031 je bilo odprto, multicentrično preskušanje pri pediatričnih bolnikih (starih od 2 leti do manj kot 18 let), okuženih s CCR5-tropnim virusom HIV-1, kot je bilo določeno s preskusom Trofile z večjo senzitivnostjo.

Preiskovanci so morali imeti ob presejanju HIV-1 RNA več kot 1.000 kopij/ml.

Vsi preiskovanci (n = 103) so prejeli maravirok dvakrat na dan in OOT. Odmerjanje maraviroka je temeljilo na telesni površini, odmerki pa so bili prilagojeni glede na to, ali je preiskovanec prejel močne zaviralce in/ali induktorje CYP3A.

Pri pediatričnih bolnikih z uspešnim testom tropizma so dualno mešano/CXCR-tropni virus odkrili v približno 40 % vzorcev ob presejanju (8/27; 30 % v starosti od 2-6 let, 31/81; 38 % v starosti od 6-12 let in 41/90; 46 % v starosti 12-18 let); to kaže, kako pomembno je testiranje tropizma tudi v pediatrični populaciji.

V populaciji je bilo 52 % deklic in 69 % črncev; povprečna starost je bila 10 let (razpon: od 2 do 17 let). Izhodiščno je bila povprečna HIV-1 RNA v plazmi 4,3 log<sub>10</sub> kopij/ml (razpon: od 2,4 do 6,2 log<sub>10</sub> kopij/ml), povprečno število celic CD4+ je bilo 551 celic/mm<sup>3</sup> (razpon: od 1 do 1654 celic/mm<sup>3</sup>) in povprečni odstotek CD4+ je bil 21 % (razpon: od 0 do 42 %).

Po 48 tednih (z analizo, ki je manjkajoče, zamenjavo ali prenehanje enačila z neuspehom) je HIV-1 RNA manj kot 48 kopij/ml doseglo 48 % preiskovancev, ki so prejeli maravirok in OOT; 65 % preiskovancev je doseglo HIV-1 RNA v plazmi manj kot 400 kopij/ml. Povprečno povečanje števila (odstotka) celic CD4+ od izhodišča do 48. tedna je bilo 247 celic/mm<sup>3</sup> (5 %).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Absorpcija maraviroka je variabilna z mnogimi vrhovi. Mediana največja koncentracija maraviroka v plazmi je dosežena po 2 urah (razpon od 0,5 do 4 ure) po posamičnem peroralnem zaužitju komercialno dostopne 300 mg tablete pri zdravih prostovoljcih. Farmakokinetika peroralnega maraviroka v odmernem območju ni sorazmerna odmerku. Absolutna biološka uporabnost 100 mg odmerka je 23 % in predvidoma 33 % pri 300 mg. Maravirok je substrat P-glikoproteina, efluksnega transporterja.

Zaužitje 300 mg tablete hkrati z zajtrkom z visoko vsebnostjo maščob je pri zdravih odraslih prostovoljcih znižalo C<sub>max</sub> in AUC maraviroka za 33 %, zaužitje 75 mg peroralne raztopine z zajtrkom z visoko vsebnostjo maščob pa je zmanjšalo AUC maraviroka za 73 %. Študije s tabletami so pokazale manjši vpliv hrane pri večjih odmerkih.

Ne v študijah pri odraslih (z uporabo tablet) ne v študijah pri pediatričnih bolnikih (z uporabo tablet in peroralne raztopine) ni bilo prehranskih omejitev. Rezultati ne kažejo pomembnih težav glede učinkovitosti ali varnosti ne v primeru jemanja na poln ne v primeru jemanja na prazen želodec. Zato je mogoče tablete in peroralno raztopino maraviroka v priporočenih odmerkih jemati s hrano ali brez nje; to velja za odrasle, mladostnike in otroke, stare 2 leti ali več in s telesno maso vsaj 10 kg (glejte poglavje 4.2).

### Porazdelitev

Maravirok je (približno 76-odstotno) vezan na beljakovine v človeški plazmi in ima zmerno afiniteto za albumin in alfa-1-kisli glikoprotein. Volumen porazdelitve maraviroka je približno 194 litrov.

### Biotransformacija

Študije pri človeku ter *in vitro* študije s človeškimi jetrnimi mikrosomi in eksprimiranimi encimi so pokazale, da se maravirok presnavlja predvsem s sistemom citokroma P450 v presnovke, ki so v bistvu neaktivni proti HIV-1. Študije *in vitro* kažejo, da je CYP3A4 glavni encim, odgovoren za presnovo maraviroka. Študije *in vitro* tudi kažejo, da polimorfni encimi CYP2C9, CYP2D6 in CYP2C19 ne prispevajo bistveno k presnovi maraviroka.

Po posamičnem peroralnem odmerku 300 mg je maravirok glavna komponenta v obtoku (približno 42 % radioaktivnosti). Najpomembnejši presnovek v obtoku pri človeku je sekundarni amin (približno 22 % radioaktivnosti), ki nastane z N-dealkilacijo. Ta polarni presnovek nima pomembnega farmakološkega delovanja. Drugi presnovki nastanejo z monoooksidacijo in so le manj pomembne komponente radioaktivnosti v plazmi.

### Izločanje

Študija masnega ravnovesja/izločanja je bila narejena z uporabo posamičnega 300 mg odmerka maraviroka, označenega s  $^{14}\text{C}$ . Približno 20 % radioaktivnosti se je pojavilo v urinu in 76 % v blatu v 168 urah. Maravirok je bil glavna komponenta v urinu (povprečje 8 % odmerka) in blatu (povprečje 25 % odmerka). Preostanek se je izločil v obliki presnovkov. Po intravenski aplikaciji (30 mg) je bila razpolovna doba maraviroka 13,2 uri, 22 % odmerka se je v nespremenjeni obliki izločilo v urinu in vrednosti celotnega očistka ter ledvičnega očistka so bile 44,0 l/h ter 10,17 l/h.

### Posebne populacije bolnikov:

#### *Pediatrična populacija*

Intenzivno so farmakokinetiko maraviroka ocenili pri 50 predhodno že zdravljenih pediatričnih bolnikih (starih od 2 do 18 let in s telesno maso od 10,0 do 57,6 kg), okuženih s CCR5-tropnim virusom HIV-1, v fazi določanja odmerka v kliničnem preskušanju A4001031. Bolniki so odmerke na dan intenzivnega vrednotenja farmakokinetike dobili s hrano, optimizirane tako, da je bila med odmernim intervalom dosežena povprečna koncentracija ( $C_{\text{povp}}$ ) več kot 100 ng/ml; sicer pa so maravirok jemali s hrano ali brez nje. Začetni odmerek maraviroka je bil preračunan iz odmerka za odrasle na podlagi telesne površine  $1,73 \text{ m}^2$  na pasove ( $\text{m}^2$ ) telesne površine za otroke in mladostnike. Poleg tega je bilo pri odmerjanju upoštevano, ali preiskovanec kot del OOT prejema močne zaviralce CYP3A (38/50), močne induktorje CYP3A (2/50) ali druga sočasna zdravila, ki niso močni zaviralci ali močni induktorji CYP3A (10/50). Redka ocena farmakokinetike je bila opravljena pri vseh preiskovancih, vključno z dodatnimi 47 preiskovanci, ki so prejeli močne zaviralce CYP3A in niso sodelovali v fazi določanja odmerka. Vpliv močnih zaviralcev in/ali induktorjev CYP3A na farmakokinetične parametre maraviroka je bil pri pediatričnih bolnikih podoben kot pri odraslih.

Pasove ( $\text{m}^2$ ) telesne površine so prilagodili v pasove (kg) telesne mase za poenostavitev odmerjanja in za zmanjšanje napak pri odmerjanju (glejte poglavje 4.2). Izpostavljenost maraviroku, dosežena z uporabo odmerkov na podlagi (kg) telesne mase pri predhodno že zdravljenih otrocih in mladostnikih, okuženih s HIV-1, je podobna kot je dosežena pri predhodno že zdravljenih odraslih bolnikih, ki prejema priporočene odmerke sočasnih zdravil. Farmakokinetika maraviroka pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 2 let, ni ugotovljena (glejte poglavje 4.2).

#### *Starejši*

Izvedli so populacijsko analizo študij 1./2.a faze ter študij 3. faze (16-65 let) ter niso opazili vpliva starosti (glejte poglavje 4.2).

#### *Okvara ledvic*



Ena študija je primerjala farmakokinetiko enega 300-mg odmerka maraviroka pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min, n = 6) in bolnikih s končno odpovedjo ledvic s farmakokinetiko pri zdravih prostovoljcih (n = 6). Geometrična sredina  $AUC_{inf}$  (KV %) za maravirok je bila: zdravi prostovoljci (normalno delovanje ledvic) 1348,4 ng·h/ml (61 %), huda okvara ledvic 4367,7 ng·h/ml (52 %), končna odpoved ledvic (odmerjanje po dializi) 2677,4 ng·h/ml (40 %) in končna odpoved ledvic (odmerjanje pred dializo) 2805,5 ng·h/ml (45 %).  $C_{max}$  (KV %) je bila pri zdravih prostovoljcih (normalno delovanje ledvic) 335,6 ng/ml (87 %), pri bolnikih s hudo okvaro ledvic 801,2 ng/ml (56 %), pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic (uporaba po dializi) 576,7 ng/ml (51 %) in s končno odpovedjo ledvic (uporaba pred dializo) 478,5 ng/ml (38 %). Dializa je pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic minimalno vplivala na izpostavljenost. Izpostavljenosti, ugotovljene pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in končno odpovedjo ledvic, so bile v razponu, zabeleženem v študijah enkratnega 300-mg odmerka maraviroka pri zdravih prostovoljcih z normalnim delovanjem ledvic. Zato bolnikom z okvaro ledvic, ki dobivajo maravirok brez močnega zaviralca CYP3A4, odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 4.2, 4.4 in 4.5).

Poleg tega je študija je primerjala farmakokinetiko več odmerkov maraviroka v kombinaciji s sakvinavirjem/ritonavirjem 1000/100 mg dvakrat na dan (močan zaviralec CYP3A4) 7 dni pri bolnikih z blago (očistek kreatinina > 50 in ≤ 80 ml/min, n = 6) in zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 30 in ≤ 50 ml/min, n = 6) ter pri zdravih prostovoljcih (n = 6). Preiskovanci so dobivali 150 mg maraviroka različno pogosto (zdravi prostovoljci na 12 ur, bolniki s blago okvaro ledvic na 24 ur in z zmerno okvaro ledvic na 48 ur). Povprečna 24-urna koncentracija ( $C_{povp}$ ) maraviroka je bila pri osebah z normalnim delovanjem ledvic 445,1 ng/ml, pri bolnikih z blago okvaro ledvic 338,3 ng/ml in z zmerno okvaro ledvic 223,7 ng/ml.  $C_{povp}$  maraviroka od 24 do 48 ur je bila pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic majhna ( $C_{povp}$ : 32,8 ng/ml). Če je presledek med odmerki pri bolnikih z okvaro ledvic daljši od 24 ur, se zato lahko v času od 24 do 48 ur pojavi nezadostna izpostavljenost.

Bolnikom z okvaro ledvic, ki dobivajo maravirok z močnimi zaviralci CYP3A4, je treba odmerek prilagoditi (glejte poglavje 4.2, 4.4 in 4.5).

#### *Okvara jeter*

Maravirok se presnovi in eliminira predvsem v jetrih. Študija je farmakokinetiko enega 300-mg odmerka maraviroka pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughu, n = 8) in zmerno (razred B po Child-Pughu, n = 8) okvaro jeter primerjala s farmakokinetiko pri zdravih preiskovancih (n = 8). Pri preiskovancih z blago okvaro jeter je bilo razmerje geometrijskih sredin za  $C_{max}$  11 % večje in za  $AUC_{last}$  25 % večje, pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter pa za  $C_{max}$  32 % večje in za  $AUC_{last}$  46 % večje kot pri preiskovancih z normalnim delovanjem jeter. Učinek zmerne okvare jeter je zaradi omejenih podatkov pri bolnikih z zmanjšano presnovno zmogljivostjo in zaradi večjega ledvičnega očistka pri takšnih osebah morda podcenjen, zato je treba rezultate tolmačiti previdno. Farmakokinetika maraviroka ni raziskana pri osebah s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### Rasa

Med belci, azijski in črnki niso opazili pomembne razlike. Farmakokinetike niso preiskovali pri drugih rasah.

#### Spol

Niso opazili pomembnih razlik v farmakokinetiki.

#### Farmakogenomika

Farmakokinetika maraviroka je odvisna od aktivnosti in ravni izraženosti CYP3A5, na kateri lahko vpliva genetska variabilnost. Ugotovljeno je, da imajo osebe s funkcionalnim CYP3A5 (alelom CYP3A5\*1) manjšo izpostavljenost maraviroku kot osebe s pomanjkljivo aktivnostjo CYP3A5 (npr. CYP3A5\*3, CYP3A5\*6 in CYP3A5\*7). Alelska pogostnost CYP3A5 je odvisna od etnične pripadnosti: večina belcev (~90 %) je slabih metabolizatorjev substratov CYP3A5 (tj. nimajo nobene

kopije funkcionalnih alelov *CYP3A5*), medtem ko je približno 40 % Afroameričanov in 70 % podsaharskih Afričanov izrazitih metabolizatorjev (tj. imajo dve kopiji funkcionalnih alelov *CYP3A5*).

V študiji faze I pri zdravih preiskovancih so imeli črnci z genotipom *CYP3A5*, ki prinaša izdatno presnovo maraviroka (2 alela *CYP3A5*\*1,  $n = 12$ ), med uporabo 300 mg maraviroka dvakrat na dan 37 % oziroma 26 % manjšo AUC kot črnci ( $n = 11$ ) in belci ( $n = 12$ ) z genotipom *CYP3A5*, ki prinaša slabo presnovo maraviroka (brez alela *CYP3A5*\*1). Razlika v izpostavljenosti maraviroku med izdatnimi in slabimi metabolizatorji s *CYP3A5* se je zmanjšala, če je bil maravirok uporabljen skupaj z močnim zaviralcem *CYP3A*: izdatni metabolizatorji s *CYP3A5* ( $n = 12$ ) so imeli 17 % manjšo AUC maraviroka v primerjavi z slabimi metabolizatorji s *CYP3A5* ( $n = 11$ ), če je bil odmerek 150 mg maraviroka enkrat na dan uporabljen v prisotnosti kombinacije darunavir/kobicistat (800/150 mg).

Vsi preiskovanci v študiji faze I so dosegli koncentracijo  $C_{avg}$ , ki je dokazano povezana s skoraj maksimalno virološko učinkovitostjo z maravirokom (75 ng/mL) v študiji 3. faze pri predhodno še nezdravljenih odraslih bolnikih (MERIT). Zato vpliv genotipa *CYP3A5* na izpostavljenost maraviroku kljub razlikam v prevalenci *CYP3A5* med rasami ne velja za klinično pomembnega in odmerka maraviroka ni treba prilagajati glede na genotip *CYP3A5*, raso ali etnično pripadnost.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Primarna farmakološka aktivnost (afiniteta za CCR5 receptor) je bila prisotna pri opicah (100 % zasedenost receptorja) in omejena pri miših, podganah, kuncih in psih. Pri miših ter ljudeh, ki zaradi genske delecije nimajo CCR5 receptorjev, niso poročali o pomembnih neželenih učinkih.

Študije *in vitro* ter *in vivo* so pokazale, da ima maravirok v supratherapevtskih odmerkih potencial za podaljšanje intervala QT brez znakov aritmije.

Študije toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri podganah so pokazale, da so jetra primarni tarčni organ za toksičnost (zvišanje transaminaz, hiperplazija žolčevodov in nekroza).

Kancerogeni potencial maraviroka so ocenili s 6-mesečno študijo pri transgenskih miših in 24-mesečno študijo pri podganah. Pri miših maravirok ni statistično pomembno povečal incidence nobene vrste tumorja pri sistemskih izpostavljenostih v območju od 7- do 39-kratne izpostavljenosti pri človeku (na podlagi merjenja nevezane AUC 0–24h) ob odmerku 300 mg dvakrat na dan. Pri podganah je uporaba maraviroka povzročila ščitnične adenome, povezane z adaptivnimi spremembami jeter, in sicer pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila 21-krat tolikšna kot pričakovana izpostavljenost pri človeku. Ti podatki niso posebej relevantni za človeka. Dodatno so v študiji pri podganah poročali o holangiokarcinomih (2/60 samcev pri 900 mg/kg) ter holangiadenomih (1/60 samic pri 500 mg/kg,) in sicer pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila vsaj 15-krat tolikšna kot pričakovana prosta izpostavljenost pri človeku.

Maravirok se ni izkazal za mutagenega ali genotoksičnega v skupini preizkusov *in vitro* in *in vivo*, vključno s preizkusom reverzних mutacij pri bakterijah, kromosomskih aberacij v človeških limfocitih in mikrojedeh v mišjem kostnem mozgu.

Maravirok ni neugodno vplival na parjenje in plodnost podganjih samcev in samic ter pri samcih v odmerkih do 1000 mg/kg ni prizadel semena. Izpostavljenost pri tej odmerni ravni ustreza 39-kratni ocenjeni prosti klinični AUC pri odmerku 300 mg dvakrat na dan.

Študije razvoja zarodkov in plodov so bile opravljene pri podganah in kuncih v odmerkih do 39- oz. 34-kratnega ocenjenega prostega kliničnega AUC pri odmerku 300 mg dvakrat na dan. Pri kuncih je imelo 7 zarodkov zunanje anomalije pri odmerkih, ki so bili toksični za samico mater, in 1 zarodek pri srednjem odmerku 75 mg/kg.

Študije pred- in ponatalnega razvoja so bile opravljene pri podganah v odmerkih do 27-kratne ocenjene proste klinične AUC pri odmerku 300 mg dvakrat na dan. Opazili so rahlo povečanje

motorične aktivnosti pri podganjih samcih, ki so dobivali velike odmerke, tako pri odstavljanju kot pri odraslih; učinkov pri samicah ni bilo. Uporaba maraviroka pri samicah materah ni vplivala na druge razvojne parametre tega potomstva, vključno s plodnostjo in spodobnostjo razmnoževanja.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

mikrokristalna celuloza  
brezvodni kalcijev hidrogenfosfat  
natrijev karboksimetilškrob  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga

polivinilalkohol  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 3350  
smukec  
sojin lecitin  
indigotin (E132)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

5 let

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

#### CELSENTRI 25 mg filmsko obložene tablete

Plastenke iz polietilena velike gostote (HDPE) s polipropilensko, za otroke varno zaporko, zaprte z aluminjsko folijo/polietilenom s toplotno indukcijo; plastenke vsebujejo 120 filmsko obloženih tablet.

#### CELSENTRI 75 mg filmsko obložene tablete

Plastenke iz polietilena velike gostote (HDPE) s polipropilensko, za otroke varno zaporko, zaprte z aluminjsko folijo/polietilenom s toplotno indukcijo; plastenke vsebujejo 120 filmsko obloženih tablet.

#### CELSENTRI 150 mg filmsko obložene tablete

Plastenke iz polietilena velike gostote (HDPE) s polipropilensko, za otroke varno zaporko, zaprte z aluminjsko folijo/polietilenom s toplotno indukcijo; plastenke vsebujejo 180 filmsko obloženih tablet.

Pretisni omoti, varni za otroke, iz polivinilklorida (PVC) s prekrivno folijo iz aluminija/polietilen tereftalata (PET) v škatlah, ki vsebujejo 30, 60, 90 filmsko obloženih tablet in dvojno pakiranje s 180 (2 pakirani po 90) filmsko obloženimi tabletami.

## CELSENTRI 300 mg filmsko obložene tablete

Plastenke iz polietilena velike gostote (HDPE) s polipropilensko, za otroke varno zaporko, zaprte z aluminijско folijo/polietilenom s toplotno indukcijo; plastenke vsebujejo 180 filmsko obloženih tablet.

Pretisni omoti, varni za otroke, iz polivinilklorida (PVC) s prekrivno folijo iz aluminija/polietilen tereftalata (PET) v škatlah, ki vsebujejo 30, 60, 90 filmsko obloženih tablet in dvojno pakiranje s 180 (2 pakiranj po 90) filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

CELSENTRI 25 mg filmsko obložene tablete  
EU/1/07/418/011

CELSENTRI 75 mg filmsko obložene tablete  
EU/1/07/418/012

CELSENTRI 150 mg filmsko obložene tablete  
EU/1/07/418/001 (180 tablet)  
EU/1/07/418/002 (30 tablet)  
EU/1/07/418/003 (60 tablet)  
EU/1/07/418/004 (90 tablet)  
EU/1/07/418/005 (2 x 90 tablet - dvojno pakiranje)

CELSENTRI 300 mg filmsko obložene tablete  
EU/1/07/418/006 (180 tablet)  
EU/1/07/418/007 (30 tablet)  
EU/1/07/418/008 (60 tablet)  
EU/1/07/418/009 (90 tablet)  
EU/1/07/418/010 (2 x 90 tablet - dvojno pakiranje)

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 18. september 2007  
Datum zadnjega podaljšanja: 20. julij 2012

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>

## 1. IME ZDRAVILA

CELSENTRI 20 mg/ml peroralna raztopina

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter peroralne raztopine vsebuje 20 mg maraviroka.

Pomožne snovi z znanim učinkom: En mililiter peroralne raztopine vsebuje 1 mg natrijevega benzoata (E 211).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

Bistra, brezbarvna peroralna raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo CELSENTRI je v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za uporabo pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 2 leti ali več in s telesno maso vsaj 10 kg, okuženih le z ugotovljivim CCR5-tropnim HIV-1, ki so že bili zdravljeni (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem okužbe s HIV.

#### Odmerjanje

Pred uporabo zdravila CELSENTRI je treba potrditi, da je prisoten le CCR5-tropni HIV-1 (tj. da ni ugotovljen CXCR4- ali dualno/mešano-tropni virus); za potrditev je treba uporabiti ustrezno validirano in občutljivo metodo odkrivanja ter svež vzorec krvi. V kliničnih študijah zdravila CELSENTRI so uporabljali Monogramov preskus Trofile (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Tropizma virusa ni mogoče varno predvideti na podlagi anamneze o zdravljenju ali na podlagi ocene shranjenih vzorcev.

Za zdaj ni podatkov o ponovni uporabi zdravila CELSENTRI pri bolnikih, pri katerih je trenutno ugotovljiv samo CCR5-tropni HIV-1, imajo pa anamnezo o neuspehu zdravljenja z zdravilom CELSENTRI (ali drugimi antagonisti CCR5) s CXCR4- ali dualno/mešano-tropnim virusom. Za virološko suprimirane bolnike ni podatkov o prehodu z zdravil iz druge protiretrovirusne skupine na zdravilo CELSENTRI. V poštev pridejo druge možnosti zdravljenja.

#### *Odrasli*

Priporočeni odmerek zdravila CELSENTRI je 150 mg (z močnim zaviralcem CYP3A, z ali brez močnega induktorja CYP3A), 300 mg (brez močnih zaviralcev ali induktorjev CYP3A) ali 600 mg dvakrat na dan (z močnim induktorjem CYP3A, brez močnega zaviralca CYP3A), odvisno od interakcij s sočasnimi protiretrovirusnimi zdravljenjem ali z drugimi zdravili (glejte poglavje 4.5).

*Otroci, starejši od 2 let in s telesno maso vsaj 10 kg*

Priporočeni odmerek zdravila CELSENTRI mora temeljiti na telesni masi (kg) in ne sme preseči priporočenega odmerka za odrasle. Zdravilo CELSENTRI 20 mg/ml peroralna raztopina je treba predpisati, če otrok ne more zanesljivo pogoltniti tablet zdravila CELSENTRI.

Priporočeni odmerek zdravila CELSENTRI se razlikuje glede na medsebojna delovanja s sočasnim protiretrovirusnim zdravljenjem in drugimi zdravili. Za ustrezno odmerjanje za odrasle bolnike glejte poglavje 4.5.

Številna zdravila zaradi medsebojnega delovanja močno vplivajo na izpostavljenost maraviroku. Pred določitvijo odmerka zdravila CELSENTRI glede na telesno maso skrbno preglejte preglednico 2 v poglavju 4.5, da boste natančno določili ustrezen odmerek za odrasle. Ustrezen pediatrični odmerek lahko potem razberete iz preglednice 1, spodaj. Če ste še vedno negotovi, se posvetujte s farmacevtom.

**Preglednica 1: Priporočena shema odmerjanja pri otrocih, starih 2 leti ali več in s telesno maso vsaj 10 kg**

Odmerjanje za odrasle*	Sočasna zdravila	Odmerek zdravila CELSENTRI pri otrocih glede na telesno maso			
		od 10 do manj kot 20 kg	od 20 do manj kot 30 kg	od 30 do manj kot 40 kg	vsaj 40 kg
150 mg dvakrat na dan	zdravilo CELSENTRI z zdravili, ki so močni zaviralci CYP3A (z induktorjem CYP3A ali brez njega)	50 mg dvakrat na dan	75 mg dvakrat na dan	100 mg dvakrat na dan	150 mg dvakrat na dan
300 mg dvakrat na dan	zdravilo CELSENTRI z zdravili, ki niso močni zaviralci ali močni induktorji CYP3A	Podatkov v podporo tem odmerkom ni.		300 mg dvakrat na dan	300 mg dvakrat na dan
600 mg dvakrat na dan	zdravilo CELSENTRI z zdravili, ki so induktorji CYP3A (brez močnega zaviralca CYP3A)	Podatkov v podporo tem odmerkom ni in zdravilo CELSENTRI ni priporočeno za otroke, ki sočasno jemljejo zdravila z medsebojnim delovanjem, zaradi katerih bi bil pri odraslih potreben odmerek 600 mg dvakrat na dan.			

\*Na podlagi medsebojnih delovanj zdravil (glejte poglavje 4.5).

Posebne populacije

*Starejši*

Izkušnje pri bolnikih, starejših od 65 let, so omejene (glejte poglavje 5.2), zato je treba pri tej populaciji zdravilo CELSENTRI uporabljati previdno.

*Okvara ledvic*

Pri odraslih bolnikih z očistkom kreatinina < 80 ml/min, ki hkrati jemljejo močne zaviralce CYP3A4, je potrebno interval odmerjanja maraviroka prilagoditi na 150 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Primeri zdravilnih učinkovin z močnim zaviralnim učinkom na CYP3A4:

- z ritonavirjem okrepljeni zaviralci proteaz (razen kombinacije tipranavir/ritonavir),
- kobicistat,
- itrakonazol, vorikonazol, klaritromicin in telitromicin,
- telaprevir in boceprevir.

Pri odraslih bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min), ki jemljejo močne zaviralce CYP3A4, je treba zdravilo CELSENTRI uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Podatkov, ki bi omogočili priporočilo specifičnega odmerka pri pediatričnih bolnikih z okvaro ledvic, ni. Zato je treba zdravilo CELSENTRI pri tej populaciji uporabljati previdno.

#### *Okvara jeter*

Podatkov pri odraslih bolnikih z okvaro jeter je malo in podatkov, ki bi omogočili priporočilo specifičnega odmerka za pediatrične bolnike, ni. Zato je treba zdravilo CELSENTRI pri bolnikih z okvaro jeter uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### *Pediatrična populacija (otroci, mlajši od 2 let ali s telesno maso manj kot 10 kg)*

Varnost in učinkovitost zdravila CELSENTRI pri otrocih, mlajših od 2 let oziroma s telesno maso manj kot 10 kg, še nista bili dokazani (glejte poglavje 5.2). Podatkov ni na voljo.

#### Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo CELSENTRI je mogoče jemati s hrano ali brez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Splošno

Čeprav se je izkazalo, da učinkovita virusna supresija s protiretrovirusno terapijo bistveno zmanjša tveganje spolnega prenosa, preostalega tveganja ni mogoče izključiti. V skladu z nacionalnimi smernicami je treba sprejeti previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa.

#### Bolezni jeter

Varnost in učinkovitost maraviroka nista specifično raziskani pri bolnikih s pomembno osnovno boleznijo jeter.

V povezavi z maravirokom so bili opisani primeri hepatotoksičnosti in jetrne odpovedi z alergijskimi značilnostmi. Poleg tega so v študijah predhodno zdravljenih, s HIV okuženih bolnikov, ob maraviroku zabeležili več neželenih učinkov na jetra, niso pa se v celoti povečali nenormalni izvidi testov jetrne funkcije 3. oz. 4. stopnje po ACTG (glejte poglavje 4.8). Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov, zabeležene pri še nezdravljenih bolnikih, so bile občasne in po terapevtskih skupinah uravnotežene (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih z obstoječo disfunkcijo jeter, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, se lahko med kombinirano protiretrovirusno terapijo pogosteje pojavijo nepravilnosti delovanja jeter, zato morate takšne bolnike nadzorovati skladno z običajno prakso.

Prekinitev uporabe maraviroka pride močno v poštev pri bolnikih z znaki ali simptomi akutnega hepatitisa, zlasti če obstaja sum na preobčutljivost za zdravilo ali so jetrne transaminaze zvišane v kombinaciji z izpuščajem ali drugimi sistemskimi simptomi možne preobčutljivosti (npr. srbeč izpuščaj, eozinofilija ali zvišanje IgE).



O bolnikih sočasno okuženih z virusom hepatitisa B in/ali hepatitisa C je malo podatkov (glejte poglavje 5.1). Pri zdravljenju teh bolnikov je potrebna previdnost. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja hepatitisa B in/ali C glejte tudi ustrezne informacije o teh zdravilih.

Izkušnje pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter so omejene, zato je treba maravirok v tej populaciji uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### Hude kožne in preobčutljivostne reakcije

Pri bolnikih, ki so jemali maravirok, so bile opisane preobčutljivostne reakcije, vključno s hudimi in potencialno smrtno nevarnimi; večinoma so se pojavile sočasno z drugimi zdravili, ki so prav tako povezana s takšnimi reakcijami. Med temi reakcijami so bile izpuščaji, zvišana telesna temperatura ter včasih moteno delovanje organov in odpoved jeter. Če se pojavijo znaki ali simptomi hudih kožnih ali preobčutljivostnih reakcij, nemudoma nehajte uporabljati maravirok in druga sumljiva zdravila. Kontrolirati je treba klinično stanje in pomembne laboratorijske izvide krvi ter uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

#### Srčno-žilna varnost

O uporabi maraviroka pri bolnikih s hudimi srčno-žilnimi boleznimi so na voljo le omejeni podatki, zato je pri zdravljenju teh bolnikov z maravirokom potrebna posebna previdnost. V ključnih študijah že zdravljenih bolnikov so bili dogodki koronarne bolezni srca pogostejši pri bolnikih, ki so prejeli maravirok, kot pri tistih, ki so prejeli placebo (11 med 609 bolnikov let v primerjavi z 0 med 111 bolnikov let spremljanja). Med še nezdravljenimi bolniki je bil delež takšnih dogodkov z maravirokom podobno majhen kot s primerjalnim zdravilom (efavirenz).

#### Posturalna hipotenzija

Ko so maravirok uporabili v študijah pri zdravih prostovoljcih v odmerkih, večjih od priporočenih, so zabeležili primere simptomatske posturalne hipotenzije pogosteje kot pri placebo. Previdnost je potrebna v primeru uporabe maraviroka pri bolnikih, sočasno zdravljenih s kakšnim zdravilom, ki znižuje krvni tlak. Maravirok je treba previdno uporabljati tudi pri bolnikih s hudo insuficenco ledvic in tistih z dejavniki tveganja za posturalno hipotenzijo ali z njeno anamnezo. Bolniki s sočasnimi kardiovaskularnimi boleznimi imajo lahko večje tveganje za kardiovaskularne neželene učinke, ki jih izzove posturalna hipotenzija.

#### Okvara ledvic

Bolniki s hudo insuficenco ledvic, ki dobivajo močne zaviralce CYP3A ali okrepljene zaviralce proteaz in maravirok, imajo lahko večje tveganje posturalne hipotenzije. To tveganje je posledica možnega povečanja največje koncentracije maraviroka, če je maravirok pri teh bolnikih uporabljen hkrati z močnimi zaviralci CYP3A ali okrepljenimi zaviralci proteaz.

#### Sindrom imunske obnove

Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki imajo v času uvedbe kombinirane protiretrovirusne terapije (KPRT) hudo imunsko pomanjkljivost, se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatske ali rezidualne oportunistične patogene ter povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Ponavadi so takšne reakcije opažali v prvih nekaj tednih ali mesecih po začetku KPRT. Pomembni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali fokalne okužbe z mikobakterijami in pljučnica s *Pneumocystis jiroveci* (včasih imenovana *Pneumocystis carinii*). Vsak simptom vnetja, ki se pojavi, je treba oceniti in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno. Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja.

## Tropizem

Maravirok naj bi uporabljali le, če je z ustrežno validirano in občutljivo metodo (glejte poglavja 4.1, 4.2 in 5.1) ugotovljen CCR5-tropni HIV-1 (tj. ni odkrit CXCR4- ali dualno/mešano-tropni virus). V kliničnih študijah maraviroka so uporabljali Monogramov preskus Trofile. Tropizma virusa ni mogoče predvideti na podlagi anamneze o terapiji ali na podlagi shranjenih vzorcev.

Pri bolnikih z okužbo s HIV-1 sčasoma pride do sprememb v tropizmu virusa. Zdravljenje je torej treba začeti v kratkem času po testu tropizma.

Ugotovljeno je, da je odpornost predhodno neodkritih CXCR4-tropnih virusov iz manjšinske virusne populacije proti drugim skupinam protiretrovirusnih zdravil podobna kot odpornost CCR5-tropnih virusov.

Na osnovi izsledkov klinične študije pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni, maraviroka pri tej populaciji ni priporočeno uporabljati (glejte poglavje 5.1).

## Prilagoditev odmerka

Zdravnik mora poskrbeti za ustrežno prilagoditev odmerka maraviroka, kadar je le-ta uporabljen sočasno z močnimi zaviralci in/ali induktorji CYP3A4; takšna sočasna uporaba namreč lahko vpliva na koncentracijo maraviroka in njegove terapevtske učinke (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Prosimo, glejte tudi ustrezne povzetke glavnih značilnosti zdravila za druga protiretrovirusna zdravila, uporabljena v kombinaciji.

## Osteonekroza

Čeprav se smatra, da je etiologija multifaktorska (vključuje uporabo kortikosteroidov, uživanje alkohola, hudo imunosupresijo in višji indeks telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali predvsem pri bolnikih z napredujočo okužbo s HIV in/ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombinirani protiretrovirusni terapiji (KPRT). Bolnikom je treba povedati, da naj se posvetujejo s svojim zdravnikom, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave pri gibanju.

## Potencialni vpliv na imunost

Antagonisti CCR5 lahko potencialno oslabijo imunski odziv na določene okužbe. To je treba upoštevati pri zdravljenju okužb, kot so aktivna tuberkuloza in invazivne glivične okužbe. V ključnih študijah je bila incidenca okužb, značilnih za aids, podobna med kraki z maravirokom ter s placebom.

## Pomožne snovi

Zdravilo CELSENTRI vsebuje 1 mg natrijevega benzoata (E 211) na mililiter.

Zdravilo CELSENTRI vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na mililiter, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Maravirok se presnavlja s citokromoma P450 CYP3A4 in in CYP3A5. Sočasna uporaba maraviroka z zdravili, ki inducirajo CYP3A4, lahko zmanjša koncentracijo maraviroka in njegove terapevtske učinke. Sočasna uporaba maraviroka z zdravili, ki zavirajo CYP3A4, lahko poveča koncentracijo maraviroka v plazmi. V primeru sočasne uporabe maraviroka z močnimi zaviralci in/ali induktorji CYP3A4 je priporočljivo prilagoditi odmerek maraviroka. Dodatne podrobnosti o sočasni uporabi zdravil so navedene spodaj (glejte preglednico 2).

Maravirok je substrat prenašalcev P-glikoproteina in OAT1B1, vendar učinek teh prenašalcev na izpostavljenost maraviroku ni znan.

Na podlagi podatkov *in vitro* in kliničnih podatkov ima maravirok majhen potencial za vpliv na farmakokinetiko sočasno uporabljenih zdravil. Študije *In vitro* so pokazale, da maravirok v klinično pomembnih koncentracijah ne zavira OATP1B1, MRP2 ali nobenega od pomembnih encimov P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ali CYP3A4). Maravirok ni klinično pomembno vplival na farmakokinetiko midazolama, peroralnih kontraceptivov etinilestradiola in levonorgestrela, ali na razmerje med 6 $\beta$ -hidroksikortizolom in kortizolom v urinu, kar kaže na odsotnost zaviranja ali indukcije CYP3A4 *in vivo*. Pri višji izpostavljenosti maraviroku ni mogoče izključiti potencialnega zaviranja CYP2D6.

Na račun ledvičnega očistka gre približno 23 % celotnega očistka maraviroka, kadar je le-ta uporabljen brez zaviralcev CYP3A4. Študije *in vitro* so pokazale, da maravirok v klinično pomembnih koncentracijah ne zavira nobenega od pomembnih prenašalcev ledvičnega privzema (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 in OCTN2). Dodatno, sočasna uporaba maraviroka s tenofovirjem (substrat za ledvično izločanje) in kotrimoksazolom (vsebuje trimetoprim, zaviralec ledvičnega transporta kationov) ni vplivala na farmakokinetiko maraviroka. Poleg tega sočasna uporaba maraviroka z lamivudinom/zidovudinom ni pokazala, da bi maravirok vplival na farmakokinetiko lamivudina (ki se izloči predvsem skozi ledvice) ali zidovudina (presnova, ki ne poteka s P450, in izločanje skozi ledvice). Maravirok *in vitro* zavira P-glikoprotein (IC<sub>50</sub> je 183  $\mu$ M). Vendar pa maravirok *in vivo* ne vpliva pomembno na farmakokinetiko digoksina. Ni mogoče izključiti, da maravirok poveča izpostavljenost substratu P-glikoproteina dabigatran-eteksilatu.

**Preglednica 2: Medsebojno delovanje in priporočeni odmerki za odrasle<sup>a</sup> skupaj z drugimi zdravili**

Zdravila po terapevtskih področjih (v študiji uporabljeni odmerki zdravila CELSENTRI)	Učinki na koncentracijo zdravilne učinkovine Če ni navedeno drugače, gre za spremembo geometrijskih sredin	Priporočila glede sočasne uporabe pri odraslih
<b>PROTIMIKROBNE UČINKOVINE</b>		
<b>Protiretrovirusna zdravila</b>		
<b>Farmakokinetični spodbujevalci</b>		
Kobicistat	Interakcij niso raziskali.  Kobicistat je močan zaviralec CYP3A.	Če je zdravilo CELSENTRI uporabljeno sočasno s kobicistatom, je treba njegov odmerek zmanjšati na 150 mg dvakrat na dan.
<b>Zaviralci nukleozidne in nukleotidne reverzne transkriptaze (NRTI)</b>		
Lamivudin 150 mg dvakrat na dan (maravirok 300 mg dvakrat na dan)	Lamivudin AUC <sub>12</sub> : $\leftrightarrow$ 1,13 Lamivudin C <sub>max</sub> : $\leftrightarrow$ 1,16 Koncentracija maraviroka ni bila merjena, učinki niso pričakovani.	Pomembno medsebojno delovanje ni ugotovljeno/pričakovano. Zdravilo CELSENTRI 300 mg dvakrat na dan in nukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze je mogoče uporabljati sočasno brez prilagoditve odmerka.
Tenofovir 300 mg enkrat na dan (maravirok 300 mg dvakrat na dan)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : $\leftrightarrow$ 1,03 Maravirok C <sub>max</sub> : $\leftrightarrow$ 1,03 Koncentracija tenofovira ni bila merjena, učinki niso pričakovani.	
Zidovudin 300 mg dvakrat na dan (maravirok 300 mg dvakrat na dan)	Zidovudin AUC <sub>12</sub> : $\leftrightarrow$ 0,98 Zidovudin C <sub>max</sub> : $\leftrightarrow$ 0,92 Koncentracija maraviroka ni bila merjena, učinki niso pričakovani.	
<b>Zaviralci integraze</b>		

Elvitegravir/ritonavir 150/100 mg enkrat na dan (maravirok 150 mg dvakrat na dan)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,86 (2,33-3,51) Maravirok C <sub>max</sub> : ↑ 2,15 (1,71-2,69) Maravirok C <sub>12</sub> : ↑ 4,23 (3,47-5,16)  Elvitegravir AUC <sub>24</sub> : ↔ 1,07 (0,96-1,18) Elvitegravir C <sub>max</sub> : ↔ 1,01 (0,89-1,15) Elvitegravir C <sub>24</sub> : ↔ 1,09 (0,95-1,26)	Kot posamezna zdravilna učinkovina je elvitegravir indiciran samo v kombinaciji z zaviralci proteaz, okrepljenimi z ritonavirjem.  Ni pričakovati, da bi elvitegravir kot tak klinično pomembno vplival na izpostavljenost maraviroku. Opaženi učinek pripisujejo ritonavirju.  Odmerek zdravila CELSENTRI je treba prilagoditi skladno s priporočili za sočasno zdravljenje s kombinacijo zaviralec proteaz (PI)/ritonavir (glejte <i>zaviralci proteaz (PI)</i> ).
Raltegravir 400 mg dvakrat na dan (maravirok 300 mg dvakrat na dan)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,86 Maravirok C <sub>max</sub> : ↓ 0,79  Raltegravir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,63 Raltegravir C <sub>max</sub> : ↓ 0,67 Raltegravir C <sub>12</sub> : ↓ 0,72	Ni klinično pomembnih medsebojnih učinkov. Zdravilo CELSENTRI 300 mg dvakrat na dan je mogoče uporabljati sočasno z raltegravirjem brez prilagoditve odmerka.
<b><i>Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI)</i></b>		
Efavirenz 600 mg enkrat na dan (maravirok 100 mg dvakrat na dan)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,55 Maravirok C <sub>max</sub> : ↓ 0,49 Koncentracija efavirensa ni bila merjena, učinki niso pričakovani.	Če je zdravilo CELSENTRI uporabljeno sočasno z efavirenzom, brez drugega močnega zaviralca CYP3A4, je treba njegov odmerek povečati na 600 mg dvakrat na dan. Za kombinacijo z efavirenzom in zaviralci proteaz glejte priporočilo navedeno ločeno spodaj.
Etravirin 200 mg dvakrat na dan (maravirok 300 mg dvakrat na dan)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,47 Maravirok C <sub>max</sub> : ↓ 0,40  Etravirin AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,06 Etravirin C <sub>max</sub> : ↔ 1,05 Etravirin C <sub>12</sub> : ↔ 1,08	Etravirin je odobren samo za uporabo z okrepljenimi zaviralci proteaz. Za kombinacije z etravirinom in zaviralci proteaz glejte spodaj.
Nevirapin 200 mg dvakrat na dan (maravirok 300 mg enkratni odmerek)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : ↔ v primerjavi s kontrolnimi osebami iz preteklosti Maravirok C <sub>max</sub> : ↑ v primerjavi s kontrolnimi osebami iz preteklosti Koncentracija nevirapina ni bila merjena, učinki niso pričakovani.	Primerjava izpostavljenosti pri kontrolnih osebah iz preteklosti kaže, da je mogoče zdravilo CELSENTRI 300 mg dvakrat na dan uporabljati sočasno z nevirapinom brez prilagoditve odmerka.
<b><i>Zaviralci proteaz (PI)</i></b>		
Atazanavir 400 mg enkrat na dan (maravirok 300 mg dvakrat na dan)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : ↑ 3,57 Maravirok C <sub>max</sub> : ↑ 2,09 Koncentracija atazanavirja ni bila merjena, učinki niso pričakovani.	Če je zdravilo CELSENTRI uporabljeno sočasno z zaviralcem proteaz, je treba njegov odmerek zmanjšati na 150 mg dvakrat na

Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg enkrat na dan (maravirok 300 mg dvakrat na dan)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : ↑ 4,88 Maravirok C <sub>max</sub> : ↑ 2,67 Koncentraciji atazanavirja/ritonavirja nista bili merjeni, učinki niso pričakovani.	dan; izjema je uporaba v kombinaciji s tipranavirjem/ritonavirjem: v tem primeru mora biti odmerek zdravila CELSENTRI 300 mg dvakrat na dan.
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg dvakrat na dan (maravirok 300 mg dvakrat na dan)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : ↑ 3,95 Maravirok C <sub>max</sub> : ↑ 1,97 Koncentraciji lopinavirja/ritonavirja nista bili merjeni, učinki niso pričakovani.	
Sakvinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg dvakrat na dan (maravirok 100 mg dvakrat na dan)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : ↑ 9,77 Maravirok C <sub>max</sub> : ↑ 4,78 Koncentraciji sakvinavirja/ritonavirja nista bili merjeni, učinki niso pričakovani.	
Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg dvakrat na dan (maravirok 150 mg dvakrat na dan)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : ↑ 4,05 Maravirok C <sub>max</sub> : ↑ 2,29 Koncentracija darunavirja/ritonavirja se je ujemala s podatki iz preteklosti.	
Nelfinavir	Podatki o sočasni uporabi z nelfinavirjem so omejeni. Nelfinavir je močan zaviralec CYP3A4 in pričakovati je mogoče zvišanje koncentracije maraviroka.	
Indinavir	Podatki o sočasni uporabi z indinavirjem so omejeni. Indinavir je močan zaviralec CYP3A4. Analiza populacijske farmakokinetike v študijah 3. faze kaže, da zmanjšanje odmerka maraviroka med sočasno uporabo z indinavirjem omogoči ustrezno izpostavljenost maraviroku.	
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg dvakrat na dan (maravirok 150 mg dvakrat na dan)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,02 Maravirok C <sub>max</sub> : ↔ 0,86 Koncentracija tipranavirja/ritonavirja je bila skladna s podatki iz preteklosti.	
Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg dvakrat na dan (maravirok 300 mg dvakrat na dan)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,49 Maravirok C <sub>max</sub> : ↑ 1,52 Maravirok C <sub>12</sub> : ↑ 4,74  Amprenavir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,65 Amprenavir C <sub>max</sub> : ↓ 0,66 Amprenavir C <sub>12</sub> : ↓ 0,64  Ritonavir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,66 Ritonavir C <sub>max</sub> : ↓ 0,61 Ritonavir C <sub>12</sub> : ↔ 0,86	Sočasna uporaba ni priporočljiva. Opaženo bistveno zmanjšanje C <sub>min</sub> amprenavirja lahko pri bolnikih povzroči virološki neodziv.

<b>Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI) + zaviralci proteaz (PI)</b>		
Efavirenz 600 mg enkrat na dan + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg dvakrat na dan (maravirok 300 mg dvakrat na dan)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,53 Maravirok C <sub>max</sub> : ↑ 1,25 Koncentracije efavirenta in lopinavirja/ritonavirja niso bile merjene, učinki niso pričakovani.	Če je zdravilo CELSENTRI uporabljeno sočasno z efavirentom in zaviralcem proteaz, je treba njegov odmerek zmanjšati na 150 mg dvakrat na dan (izjema je sočasna uporaba s tipranavirjem/ritonavirjem, kjer mora biti odmerek 600 mg dvakrat na dan).
Efavirenz 600 mg enkrat na dan + sakvinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg dvakrat na dan (maravirok 100 mg dvakrat na dan)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : ↑ 5,00 Maravirok C <sub>max</sub> : ↑ 2,26 Koncentracije efavirenta in sakvinavirja/ritonavirja niso bile merjene, učinki niso pričakovani.	Sočasna uporaba zdravila CELSENTRI in fosamprenavirja/ritonavirja ni priporočljiva.
Efavirenz in atazanavir/ritonavir ali darunavir/ritonavir	Ni raziskano. Glede na obseg zavrtja z atazanavirjem/ritonavirjem ali darunavirjem/ritonavirjem brez efavirenta je mogoče pričakovati večjo izpostavljenost.	
Etravirin in darunavir/ritonavir (maravirok 150 mg dvakrat na dan)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : ↑ 3,10 Maravirok C <sub>max</sub> : ↑ 1,77  Etravirin AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,00 Etravirin C <sub>max</sub> : ↔ 1,08 Etravirin C <sub>12</sub> : ↓ 0,81  Darunavir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,86 Darunavir C <sub>max</sub> : ↔ 0,96 Darunavir C <sub>12</sub> : ↓ 0,77  Ritonavir AUC <sub>12</sub> : ↔ 0,93 Ritonavir C <sub>max</sub> : ↔ 1,02 Ritonavir C <sub>12</sub> : ↓ 0,74	Če je zdravilo CELSENTRI uporabljeno sočasno z etravirinom in zaviralcem proteaz, je treba njegov odmerek zmanjšati na 150 mg dvakrat na dan .  Sočasna uporaba zdravila CELSENTRI in fosamprenavirja/ritonavirja ni priporočljiva.
Etravirin in lopinavir/ritonavir, sakvinavir/ritonavir ali atazanavir/ritonavir	Ni raziskano. Glede na obseg zavrtja z lopinavirjem/ritonavirjem, sakvinavirjem/ritonavirjem ali atazanavirjem/ritonavirjem brez etravirina je mogoče pričakovati večjo izpostavljenost.	
<b>ANTIBIOTIKI</b>		
Sulfametoksazol/trimetoprim 800 mg/160 mg dvakrat na dan (maravirok 300 mg dvakrat na dan)	Maravirok AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,11 Maravirok C <sub>max</sub> : ↔ 1,19 Koncentraciji sulfametoksazola/trimetoprime nista bili merjeni, učinki niso pričakovani.	Zdravilo CELSENTRI 300 mg dvakrat na dan je mogoče uporabljati sočasno s sulfametoksazolom/trimetoprimom brez prilagoditve odmerka.
Rifampicin 600 mg enkrat na dan (maravirok 100 mg dvakrat na dan)	Maravirok AUC: ↓ 0,37 Maravirok C <sub>max</sub> : ↓ 0,34 Koncentracija rifampicina ni bila merjena, učinki niso pričakovani.	Če je zdravilo CELSENTRI uporabljeno sočasno z rifampicinom, brez močnega zaviralca CYP3A4, je treba njegov odmerek povečati na 600 mg dvakrat na dan. Ta prilagoditev odmerka ni raziskana pri bolnikih s HIV. Glejte tudi poglavje 4.4.
Rifampicin + efavirenz	Kombinacija obeh induktorjev ni raziskana. Obstaja lahko tveganje za	Sočasna uporaba zdravila CELSENTRI ter rifampicina in

	suboptimalno koncentracijo z izgubo virološkega odziva in pojavom odpornosti.	efavirenza ni priporočljiva.
Rifabutin + zaviralci proteaz	Ni raziskano. Rifabutin velja za šibkejši induktor kot rifampicin. Med kombinirano uporabo rifabutina z zaviralci proteaz, ki so močni zaviralci CYP3A4, je mogoče pričakovati neto zaviralen učinek na maravirok.	Če je zdravilo CELSENTRI uporabljeno sočasno z rifabutinom in zaviralcem proteaz, je treba njegov odmerek zmanjšati na 150 mg dvakrat na dan; izjema je sočasna uporaba s tipranavirjem/ritonavirjem: v tem primeru mora biti odmerek 300 mg dvakrat na dan. Glejte tudi poglavje 4.4.  Sočasna uporaba zdravila CELSENTRI in fosamprenavirja/ritonavirja ni priporočljiva.
Klaritromicin, telitromicin	Ni raziskano; ker pa sta oba močna zaviralca CYP3A4, je mogoče pričakovati zvišanje koncentracije maraviroka.	Med sočasno uporabo zdravila CELSENTRI s klaritromicinom oz. telitromicinom je treba njegov odmerek zmanjšati na 150 mg dvakrat na dan.
<b>ANTIEPILEPTIKI</b>		
Karbamezepin, fenobarbital, fenitoin	Ni raziskano, vendar so močni induktorji CYP3A4, zato je mogoče pričakovati znižanje koncentracije maraviroka.	Če je zdravilo CELSENTRI uporabljeno sočasno s karbamazepinom, fenobarbitalom ali fenitoinom, brez močnega zaviralca CYP3A4, je treba odmerek zdravila CELSENTRI povečati na 600 mg dvakrat na dan.
<b>ANTIMIKOTIKI</b>		
Ketokonazol 400 mg enkrat na dan (maravirok 100 mg dvakrat na dan)	Maravirok AUC <sub>tau</sub> : ↑ 5,00 Maravirok C <sub>max</sub> : ↑ 3,38 Koncentracija ketokonazola ni bila merjena, učinki niso pričakovani.	Med sočasno uporabo zdravila CELSENTRI s ketokonazolom je treba odmerek zdravila CELSENTRI zmanjšati na 150 mg dvakrat na dan.
Itrakonazol	Ni raziskano. Itrakonazol je močan zaviralec CYP3A4 in pričakovati je mogoče povečanje izpostavljenosti maraviroku.	Med sočasno uporabo zdravila CELSENTRI z itrakonazolom je treba odmerek zdravila CELSENTRI zmanjšati na 150 mg dvakrat na dan.
Flukonazol	Flukonazol velja za zmeren zaviralec CYP3A4. Študije populacijske farmakokinetike kažejo, da odmerka maraviroka ni treba prilagajati.	Zdravilo CELSENTRI 300 mg dvakrat na dan je treba uporabljati previdno, če je uporabljen sočasno s flukonazolom.
<b>PROTIVIRUSNA ZDRAVILA</b>		
<b>Zdravila proti hepatitisu B</b>		
Pegilirani interferon	Pegilirani interferon ni raziskan; medsebojno delovanje ni pričakovano.	Zdravilo CELSENTRI 300 mg dvakrat na dan je mogoče uporabljati sočasno z pegiliranim interferonom brez prilagoditve odmerka.
<b>Zdravila proti hepatitisu C</b>		
Ribavirin	Ribavirin ni raziskan; medsebojno delovanje ni pričakovano.	Zdravilo CELSENTRI 300 mg dvakrat na dan je mogoče uporabljati sočasno z ribavirinom

		brez prilagoditve odmerka.
<b>ZLORABA ZDRAVIL</b>		
Metadon	Ni raziskano, medsebojno delovanje ni pričakovano.	Zdravilo CELSENTRI 300 mg dvakrat na dan je mogoče uporabljati sočasno z metadonom brez prilagoditve odmerka.
Buprenorfin	Ni raziskano, medsebojno delovanje ni pričakovano.	Zdravilo CELSENTRI 300 mg dvakrat na dan je mogoče uporabljati sočasno z buprenorfinom brez prilagoditve odmerka.
<b>ZDRAVILA ZA ZNIŽEVANJE RAVNI LIPIDOV</b>		
Statini	Ni raziskano, medsebojno delovanje ni pričakovano.	Zdravilo CELSENTRI 300 mg dvakrat na dan je mogoče uporabljati sočasno s statini brez prilagoditve odmerka.
<b>ANTIARITMIKI</b>		
Digoksin 0,25 mg enkratni odmerek (maravirok 300 mg dvakrat na dan)	Digoksin. $AUC_t$ : $\leftrightarrow$ 1,00 Digoksin. $C_{max}$ : $\leftrightarrow$ 1,04 Koncentracija maraviroka ni bila merjena, medsebojno delovanje ni pričakovano.	Zdravilo CELSENTRI 300 mg dvakrat na dan in digoksin je mogoče uporabljati sočasno brez prilagoditve odmerka.  Vpliv maraviroka na digoksin v odmerku 600 mg 2-krat na dan ni raziskan.
<b>PERORALNI KONTRACEPTIVI</b>		
Etinilestradiol 30 mikrogramov enkrat na dan (maravirok 100 mg dvakrat na dan)	Etinilestradiol. $AUC_t$ : $\leftrightarrow$ 1,00 Etinilestradiol. $C_{max}$ : $\leftrightarrow$ 0,99 Koncentracija maraviroka ni bila merjena, medsebojno delovanje ni pričakovano.	Zdravilo CELSENTRI 300 mg dvakrat na dan je mogoče uporabljati sočasno z etinilestradiolom brez prilagoditve odmerka.
Levonorgestrel 150 mikrogramov enkrat na dan (maravirok 100 mg dvakrat na dan)	Levonorgestrel. $AUC_{12}$ : $\leftrightarrow$ 0,98 Levonorgestrel. $C_{max}$ : $\leftrightarrow$ 1,01 Koncentracija maraviroka ni bila merjena, medsebojno delovanje ni pričakovano.	Zdravilo CELSENTRI 300 mg dvakrat na dan je mogoče uporabljati sočasno z levonorgestrelom brez prilagoditve odmerka.
<b>SEDATIVI</b>		
<b>Benzodiazepini</b>		
Midazolam 7,5 mg enkratni odmerek (maravirok 300 mg dvakrat na dan)	Midazolam. $AUC$ : $\leftrightarrow$ 1,18 Midazolam. $C_{max}$ : $\leftrightarrow$ 1,21 Koncentracija maraviroka ni bila merjena, medsebojno delovanje ni pričakovano.	Zdravilo CELSENTRI 300 mg dvakrat na dan je mogoče uporabljati sočasno z midazolamom brez prilagoditve odmerka.
<b>ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA</b>		
Šentjanževka ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Pričakovati je mogoče, da sočasna uporaba maraviroka in šentjanževke bistveno zniža koncentracijo maraviroka. To lahko povzroči suboptimalno raven maraviroka, izgubo virološkega odziva in možen pojav odpornosti proti maraviroku.	Sočasna uporaba maraviroka in šentjanževke ali pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko, ni priporočljiva.

<sup>a</sup> Glejte preglednico 1 za priporočila o odmerjanju maraviroka pri pediatričnih bolnikih v primeru sočasne uporabe s protiretrovirusnim zdravljenjem in drugimi zdravili.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost



Podatkov o uporabi maraviroka pri nosečnicah je malo. Vpliv maraviroka na nosečnost ni znan. Študije na živalih so pri večji izpostavljenosti pokazale reproduktivno toksičnost. Pri raziskanih vrstah je bila primarna farmakološka aktivnost (afiniteta za CCR5 receptor) omejena (glejte poglavje 5.3). Maravirok je med nosečnostjo dovoljeno uporabiti le v primeru, da pričakovane koristi upravičujejo možno tveganje za plod.

### Dojenje

Ni znano, ali se maravirok pri človeku izloča v materino mleko. Razpoložljivi toksikološki podatki pri živalih kažejo na obsežno izločanje maraviroka v mleko. Pri raziskanih vrstah je bila primarna farmakološka aktivnost (afiniteta za CCR5 receptor) omejena (glejte poglavje 5.3). Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti.

Priporočljivo je, da ženske okužene z virusom HIV v nobenem primeru ne dojijo, saj s tem preprečijo prenos virusa HIV.

### Plodnost

O vplivu maraviroka na plodnost pri ljudeh ni podatkov. Pri podganah ni bilo neželenih učinkov na plodnost pri samcih ali samicah (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Maravirok ima lahko manjši vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba povedati, da je bilo med zdravljenjem z maravirokom zabeleženo pojavljanje omotice. Pri razmisleku o bolnikovi sposobnosti vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev je treba upoštevati bolnikovo klinično stanje in značilnosti neželenih učinkov maraviroka.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

#### *Odrasli*

Ocena z zdravljenjem povezanih neželenih učinkov temelji na podatkih dobljenih v dveh študijah faze 2b/3 pri že zdravljenih odraslih bolnikih (MOTIVATE 1 in MOTIVATE 2) in eni študiji pri še nezdravljenih odraslih bolnikih (MERIT), okuženih s CCR5-tropnim virusom HIV-1 (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Najpogosteje opisani neželeni učinki v študijah faze 2b/3 so bili navzea, driska, utrujenost in glavobol. Ti neželeni učinki so bili pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ).

### Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnosti so opredeljene kot zelo pogosto ( $\geq 1/10$ ), pogosto ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasno ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redko ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) ali neznano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Spodaj navedeni neželeni učinki in laboratorijske nepravilnosti niso prilagojeni glede na izpostavljenost.

### Preglednica 3: Neželeni učinki, opaženi v kliničnih preskušanjih ali v obdobju trženja

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	pljučnica, kandidoza požiralnika	občasni
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	rak žolčevoda, difuzni velikocelični limfom B, Hodgkinova bolezen, metastaze v kosteh, metastaze v jetrih, metastaze v peritoneju, rak nazofarinksa, karcinom požiralnika	redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija	pogosti
	pancitopenija, granulocitopenija	redki
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	pogosti
Psihiatrične motnje	depresija, nespečnost	pogosti
Bolezni živčevja	konvulzije in konvulzivne motnje	občasni
Srčne bolezni	angina pectoris	redki
Žilne bolezni	posturalna hipotenzija (glejte poglavje 4.4)	občasni
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, flatulenca, navzea	pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišanje alanin-aminotransferaze, zvišanje aspartat-aminotransferaze	pogosti
	hiperbilirubinemija, zvišanje gama-glutamiltransferaze	občasni
	toksični hepatitis, odpoved jeter, ciroza jeter, zvišanje alkalne fosfataze v krvi	redki
	jetrna odpoved z alergijskimi značilnostmi	zelo redki
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	pogosti
	Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza	redki/neznan
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	miozitis, zvišanje kreatin-fosfokinaze v krvi	občasni
	atrofija mišic	redki
Bolezni sečil	odpoved ledvic, proteinurija	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	pogosti

#### Opis izbranih neželenih učinkov

Poročali so o pozni obliki preobčutljivostnih reakcij, ki so se praviloma pojavile v 2-6 tednih po začetku zdravljenja in so obsegale izpuščaj, zvišano telesno temperaturo, eozinofilijo in jetrne reakcije (glejte tudi poglavje 4.4). Kožne in jetrne reakcije se lahko pojavijo kot same ali v kombinaciji.

Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki imajo v času uvedbe kombinirane protiretrovirusne terapije (KPRT) hudo imunsko pomanjkljivost, se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatske ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročajo o avtoimunskih boleznih (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Poročali so o primerih osteonekroze, predvsem pri bolnikih s splošno priznanimi dejavniki tveganja, napredovalo okužbo s HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombinirani protiretrovirusni terapiji (KPRT). Pogostnost le-teh je neznan (glejte poglavje 4.4).

Poročali so o primerih sinkope povzročene zaradi posturalne hipotenzije.

#### Laboratorijske nepravilnosti

Preglednica 4 prikazuje nenormalnosti 3. in 4. stopnje (merila ACTG), ki so imele incidenco  $\geq 1\%$ , na podlagi največje spremembe vrednosti laboratorijskih preiskav, ne glede na izhodiščne vrednosti.

**Preglednica 4: Nenormalnosti 3. in 4. stopnje (merila ACTG), ki so imele incidenco  $\geq 1\%$ , na podlagi največje spremembe vrednosti laboratorijskih preiskav, ne glede na izhodiščne vrednosti; študiji MOTIVATE 1 in MOTIVATE 2 (kumulativna analiza, do 48 tednov)**

Laboratorijski parameter	Meja	Maravirok 300 mg dvakrat na dan + OOT n = 421* (%)	Placebo + OOT n = 207* (%)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			
Aspartat-aminotransferaza	> 5,0 x ZNM	4,8	2,9
Alanin-aminotransferaza	> 5,0 x ZNM	2,6	3,4
Celotni bilirubin	> 5,0 x ZNM	5,5	5,3
Bolezni prebavil			
Amilaza	> 2,0 x ZNM	5,7	5,8
Lipaza	> 2,0 x ZNM	4,9	6,3
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
Absolutno število nevtrofilcev	< 750/mm <sup>3</sup>	4,3	1,9

ZNM: zgornja normalna meja

OOT: optimizirana osnovna terapija

\* Odstotki temeljijo na celotnem številu bolnikov, ovrednotenih za vsak laboratorijski parameter.

Študije MOTIVATE so bile podaljšane po 96 tednih z opazovalno fazo do 5 let, da bi ocenili dolgoročno varnost maraviroka. Dolgoročna varnost/opazovani dogodki (LTS/SE – The Long Term safety/Selected Endpoints) so vključevali smrtne izide, dogodke značilne za AIDS, odpoved jeter, miokardni infarkt/srčno ishemijo, maligne bolezni, rabdomializo in druge hude okužbe pri uporabi maraviroka. Pri osebah, ki so prejemale maravirok v tej opazovalni fazi, je bila incidenca teh opazovanih dogodkov v skladu z incidenco, opaženo v prejšnjih obdobjih opazovanja v študijah.

Pri še nezdravljenih bolnikih je bila incidenca laboratorijskih nenormalnosti 3. in 4. stopnje po merilih ACTG v terapevtski skupini z maravirokom in v terapevtski skupini z efavirenzem podobna.

#### Pediatrična populacija

Značilnosti neželenih učinkov pri pediatričnih bolnikih temeljijo na 48-tedenskih podatkih o varnosti iz študije A4001031 v kateri so 103 s HIV-1 okužene in predhodno že zdravljene bolnike, stare od 2 do vključno 18 let, zdravili z maravirokom dvakrat na dan ob optimizirani osnovni terapiji (OOT). V celoti so bile varnostne značilnosti pri pediatričnih bolnikih podobne kot v kliničnih študijah pri odraslih.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

## Simptomi

Največji aplicirani odmerek v kliničnih študijah je bil 1.200 mg. Neželeni učinek, ki je omejeval odmerek, je bila posturalna hipotenzija.

Podaljšanje intervala QT so pri psih oz. opicah opažali ob koncentracijah v plazmi, ki so bile 6-krat oz. 12-krat tolikšne, kot so pričakovane pri ljudeh ob uporabi največjega priporočenega odmerka 300 mg dvakrat na dan. Vendar pa v kliničnih študijah 3. faze, v katerih so uporabljali priporočeni odmerek maraviroka, in v specifični farmakokinetični študiji za oceno potenciala maraviroka za podaljšanje intervala QT, niso ugotovili klinično pomembnega podaljšanja QT v primerjavi s placebom + OOT.

## Vodenje

Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje maraviroka ni. Zdravljenje prevelikega odmerjanja mora obsegati splošne podporne ukrepe, vključno s tem, da bolnik leži, in natančno oceno bolnikovih vitalnih znakov, krvnega tlaka in EKG.

Če je indicirano, lahko za odstranitev neabsorbiranega maraviroka uporabimo bruhanje ali izpiranje želodca. Kot pomoč za odstranitev neabsorbiranega zdravila je mogoče uporabiti aktivno oglje. Maravirok je zmerno vezan na beljakovine, zato lahko pri njegovem odstranjevanju koristi dializa. Nadaljnje vodenje mora potekati po priporočilih nacionalnega centra za zastrupitve, če so na voljo

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, druga zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, oznaka ATC: J05AX09

### Mehanizem delovanja

Maravirok sodi v terapevtsko skupino, imenovano antagonisti CCR5. Selektivno se veže na humani kemokinski receptor CCR5 in tako CCR5-tropnemu HIV-1 prepreči vstop v celice.

### Protivirusno delovanje *in vitro*

Maravirok *in vitro* ne deluje proti virusom, ki lahko kot soredceptor za vstop uporabijo CXCR4 (duotropni ali CXCR4-tropni virusi; v nadaljevanju: "uporabniki CXCR4"). Za serum prilagojena vrednost EC<sub>90</sub> v 43 primarno HIV-1 kliničnih izolatih je bila 0,57 (0,06–10,7) ng/ml, brez bistvenih sprememb med različnimi testiranimi podvrstami. Protivirusno delovanje maraviroka proti HIV-2 ni ocenjeno. Za podrobnosti glejte farmakološko poglavje Evropskega javnega poročila o oceni zdravila (EPAR) CELSENTRI, ki je dostopno na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA).

Maravirok, uporabljen v celični kulturi z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, ni bil antagonističen s celo vrsto nukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze, nenukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze, zaviralci proteaz ali zaviralcem fuzije HIV enfuvirtidom.

### Virološki pobeg

Virološki pobeg maraviroku se lahko zgodi na 2 načina: s pojavnostjo že obstoječega virusa, ki lahko kot vstopni soredceptor uporabi CXCR4 (virus uporabnik CXCR4), ali s selekcijo virusa, ki še naprej uporablja izključno CCR5 z vezanim zdravilom (CCR5-tropni virusi).

### In vitro

*In vitro* so z zaporedno pasažo dveh CCR5-tropnih virusov (0 laboratorijskih sevov, 2 klinična izolata) selekcionirali variante HIV-1 z manjšo občutljivostjo za maravirok. Proti maraviroku odporni virusi so ostali CCR5-tropni in sprememba iz CCR5-tropnega virusa v virus uporabnik CXCR4 se ni pojavila.

### *Fenotipska odpornost*

Krivulje odziva na koncentracijo za viruse, odporne proti maraviroku, so bile fenotipsko določene s krivuljami, ki v preskusih z zaporednimi razredčeni maraviroka niso dosegle 100 % zavrtja (<100% maksimalni delež zaviranja (MPI)). Tradicionalna  $IZ_{50}/IZ_{90}$ -kratna sprememba ni bila uporabna za merjenje fenotipske odpornosti, ker so bile te vrednosti včasih nespremenjene kljub bistveno zmanjšani občutljivosti.

### *Genotipska odpornost*

Ugotovljeno je bilo kopičenje mutacij v ovojničnem glikoproteinu gp120 (virusna beljakovina, ki se veže na soroceptor CCR5). Položaj mutacij se med različnimi izolati ni skladal. Zato pomen teh mutacij za občutljivost za maravirok pri drugih virusih ni znana.

### *Navzkrižna odpornost in vitro*

V celični kulturi so bili za maravirok občutljivi klinični izolati HIV-1, odporni proti nukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze, nenukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze, zaviralcem proteaz in enfuvirtidu. Proti maraviroku odporni virusi, ki so se pojavili *in vitro*, so ostali občutljivi za zaviralec fuzije enfuvirtid in zaviralec proteaz sakvinavir.

### In vivo

#### *Predhodno zdravljeni odrasli bolniki*

V ključnih študijah (MOTIVATE 1 in MOTIVATE 2) je od presejanja do izhodišča (obdobje od 4 do 6 tednov) pri 7,6 % bolnikov prišlo do spremembe tropizma od CCR5-tropizma v CXCR4-tropizem ali dualni/mešani tropizem.

#### Neuspeh z virusom uporabnikom CXCR4

Ob neuspehu terapije so virus uporabnik CXCR4 ugotovili pri približno 60 % preiskovancev, pri katerih zdravljenje z maravirokom ni bilo uspešno, in pri 6 % preiskovancev, pri katerih se je neuspeh zdravljenja pojavil v kraku s placebom + OOT. Da bi raziskali verjetni izvir virusa uporabnika CXCR4 med zdravljenjem, so opravili podrobno klonsko analizo virusov 20 reprezentativnih preiskovancev (16 preiskovancev iz kraka z maravirokom in 4 preiskovancev iz kraka s placebom + OOT), pri katerih so ob neuspehu terapije ugotovili virus uporabnik CXCR4. Analiza je pokazala, da je virus uporabnik CXCR4 vzniknil iz predobstoječega, izhodiščno neodkrita rezervoarja uporabnikov CXCR4 in ni nastal zaradi mutacije izhodiščno prisotnega CCR5-tropnega virusa. Analiza tropizma po neuspehu terapije z maravirokom ob virusu uporabniku CXCR4 pri bolnikih s CCR5 virusom v izhodišču, je pokazala, da se je med več kot 35 dnevni spremljanjem populacija virusov povrnila v CCR5-tropizem pri 33 od 36 bolnikov.

Na podlagi razpoložljivih podatkov kaže, da je ob neuspehu z virusom uporabnikom CXCR4 odpornost proti drugim protiretrovirusnim zdravilom podobna kot izhodiščno v CCR5-tropni populaciji. Zato je treba pri izbiri terapije predpostaviti, da je vzorec odpornosti med virusi, ki so del predhodno neodkrite populacije uporabnikov CXCR4 (tj. manjšinske populacije virusov), enak kot v CCR5-tropni populaciji.

#### Neuspeh s CCR5-tropnim virusom

### *Fenotipska odpornost*

Med bolniki, ki so imeli ob neuspehu zdravljenja z maravirokom CCR5-tropni virus, je imelo 22 od 58 bolnikov virus z zmanjšano občutljivostjo za maravirok. Pri preostalih 36 bolnikih ni bilo znakov za virus z zmanjšano občutljivostjo, kot so ugotovile eksploracijske virološke analize v reprezentativni skupini. Ta skupina je imela značilnosti, ki ustrezajo nizki kompliance (nizke in spremenljive ravni zdravljenja ter pogosto izračunana visoka rezidualna občutljivost OOT). Pri neuspešno zdravljenih bolnikih, ki so imeli samo CCR5-tropni virus, lahko maravirok smatramo kot še vedno učinkovit, če je MPI  $\geq 95\%$  (meritev z metodo PhenoSense Entry). Preostale *in vivo* aktivnosti virusov z MPI vrednostmi  $< 95\%$  niso določili.

### *Genotipska odpornost*

Pri razmeroma majhnem številu oseb, katerih zdravljenje je vključevalo maravirok, se je pojavil neuspeh s fenotipsko odpornostjo (tj. zmožnost uporabe CCR5 z vezanim zdravilom z MPI  $< 95\%$ ). Doslej niso identificirali nobenih podpisnih mutacij. Doslej identificirane substitucije aminokisljin gp120 so odvisne od konteksta in so same po sebi nepredvidljive, kar zadeva občutljivost za maravirok.

### *Predhodno zdravljeni pediatrični bolniki*

V analizi podatkov ob 48. tednu (N = 103) so ne-CCR5-tropni virus ob virološkem neodzivu odkrili pri 5/23 (22 %) preiskovancih. Dodaten preiskovanec je imel ob virološkem neodzivu CCR5-tropni virus z zmanjšano občutljivostjo za maravirok, ki pa se ni ohranil do konca zdravljenja. Preiskovanci z virološkim neodzivom so bili na splošno po vsem sodeč slabo kompliantni tako z maravirokom kot z osnovnimi protiretrovirusnimi učinkovinami svojih terapevtskih shem. V celoti so bili mehanizmi odpornosti proti maraviroku v tej, predhodno že zdravljeni pediatrični populaciji podobni kot so jih opažali pri odraslih.

### Klinični rezultati

#### Študije pri predhodno že zdravljenih odraslih bolnikih okuženih z CCR5-tropnim virusom

Klinično učinkovitost delovanja maraviroka (v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili) na raven HIV RNA v plazmi in število celic CD4+ so raziskali v dveh ključnih randomiziranih dvojno slepih multicentričnih študijah (MOTIVATE 1 in MOTIVATE 2, n = 1076) pri bolnikih, okuženih s CCR5-tropnim HIV-1 (ugotovljeno z Monogramovim preskusom Trofile).

Bolniki, ki so bili primerni za ti študiji, so bili predhodno izpostavljeni vsaj 3 skupinam protiretrovirusnih zdravil [ $\geq 1$  nukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze,  $\geq 1$  nenukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze,  $\geq 2$  zaviralcem proteaz in/ali enfurvirtidu] ali so imeli dokumentirano odpornost proti vsaj enemu pripadniku vsake od teh skupin. Bolniki so bili v razmerju 2:2:1 randomizirani na maravirok 300 mg (enakovrednost odmerka) enkrat na dan, dvakrat na dan ali placebo v kombinaciji z optimizirano osnovno terapijo (OOT), ki je obsegala od 3 do 6 protiretrovirusnih zdravil (izključujoč nizkoodmerni ritonavir). Optimizirana osnovna terapija je bila izbrana glede na anamnezo o preiskovančevi terapiji ter meritve izhodiščne genotipske in fenotipske odpornosti virusov.

**Preglednica 5: Demografske in izhodiščne značilnosti bolnikov (kumulativno za študiji MOTIVATE 1 in MOTIVATE 2)**

<b>Demografske in izhodiščne značilnosti</b>	<b>Maravirok 300 mg dvakrat na dan + OOT</b>	<b>Placebo + OOT</b>
	<b>n = 426</b>	<b>n = 209</b>
Starost (leta) (Razpon, leta)	46,3 21–73	45,7 29–72
Moški	89,7 %	88,5 %
Rasa (belci/črnci/drugi)	85,2 % / 12 % / 2,8 %	85,2 % / 12,4 % / 2,4 %
Povprečna izhodiščna vrednost HIV-1 RNA (log <sub>10</sub> kopij/ml)	4,85	4,86
Mediano izhodiščno število celic CD4+ (celic/mm <sup>3</sup> ) (razpon, celic/mm <sup>3</sup> )	166,8 (2,0–820,0)	171,3 (1,0–675,0)
Presejalno virusno breme ≥ 100.000 kopij/ml	179 (42,0 %)	84 (40,2 %)
Izhodiščno število celic CD4+ ≤ 200 celic/mm <sup>3</sup>	250 (58,7 %)	118 (56,5 %)
Število (odstotek) bolnikov s seštevkom GSS <sup>1</sup> :		
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 %)

<sup>1</sup> Na podlagi testa odpornosti GeneSeq.

V obe ključni klinični študiji je bilo vključenih le malo bolnikov iz drugih etničnih skupin razen belcev, zato je podatkov za te populacije bolnikov zelo malo.

Povprečno povečanje števila celic CD4+ od izhodišča pri bolnikih, pri katerih je bilo zdravljenje neuspešno zaradi spremembe tropizma v dualni/mešani tropizem ali CXCR4, je bilo v skupini, ki je dobivala maravirok 300 mg dvakrat na dan in optimizirano osnovno terapijo (OOT), večje (+ 56 celic/mm<sup>3</sup>) kot med bolniki, pri katerih sta bila neuspešna placebo + OOT (+13,8 celic/mm<sup>3</sup>), ne glede na tropizem.

**Preglednica 6: Izidi učinkovitosti po 48 tednih (kumulativno za študiji MOTIVATE 1 in MOTIVATE 2)**

Izidi	Maravirok 300 mg dvakrat na dan + OOT n = 426	Placebo + OOT n = 209	Razlika <sup>1</sup> (interval zaupanja <sup>2</sup> )
HIV-1 RNA Povprečna sprememba od izhodišča (log kopij/ml)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327, -0,783)
Odstotek bolnikov s HIV-1 RNA < 400 kopij/ml	56,1 %	22,5 %	Razmerje obojev: 4,76 (3,24; 7,00)
Odstotek bolnikov s HIV-1 RNA < 50 kopij/ml	45,5 %	16,7 %	Razmerje obojev: 4,49 (2,96; 6,83)
Število celic CD4+ Povprečna sprememba od izhodišča (celic/μL)	122,78	59,17	63,13 (44,28; 81,99) <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Vrednosti  $p < 0,0001$

<sup>2</sup> Intervali zaupanja so bili za vse primarne cilje učinkovitosti 95 %, za spremembo HIV-1 RNA od izhodišča pa 97,5 %.

V retrospektivni analizi študij MOTIVATE z občutljivejšim preskusom presejalnega testa tropizma (Trofile ES), je bil delež odziva 48,2 % pri bolnikih (< 50 kopij/ml po 48 tednih), pri katerih so ob začetku raziskave ugotovili samo CCR5-tropni virus in so jih zdravili z maravirokom + OOT (n=328), pri bolnikih, ki so prejeli placebo + OOT (n=178), pa je bil delež odziva 16,3%.

Kombinacija maravirok 300 mg dvakrat na dan + OOT je prekašala placebo + OOT po vseh analiziranih podskupinah bolnikov (glejte preglednico 7). Izid je bil manj ugoden pri bolnikih z izhodiščno zelo majhnim številom CD4+ (tj. < 50 celic/μl). Ta podskupina je imela veliko slabih prognostičnih označevalcev, tj. izdatno odpornost in veliko izhodiščno virusno breme. Kljub temu je bila dokazana bistvena terapevtska korist zdravila CELSENTRI v primerjavi s placebom + OOT (glejte preglednico 7).



**Preglednica 7: Delež bolnikov, ki so po 48 tednih dosegli < 50 kopij/ml po podskupinah (kumulativno za študiji MOTIVATE 1 in MOTIVATE 2)**

Podskupine	HIV-1 RNA < 50 kopij/ml	
	Maravirok 300 mg dvakrat na dan + OOT n = 426	Placebo + OOT n = 209
Presejalna HIV-1 RNA (kopij/ml):		
< 100,000	58,4 %	26,0 %
≥ 100,000	34,7 %	9,5 %
Izhodiščno število CD4+ (celic/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 %
Število aktivnih PRZ v OOT <sup>1</sup> :		
0	32,7 %	2,0 %
1	44,5 %	7,4 %
2	58,2 %	31,7 %
≥ 3	62 %	38,6 %

<sup>1</sup>Na podlagi GSS.

Študije pri predhodno že zdravljenih odraslih bolnikih okuženih z ne-CCR5-tropnim virusom

Študija A4001029 je bila eksplorativna študija pri bolnikih, okuženih z dualno/mešano-tropnim ali CXCR4-tropnim HIV-1; načrt študije je bil podoben kot načrt študij MOTIVATE 1 in MOTIVATE 2. Uporaba maraviroka pri teh preiskovancih ni bila povezana z bistvenim zmanjšanjem HIV1 RNA v primerjavi s placebom; neželenega učinka na število celic CD4+ niso ugotovili.

Študije pri predhodno še nezdravljenih odraslih bolnikih okuženih s CCR5-tropnim virusom

V dvojno slepi randomizirani študiji (MERIT), so raziskovali maravirok v primerjavi z efavirenzom, oba v kombinaciji z zidovudinom/lamivudinom (n=721, 1:1). Po 48-tedenskem zdravljenju maravirok ni dosegel neinferiornosti glede na efavirenz pri končni točki HIV-1 RNA < 50 kopij/ml (65,3 proti 69,3 % za posamezno zdravilo, spodnja meja zaupanja -11,9 %). Več bolnikov je prekinilo zdravljenje z maravirokom zaradi nezadostne učinkovitosti (43 proti 15). Med bolniki z nezadostno učinkovitostjo je bil delež s pridobljeno odpornostjo za nukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze (predvsem za lamivudin) večji v kraku z maravirokom. Manj bolnikov je prekinilo zdravljenje z maravirokom zaradi neželenih učinkov (15 proti 49).

Študije pri odraslih bolnikih, hkrati okuženih z virusom hepatitis B in/ali hepatitis C

Z multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano študijo je bila ocenjena jetrna varnost maraviroka v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili pri preiskovancih, okuženih z CCR5-tropnim virusom HIV-1 in HIV RNA < 50 kopij/ml, sočasno okuženih z virusom hepatitis C in/ali hepatitis B. 70 preiskovancev (Child-Pugh A, N = 64; Child-Pugh B, N = 6) so randomizirali v skupino z maravirokom, 67 preiskovancev (Child-Pugh A, N = 59; Child-Pugh B, N = 8) pa v skupino s placebom.

Primarni cilj je bila ocena pojavnosti nepravilnosti ALT 3. in 4. stopnje (> 5-kratna zgornja normalna meja (ZNM), če je bila izhodiščna vrednost ALT ≤ ZNM, ali > 3,5-kratna izhodiščna vrednost, če je bila izhodiščna vrednost ALT > ZNM) v 48. tednu. Primarni opazovani dogodek je do 48. tedna v

vsaki terapevtski skupini dosegel po en preiskovanec (v 8. tednu v skupini s placebom in v 36. tednu v skupini z maravirokom).

### Študije pri predhodno že zdravljenih pediatričnih bolnikih okuženih z CCR5-tropnim virusom

Študija A4001031 je bilo odprto, multicentrično preskušanje pri pediatričnih bolnikih (starih od 2 leti do manj kot 18 let), okuženih s CCR5-tropnim virusom HIV-1, kot je bilo določeno s preskusom Trofile z večjo senzitivnostjo.

Preiskovanci so morali imeti ob presejanju HIV-1 RNA več kot 1.000 kopij/ml.

Vsi preiskovanci (n = 103) so prejeli maravirok dvakrat na dan in OOT. Odmerjanje maraviroka je temeljilo na telesni površini, odmerki pa so bili prilagojeni glede na to, ali je preiskovanec prejel močne zaviralce in/ali induktorje CYP3A.

Pri pediatričnih bolnikih z uspešnim testom tropizma so dualno mešano/CXCR-tropni virus odkrili v približno 40 % vzorcev ob presejanju (8/27; 30 % v starosti od 2-6 let, 31/81; 38 % v starosti od 6-12 let in 41/90; 46 % v starosti 12-18 let); to kaže, kako pomembno je testiranje tropizma tudi v pediatrični populaciji.

V populaciji je bilo 52 % deklic in 69 % črncev; povprečna starost je bila 10 let (razpon: od 2 do 17 let). Izhodiščno je bila povprečna HIV-1 RNA v plazmi 4,3 log<sub>10</sub> kopij/ml (razpon: od 2,4 do 6,2 log<sub>10</sub> kopij/ml), povprečno število celic CD4+ je bilo 551 celic/mm<sup>3</sup> (razpon: od 1 do 1654 celic/mm<sup>3</sup>) in povprečni odstotek CD4+ je bil 21 % (razpon: od 0 do 42 %).

Po 48 tednih (z analizo, ki je manjkajoče, zamenjavo ali prenehanje enačila z neodzivom) je HIV-1 RNA manj kot 48 kopij/ml doseglo 48 % preiskovancev, ki so prejeli maravirok in OOT; 65 % preiskovancev je doseglo HIV-1 RNA v plazmi manj kot 400 kopij/ml. Povprečno povečanje števila (odstotka) celic CD4+ od izhodišča do 48. tedna je bilo 247 celic/mm<sup>3</sup> (5 %).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Absorpcija maraviroka je variabilna z mnogimi vrhovi. Mediana največja koncentracija maraviroka v plazmi je dosežena po 2 urah (razpon od 0,5 do 4 ure) po posamičnem peroralnem zaužitju komercialno dostopne 300 mg tablete pri zdravih prostovoljcih. Farmakokinetika peroralnega maraviroka v odmernem območju ni sorazmerna odmerku. Absolutna biološka uporabnost 100 mg odmerka je 23 % in predvidoma 33 % pri 300 mg. Maravirok je substrat P-glikoproteina, efluksnega transporterja.

Zaužitje 300 mg tablete hkrati z zajtrkom z visoko vsebnostjo maščob je pri zdravih odraslih prostovoljcih znižalo C<sub>max</sub> in AUC maraviroka za 33 %, zaužitje 75 mg peroralne raztopine z zajtrkom z visoko vsebnostjo maščob pa je zmanjšalo AUC maraviroka za 73 %. Študije s tabletami so pokazale manjši vpliv hrane pri večjih odmerkih.

Ne v študijah pri odraslih (z uporabo tablet) ne v študijah pri pediatričnih bolnikih (z uporabo tablet in peroralne raztopine) ni bilo prehranskih omejitev. Rezultati ne kažejo pomembnih težav glede učinkovitosti ali varnosti ne v primeru jemanja na poln ne v primeru jemanja na prazen želodec. Zato je mogoče tablete in peroralno raztopino maraviroka v priporočenih odmerkih jemati s hrano ali brez nje; to velja za odrasle, mladostnike in otroke, stare 2 leti ali več in s telesno maso vsaj 10 kg (glejte poglavje 4.2).

### Porazdelitev

Maravirok je (približno 76-odstotno) vezan na beljakovine v človeški plazmi in ima zmerno afiniteto za albumin in alfa-1-kisli glikoprotein. Volumen porazdelitve maraviroka je približno 194 litrov.

### Biotransformacija

Študije pri človeku ter *in vitro* študije s človeškimi jetrnimi mikrosomi in eksprimiranimi encimi so pokazale, da se maravirok presnavlja predvsem s sistemom citokroma P450 v presnovke, ki so v bistvu neaktivni proti HIV-1. Študije *in vitro* kažejo, da je CYP3A4 glavni encim, odgovoren za presnovo maraviroka. Študije *in vitro* tudi kažejo, da polimorfni encimi CYP2C9, CYP2D6 in CYP2C19 ne prispevajo bistveno k presnovi maraviroka.

Po posamičnem peroralnem odmerku 300 mg je maravirok glavna komponenta v obtoku (približno 42 % radioaktivnosti). Najpomembnejši presnovek v obtoku pri človeku je sekundarni amin (približno 22 % radioaktivnosti), ki nastane z N-dealkilacijo. Ta polarni presnovek nima pomembnega farmakološkega delovanja. Drugi presnovki nastanejo z monoooksidacijo in so le manj pomembne komponente radioaktivnosti v plazmi.

### Izločanje

Študija masnega ravnovesja/izločanja je bila narejena z uporabo posamičnega 300 mg odmerka maraviroka, označenega s  $^{14}\text{C}$ . Približno 20 % radioaktivnosti se je pojavilo v urinu in 76 % v blatu v 168 urah. Maravirok je bil glavna komponenta v urinu (povprečje 8 % odmerka) in blatu (povprečje 25 % odmerka). Preostanek se je izločil v obliki presnovkov. Po intravenski aplikaciji (30 mg) je bila razpolovna doba maraviroka 13,2 uri, 22 % odmerka se je v nespremenjeni obliki izločilo v urinu in vrednosti celotnega očistka ter ledvičnega očistka so bile 44,0 l/h ter 10,17 l/h.

### Posebne populacije bolnikov:

#### *Pediatrična populacija*

Intenzivno so farmakokinetiko maraviroka ocenili pri 50 predhodno že zdravljenih pediatričnih bolnikih (starih od 2 do 18 let in s telesno maso od 10,0 do 57,6 kg), okuženih s CCR5-tropnim virusom HIV-1, v fazi določanja odmerka v kliničnem preskušanju A4001031. Bolniki so odmerke na dan intenzivnega vrednotenja farmakokinetike dobili s hrano, optimizirane tako, da je bila med odmernim intervalom dosežena povprečna koncentracija ( $C_{\text{povp}}$ ) več kot 100 ng/ml; sicer pa so maravirok jemali s hrano ali brez nje. Začetni odmerek maraviroka je bil preračunan iz odmerka za odrasle na podlagi telesne površine 1,73 m<sup>2</sup> na pasove (m<sup>2</sup>) telesne površine za otroke in mladostnike. Poleg tega je bilo pri odmerjanju upoštevano, ali preiskovanec kot del OOT prejema močne zaviralce CYP3A (38/50), močne induktorje CYP3A (2/50) ali druga sočasna zdravila, ki niso močni zaviralci ali močni induktorji CYP3A (10/50). Redka ocena farmakokinetike je bila opravljena pri vseh preiskovancih, vključno z dodatnimi 47 preiskovanci, ki so prejeli močne zaviralce CYP3A in niso sodelovali v fazi določanja odmerka. Vpliv močnih zaviralcev in/ali induktorjev CYP3A na farmakokinetične parametre maraviroka je bil pri pediatričnih bolnikih podoben kot pri odraslih.

Pasove (m<sup>2</sup>) telesne površine so prilagodili v pasove (kg) telesne mase za poenostavitev odmerjanja in za zmanjšanje napak pri odmerjanju (glejte poglavje 4.2). Izpostavljenost maraviroku, dosežena z uporabo odmerkov na podlagi (kg) telesne mase pri predhodno že zdravljenih otrocih in mladostnikih, okuženih s HIV-1, je podobna kot je dosežena pri predhodno že zdravljenih odraslih bolnikih, ki prejema priporočene odmerke sočasnih zdravil. Farmakokinetika maraviroka pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 2 let, ni ugotovljena (glejte poglavje 4.2).

#### *Starejši*

Izvedli so populacijsko analizo študij 1./2.a faze ter študij 3. faze (16-65 let) ter niso opazili vpliva starosti (glejte poglavje 4.2).

#### *Okvara ledvic*

Ena študija je primerjala farmakokinetiko enega 300-mg odmerka maraviroka pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min, n = 6) in bolnikih s končno odpovedjo ledvic s farmakokinetiko pri zdravih prostovoljcih (n = 6). Geometrična sredina  $AUC_{inf}$  (KV %) za maravirok je bila: zdravi prostovoljci (normalno delovanje ledvic) 1348,4 ng·h/ml (61 %), huda okvara ledvic 4367,7 ng·h/ml (52 %), končna odpoved ledvic (odmerjanje po dializi) 2677,4 ng·h/ml (40 %) in končna odpoved ledvic (odmerjanje pred dializo) 2805,5 ng·h/ml (45 %).  $C_{max}$  (KV %) je bila pri zdravih prostovoljcih (normalno delovanje ledvic) 335,6 ng/ml (87 %), pri bolnikih s hudo okvaro ledvic 801,2 ng/ml (56 %), pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic (uporaba po dializi) 576,7 ng/ml (51 %) in s končno odpovedjo ledvic (uporaba pred dializo) 478,5 ng/ml (38 %). Dializa je pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic minimalno vplivala na izpostavljenost. Izpostavljenosti, ugotovljene pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in končno odpovedjo ledvic, so bile v razponu, zabeleženem v študijah enkratnega 300-mg odmerka maraviroka pri zdravih prostovoljcih z normalnim delovanjem ledvic. Zato bolnikom z okvaro ledvic, ki dobivajo maravirok brez močnega zaviralca CYP3A4, odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 4.2, 4.4 in 4.5).

Poleg tega je študija je primerjala farmakokinetiko več odmerkov maraviroka v kombinaciji s sakvinavirjem/ritonavirjem 1000/100 mg dvakrat na dan (močan zaviralec CYP3A4) 7 dni pri bolnikih z blago (očistek kreatinina > 50 in ≤ 80 ml/min, n = 6) in zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 30 in ≤ 50 ml/min, n = 6) ter pri zdravih prostovoljcih (n = 6). Preiskovanci so dobivali 150 mg maraviroka različno pogosto (zdravi prostovoljci na 12 ur, bolniki s blago okvaro ledvic na 24 ur in z zmerno okvaro ledvic na 48 ur). Povprečna 24-urna koncentracija ( $C_{povp}$ ) maraviroka je bila pri osebah z normalnim delovanjem ledvic 445,1 ng/ml, pri bolnikih z blago okvaro ledvic 338,3 ng/ml in z zmerno okvaro ledvic 223,7 ng/ml.  $C_{povp}$  maraviroka od 24 do 48 ur je bila pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic majhna ( $C_{povp}$ : 32,8 ng/ml). Če je presledek med odmerki pri bolnikih z okvaro ledvic daljši od 24 ur, se zato lahko v času od 24 do 48 ur pojavi nezadostna izpostavljenost.

Bolnikom z okvaro ledvic, ki dobivajo maravirok z močnimi zaviralci CYP3A4, je treba odmerek prilagoditi (glejte poglavje 4.2, 4.4 in 4.5).

#### *Okvara jeter*

Maravirok se presnovi in eliminira predvsem v jetrih. Študija je farmakokinetiko enega 300-mg odmerka maraviroka pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughu, n = 8) in zmerno (razred B po Child-Pughu, n = 8) okvaro jeter primerjala s farmakokinetiko pri zdravih preiskovancih (n = 8). Pri preiskovancih z blago okvaro jeter je bilo razmerje geometrijskih sredin za  $C_{max}$  11 % večje in za  $AUC_{last}$  25 % večje, pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter pa za  $C_{max}$  32 % večje in za  $AUC_{last}$  46 % večje kot pri preiskovancih z normalnim delovanjem jeter. Učinek zmerne okvare jeter je zaradi omejenih podatkov pri bolnikih z zmanjšano presnovno zmogljivostjo in zaradi večjega ledvičnega očistka pri takšnih osebah morda podcenjen, zato je treba rezultate tolmačiti previdno. Farmakokinetika maraviroka ni raziskana pri osebah s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### Rasa

Med belci, azijski in črnki niso opazili pomembne razlike. Farmakokinetike niso preiskovali pri drugih rasah.

#### Spol

Niso opazili pomembnih razlik v farmakokinetiki.

#### Farmakogenomika

Farmakokinetika maraviroka je odvisna od aktivnosti in ravni izraženosti CYP3A5, na kateri lahko vpliva genetska variabilnost. Ugotovljeno je, da imajo osebe s funkcionalnim CYP3A5 (alelom CYP3A5\*1) manjšo izpostavljenost maraviroku kot osebe s pomanjkljivo aktivnostjo CYP3A5 (npr. CYP3A5\*3, CYP3A5\*6 in CYP3A5\*7). Alelska pogostnost CYP3A5 je odvisna od etnične pripadnosti: večina belcev (~90 %) je slabih metabolizatorjev substratov CYP3A5 (tj. nimajo nobene

kopije funkcionalnih alelov *CYP3A5*), medtem ko je približno 40 % Afroameričanov in 70 % podsaharskih Afričanov izrazitih metabolizatorjev (tj. imajo dve kopiji funkcionalnih alelov *CYP3A5*).

V študiji faze I pri zdravih preiskovancih so imeli črnci z genotipom *CYP3A5*, ki prinaša izdatno presnovo maraviroka (2 alela *CYP3A5\*1*,  $n = 12$ ), med uporabo 300 mg maraviroka dvakrat na dan 37 % oziroma 26 % manjšo AUC kot črnci ( $n = 11$ ) in belci ( $n = 12$ ) z genotipom *CYP3A4*, ki prinaša slabo presnovo maraviroka (brez alela *CYP3A5\*1*). Razlika v izpostavljenosti maraviroku med izdatnimi in slabimi metabolizatorji s *CYP3A5* se je zmanjšala, če je bil maravirok uporabljen skupaj z močnim zaviralcem *CYP3A*: izdatni metabolizatorji s *CYP3A5* ( $n = 12$ ) so imeli 17 % manjšo AUC maraviroka v primerjavi z slabimi metabolizatorji s *CYP3A5* ( $n = 11$ ), če je bil odmerek 150 mg maraviroka enkrat na dan uporabljen v prisotnosti kombinacije darunavir/kobicistat (800/150 mg).

Vsi preiskovanci v študiji faze I so dosegli koncentracijo  $C_{avg}$ , ki je dokazano povezana s skoraj maksimalno virološko učinkovitostjo z maravirokom (75 ng/mL) v študiji 3. faze pri predhodno še nezdravljenih odraslih bolnikih (MERIT). Zato vpliv genotipa *CYP3A5* na izpostavljenost maraviroku kljub razlikam v prevalenci *CYP3A5* med rasami ne velja za klinično pomembnega in odmerka maraviroka ni treba prilagajati glede na genotip *CYP3A5*, raso ali etnično pripadnost.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Primarna farmakološka aktivnost (afiniteta za CCR5 receptor) je bila prisotna pri opicah (100 % zasedenost receptorja) in omejena pri miših, podganah, kuncih in psih. Pri miših ter ljudeh, ki zaradi genske delecije nimajo CCR5 receptorjev, niso poročali o pomembnih neželenih učinkih.

Študije *in vitro* ter *in vivo* so pokazale, da ima maravirok v supratherapevtskih odmerkih potencial za podaljšanje intervala QT brez znakov aritmije.

Študije toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri podganah so pokazale, da so jetra primarni tarčni organ za toksičnost (zvišanje transaminaz, hiperplazija žolčevodov in nekroza).

Kancerogeni potencial maraviroka so ocenili s 6-mesečno študijo pri transgenskih miših in 24-mesečno študijo pri podganah. Pri miših maravirok ni statistično pomembno povečal incidence nobene vrste tumorja pri sistemskih izpostavljenostih v območju od 7- do 39-kratne izpostavljenosti pri človeku (na podlagi merjenja nevezane AUC 0–24h) ob odmerku 300 mg dvakrat na dan. Pri podganah je uporaba maraviroka povzročila ščitnične adenome, povezane z adaptivnimi spremembami jeter, in sicer pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila 21-krat tolikšna kot pričakovana izpostavljenost pri človeku. Ti podatki niso posebej relevantni za človeka. Dodatno so v študiji pri podganah poročali o holangiokarcinomih (2/60 samcev pri 900 mg/kg) ter holangiadenomih (1/60 samic pri 500 mg/kg,) in sicer pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila vsaj 15-krat tolikšna kot pričakovana prosta izpostavljenost pri človeku.

Maravirok se ni izkazal za mutagenega ali genotoksičnega v skupini preizkusov *in vitro* in *in vivo*, vključno s preizkusom reverzних mutacij pri bakterijah, kromosomskih aberacij v človeških limfocitih in mikrojedeh v mišjem kostnem mozgu.

Maravirok ni neugodno vplival na parjenje in plodnost podganjih samcev in samic ter pri samcih v odmerkih do 1000 mg/kg ni prizadel semena. Izpostavljenost pri tej odmerni ravni ustreza 39-kratni ocenjeni prosti klinični AUC pri odmerku 300 mg dvakrat na dan.

Študije razvoja zarodkov in plodov so bile opravljene pri podganah in kuncih v odmerkih do 39- oz. 34-kratnega ocenjenega prostega kliničnega AUC pri odmerku 300 mg dvakrat na dan. Pri kuncih je imelo 7 zarodkov zunanje anomalije pri odmerkih, ki so bili toksični za samico mater, in 1 zarodek pri srednjem odmerku 75 mg/kg.

Študije pred- in ponatalnega razvoja so bile opravljene pri podganah v odmerkih do 27-kratne ocenjene proste klinične AUC pri odmerku 300 mg dvakrat na dan. Opazili so rahlo povečanje motorične aktivnosti pri podganjih samcih, ki so dobivali velike odmerke, tako pri odstavljanju kot pri odraslih; učinkov pri samicah ni bilo. Uporaba maraviroka pri samicah materah ni vplivala na druge razvojne parametre tega potomstva, vključno s plodnostjo in spodobnostjo razmnoževanja.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

citronska kislina (brezvodna)  
natrijev citrat dihidrat  
sukraloza  
natrijev benzoat (E 211)  
jagodna aroma  
prečiščena voda

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta.

Po prvem odprtju: 60 dni.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Zavržite 60 dni po prvem odprtju. Datum, ko je treba peroralno raztopino zavreči, zapišite v temu namenjeni prostor na škatli. Datum je treba vpisati takoj, ko je platenka prvič odprta za uporabo.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Plastenke iz polietilena velike gostote (HDPE) z zaporko, varno za otroke, ki vsebujejo 230 ml raztopine maraviroka 20 mg/ml. Pakiranje vsebuje tudi termoplastični elastomerni vtisni nastavek za platenko in 10 ml aplikator za peroralno odmerjanje, sestavljeno iz polipropilenskega valja (z mililitrsko graduacijo) in polietilenskega bata.

Aplikator za peroralno odmerjanje je dodan za točno odmerjanje predpisanega odmerka peroralne raztopine.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/07/418/013

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 18. september 2007

Datum zadnjega podaljšanja: 20. julij 2012

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**



## **A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

*Tablete*

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Nemčija

*Peroralna raztopina*

Pfizer Service Company  
Hoge Wei 10  
B 1930 Zaventem  
Belgija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Škatla za plastenko - 25 mg filmsko obložene tablete

**1. IME ZDRAVILA**

CESENTRI 25 mg filmsko obložene tablete  
maravirok

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg maraviroka.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje sojin lecitin: za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

120 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za peroralno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/07/418/011

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

celsentri 25 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA STIČNI OVOJNINI**

Nalepka na platenki - 25 mg filmsko obložene tablete

**1. IME ZDRAVILA**

CESENTRI 25 mg filmsko obložene tablete  
maravirok

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg maraviroka.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje sojin lecitin: za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

120 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za peroralno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/07/418/011

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Škatla za plastenko - 75 mg filmsko obložene tablete

**1. IME ZDRAVILA**

CESENTRI 75 mg filmsko obložene tablete  
maravirok

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg maraviroka.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje sojin lecitin: za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

120 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za peroralno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**



**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/07/418/012

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

celsentri 75 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA STIČNI OVOJNINI**

Nalepka na plastenki - 75 mg filmsko obložene tablete

**1. IME ZDRAVILA**

CELSENTRI 75 mg filmsko obložene tablete  
maravirok

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg maraviroka.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje sojin lecitin: za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

120 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za peroralno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/07/418/012

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Škatla za plastenko - 150 mg filmsko obložene tablete

**1. IME ZDRAVILA**

CELSENTRI 150 mg filmsko obložene tablete  
maravirok

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg maraviroka.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje sojin lecitin: za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

180 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za peroralno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/07/418/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

celsentri 150 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Nalepka za plastenko – 150 mg filmsko obložene tablete

**1. IME ZDRAVILA**

CESENTRI 150 mg filmsko obložene tablete  
maravirok

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg maraviroka.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje sojin lecitin: za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

180 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za peroralno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/07/418/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

celsentri 150 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Škatla za plastenko - 300 mg filmsko obložene tablete

**1. IME ZDRAVILA**

CELSENTRI 300 mg filmsko obložene tablete  
maravirok

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg maraviroka.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje sojin lecitin: za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

180 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za peroralno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**



**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/07/418/006

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

celsentri 300 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Nalepka za plastenko – 300 mg filmsko obložene tablete

**1. IME ZDRAVILA**

CELSENTRI 300 mg filmsko obložene tablete  
maravirok

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg maraviroka.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje sojin lecitin: za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

180 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za peroralno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/07/418/006

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

celsentri 300 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Škatla za pretisne omote s 150 mg filmsko obloženimi tabletami

**1. IME ZDRAVILA**

CELSENTRI 150 mg filmsko obložene tablete  
maravirok

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg maraviroka.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje sojin lecitin: za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 filmsko obloženih tablet  
60 filmsko obloženih tablet  
90 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Za peroralno uporabo.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

celsentri 150 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Škatla za pretisne omote s 300 mg filmsko obloženimi tabletami

**1. IME ZDRAVILA**

CELSENTRI 300 mg filmsko obložene tablete  
maravirok

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg maraviroka.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje sojin lecitin: za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 filmsko obloženih tablet  
60 filmsko obloženih tablet  
90 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za peroralno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

celsentri 300 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Nalepka na zunanjem ovoju dvojnega pakiranja po 180 (2 škatli z 90 filmsko obloženimi tabletami), ki je ovito v prozorno folijo - vključno z blue box-om - 150 mg filmsko obložene tablete

**1. IME ZDRAVILA**

Celsentri 150 mg filmsko obložene tablete  
maravirok

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg maraviroka.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje sojin lecitin: za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Dvojno pakiranje: 180 (2 pakiranja po 90) filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za peroralno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**



**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/07/418/005

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

celsentri 150 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Nalepka na zunanjem ovoju dvojnega pakiranja po 180 (2 škatli z 90 filmsko obloženimi tabletami), ki je ovito v prozorno folijo - vključno z blue box-om - 300 mg filmsko obložene tablete

**1. IME ZDRAVILA**

Celsentri 300 mg filmsko obložene tablete  
maravirok

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg maraviroka.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje sojin lecitin: za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Dvojno pakiranje: 180 (2 pakiranja po 90) filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za peroralno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/07/418/010

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

celsentri 300 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

2× škatla za pretisne omote s 150 mg filmsko obloženimi tabletami – brez blue box

**1. IME ZDRAVILA**

Celsentri 150 mg filmsko obložene tablete  
maravirok

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg maraviroka.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje sojin lecitin: za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

90 filmsko obloženih tablet  
Sestavni del dvojnega pakiranja, ni za ločeno prodajo.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za peroralno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/07/418/005

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

celsentri 150 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

2× škatla za pretisne omote s 300 mg filmsko obloženimi tabletami – brez blue box

**1. IME ZDRAVILA**

Celsentri 300 mg filmsko obložene tablete  
maravirok

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg maraviroka.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje sojin lecitin: za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

90 filmsko obloženih tablet Sestavni del dvojnega pakiranja, ni za ločeno prodajo.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za peroralno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/07/418/010

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

celsentri 300 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

Pretisni omot za 10 tablet 150 mg filmsko obloženih tablet maraviroka

**1. IME ZDRAVILA**

CELSENTRI 150 mg filmsko obložene tablete  
maravirok

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

ViiV Healthcare (logo)

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

Pretisni omot za 10 tablet 300 mg filmsko obloženih tablet maraviroka

**1. IME ZDRAVILA**

CELSENTRI 300 mg filmsko obložene tablete  
maravirok

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

ViiV Healthcare (logo)

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Škatla za plastenko, ki vsebuje peroralno raztopino z 20 mg/ml maraviroka

**1. IME ZDRAVILA**

CELSENTRI 20 mg/ml peroralna raztopina  
maravirok

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En mililiter peroralne raztopine vsebuje 20 mg maraviroka.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje natrijev benzoat (E 211): za več podatkov glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Vsebina plastenke:

230 ml peroralna raztopina

Pakiranje vsebuje aplikator za peroralno odmerjanje in nastavek za plastenko.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za peroralno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.  
Zavržite v 60 dneh po prvem odprtju.  
Zavreči do:

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/07/418/013

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

celsentri 20 mg/ml

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRIMARNI OVOJNINI**

Nalepka na platenki – 20 mg/ml peroralna raztopina

**1. IME ZDRAVILA**

CELSENTRI 20 mg/ml peroralna raztopina  
maravirok

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En mililiter peroralne raztopine vsebuje 20 mg maraviroka.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje natrijev benzoat (E 211): za več podatkov glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Vsebina platenke:  
230 ml peroralna raztopina

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za peroralno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.  
Zavržite v 60 dneh po prvem odprtju.  
Zavreči do:

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH**

**ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/07/418/013

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

**CELSENTRI 25 mg filmsko obložene tablete**  
**CELSENTRI 75 mg filmsko obložene tablete**  
**CELSENTRI 150 mg filmsko obložene tablete**  
**CELSENTRI 300 mg filmsko obložene tablete**  
maravirok

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo CELSENTRI in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo CELSENTRI
3. Kako jemati zdravilo CELSENTRI
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila CELSENTRI
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo CELSENTRI in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo CELSENTRI vsebuje učinkovino maravirok. Maravirok sodi v skupino zdravil, imenovanih *antagonisti CCR5*. Zdravilo CELSENTRI deluje tako, da blokira receptor CCR5, ki ga virus HIV uporablja za vstopanje v krvne celice in njihovo okužbo.

**Zdravilo CELSENTRI se uporablja za zdravljenje okužb z virusom humane imunske pomanjkljivosti tipa 1 (HIV-1) pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 2 leti ali več in s telesno maso vsaj 10 kg.**

Zdravilo CELSENTRI morate uporabljati v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje okužbe s HIV. Imenujemo jih *zdravila proti HIV* ali *protiretrovirusna zdravila*.

Zdravilo CELSENTRI kot del kombinirane terapije zmanjša količino virusa HIV v telesu in jo ohrani na nizki ravni. To pomaga telesu, da proizvede večje število CD4 celic v krvi. CD4 celice so bele krvne celice, ki pomagajo telesu v boju proti okužbi.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo CELSENTRI

##### Ne jemljite zdravila CELSENTRI

- če ste vi (ali vaš otrok) **alergični** na maravirok ali arašide ali sojo oziroma katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

➔ Če menite, da to velja za vas ali vašega otroka, **se posvetujte z zdravnikom.**

##### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja ali dajanja zdravila CELSENTRI se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravnik vam mora vzeti kri za preiskave, s katerimi bo ugotovil, ali je zdravilo CELSENTRI za vas primerno zdravilo (ali za vašega otroka, če je bolnik on).

Nekaterim osebam, ki so jemale zdravilo CELSENTRI, so se pojavile resne alergijske reakcije ali kožne reakcije (*glejte tudi "Resni neželeni učinki" v poglavju 4*).

Preden začnete uporabljati to zdravilo, morate zdravniku povedati, če imate vi (ali vaš otrok) ali ste v preteklosti imeli kaj od naštetega:

- težave z **jetri**, vključno s kroničnim **hepatitisom** B ali C. Zdravilo CELSENTRI je namreč jemalo le malo bolnikov, ki so imeli težave z jetri. Morda bo treba delovanje vaših jeter skrbno spremljati. (*Glejte tudi "Težave z jetri" v poglavju 4*.)
- **nizek krvni tlak** vključno z omotico, kadar hitro vstanete ali se vsedete ali v primeru, da jemljete kakšna zdravila za zniževanje krvnega tlaka. To je posledica nenadnega znižanja krvnega tlaka. Če se to zgodi, se uležite (ali naj se vaš otrok uleže), dokler se počutje ne izboljša. Ko boste vstali, to storite kar se da počasi.
- **tuberkulozo** ali hude **glivične okužbe**. Zdravilo CELSENTRI lahko poveča tveganje za razvoj okužb.
- težave z **ledvicami**. To je še **posebej pomembno**, če jemljete nekatera druga zdravila (*glejte "Druga zdravila in zdravilo CELSENTRI" v nadaljevanju v poglavju 2*).
- **težave s srcem ali obtočili**. Zdravilo CELSENTRI je namreč jemalo le malo bolnikov, ki so imeli resne težave s srcem ali obtočili.

➔ Pred začetkom zdravljenja **se posvetujte z zdravnikom**, če mislite, da se kaj od naštetega nanaša na vas (ali na vašega otroka).

### **Stanja, na katera morate biti pozorni**

Nekaterim bolnikom, ki jemljejo zdravila za okužbo s HIV, se pojavijo druga stanja, ki so lahko resna. Med njimi so:

- simptomi okužb in vnetja,
- bolečine v sklepih, togost sklepov in težave s kostmi.

Medtem ko jemljete zdravilo CELSENTRI, morate biti seznanjeni s pomembnimi znaki in simptomi.

➔ **Preberite informacije "Drugi možni neželeni učinki kombiniranega zdravljenja okužbe z virusom HIV" v poglavju 4 tega navodila.**

### **Zaščitite druge ljudi**

Okužba s HIV se širi s spolnim stikom z okuženo osebo ali s prenosom okužene krvi (npr. s skupno uporabo injekcijskih igel). Med jemanjem tega zdravila lahko vi (ali vaš otrok) še vedno prenesete okužbo s HIV na druge, čeprav učinkovito zdravljenje to tveganje zmanjša.

➔ Posvetujte se z zdravnikom, kako preprečiti okužbo drugih ljudi.

### **Starejši ljudje**

Zdravilo CELSENTRI je jemalo le malo število ljudi, starih 65 let ali več. Če sodite v to starostno skupino, se glede uporabe zdravila CELSENTRI posvetujte z zdravnikom.



## Otroci

Uporaba zdravila CELSENTRI ni bila raziskana pri otrocih, mlajših od 2 let ali s telesno maso manj kot 10 kg. Zato zdravilo CELSENTRI ni priporočljivo za otroke, mlajše od 2 let ali s telesno maso manj kot 10 kg.

## Druga zdravila in zdravilo CELSENTRI

**Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi (ali vaš otrok) jemljete**, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati **katero koli drugo zdravilo**.

Zdravniku ali farmacevtu morate povedati, če boste vi (ali vaš otrok) začeli jemati novo zdravilo, medtem ko jemljete zdravilo CELSENTRI.

Zdravila, ki vsebujejo **šentjanževko** (*Hypericum perforatum*), verjetno preprečijo pravilno delovanje zdravila CELSENTRI. **Zato jih ne smete jemati, medtem ko jemljete zdravilo CELSENTRI.**

Nekatera zdravila lahko spremenijo količino zdravila CELSENTRI v telesu, če jih vzamete sočasno z zdravilom CELSENTRI. To vključuje:

- druga zdravila za zdravljenje okužbe s **HIV** ali **hepatitisom C** (npr. atazanavir, kobicistat, darunavir, efavirenz, etravirin, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, boceprevir, telaprevir),
- **antibiotike** (klaritromicin, telitromicin, rifampicin, rifabutin),
- zdravila za zdravljenje **glivičnih okužb** (ketokonazol, itrakonazol, flukonazol),
- **antiepileptična** zdravila (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital).

➔ **Zdravniku morate povedati**, če vi (ali vaš otrok) jemljete katero od teh zdravil. Tako vam bo zdravnik lahko predpisal pravilni odmerek zdravila CELSENTRI.

## Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev:

➔ **se posvetujte z zdravnikom** o tveganjih in koristih jemanja zdravila CELSENTRI.

**Ženske, ki so HIV pozitivne, ne smejo dojiti otrok**, kajti okužba z virusom HIV se lahko prenese na otroka z materinim mlekom.

Ni znano, ali sestavine zdravila CELSENTRI lahko prehajajo v materino mleko. Če dojite ali razmišljate o dojenju:

➔ **se nemudoma posvetujte z zdravnikom.**

## Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo CELSENTRI lahko povzroči omotico.

➔ **Ne upravljajte vozil, ne kolesarite, ne uporabljajte orodij in ne upravljajte strojev**, dokler niste prepričani, da nimate te težave.

## Zdravilo CELSENTRI vsebuje sojin lecitin in natrij.

Če ste alergični na arašide ali sojo, ne uporabljajte tega zdravila.

Zdravilo CELSENTRI vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

### **3. Kako jemati zdravilo CELSENTRI**

Pri jemanju ali dajanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravnik vam bo povedal, ali je bolje, da uporabljate peroralno raztopino zdravila CELSENTRI, če vi (ali vaš otrok) ne morete pogoltniti tablet.

#### **Koliko zdravila morate vzeti**

##### **Odrasli**

**Priporočeni odmerek zdravila CELSENTRI je 150 mg, 300 mg ali 600 mg dvakrat na dan,** odvisno od drugih zdravil, ki jih jemljete sočasno. Vedno vzemite odmerek, ki vam ga je predpisal zdravnik.

##### **Osebe, ki imajo težave z ledvicami**

Če imate težave z ledvicami, vam lahko zdravnik spremeni odmerek.

➔ **Posvetujte se z zdravnikom,** če to velja za vas.

##### **Mladostniki in otroci, stari več kot 2 leti in s telesno maso vsaj 10 kg**

Zdravnik bo določil za vas pravilni odmerek zdravila CELSENTRI na podlagi telesne mase in drugih zdravil, ki jih jemljete sočasno.

**Zdravilo CELSENTRI lahko vzamete s hrano ali brez nje.** Zdravilo CELSENTRI morate vedno zaužiti peroralno.

Zdravilo CELSENTRI morate uporabljati v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje okužbe s HIV. Glede napotkov za uporabo teh drugih zdravil glejte njihova navodila za uporabo.

##### **Če ste vzeli ali dali večji odmerek zdravila CELSENTRI, kot bi smeli**

Če pomotoma vzamete ali date večji odmerek zdravila CELSENTRI:

➔ **se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali kontaktirajte najbližjo bolnišnico.**

##### **Če ste pozabili vzeti ali dati zdravilo CELSENTRI**

Če vi (ali vaš otrok) pozabite vzeti odmerek zdravila CELSENTRI, pozabljeni odmerek vzemite ali dajte čim prej in nato nadaljujte z naslednjim odmerkom ob običajnem času.

Če pa je že skoraj čas za naslednji odmerek, ne vzemite ali dajte pozabljenega odmerka. Počakajte na naslednji odmerek ob običajnem času.

**Ne vzemite ali dajte dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.**

##### **Če ste vi ali vaš otrok prenehali jemati zdravilo CELSENTRI**

Zdravilo CELSENTRI jemljite, dokler vam zdravnik ne naroči, da ga prenehajte jemati. Pomembno je, da zdravilo jemljete vsak dan ob pravem času, saj to zagotavlja, da se okužba s HIV v vašem telesu ne širi. Zato je pomembno, da zdravilo CELSENTRI jemljete pravilno, tako kot je opisano zgoraj, razen če vam (ali vašemu otroku) zdravnik naroči, da morate zdravljenje prekiniti.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Zdravniku morate povedati, če opazite karkoli nenavadnega v zvezi s svojim ali otrokovim zdravstvenim stanjem.

##### **Resni neželeni učinki - nemudoma poiščite zdravniško pomoč**

##### **Resne alergijske ali kožne reakcije**

Nekaterim ljudem, ki so jemali zdravilo CELSENTRI, so se pojavile hude in življenjsko ogrožajoče kožne reakcije in alergijske reakcije. Te težave so redke in se lahko pojavijo pri največ 1 od 1.000 oseb, ki jemljejo zdravilo CELSENTRI.

Če se med jemanjem zdravila CELSENTRI pojavi kateri od naslednjih simptomov:

- oteklost obraza, ustnic ali jezika,
- težko dihanje,
- razširjen kožni izpuščaj,
- zvišana telesna temperatura (vročina),
- mehurji in lupljenje kože, zlasti okrog ust, nosu, oči in spolovil.

➔ **Nemudoma poiščite zdravniško pomoč**, če se pojavijo ti simptomi. **Prenehajte jemati zdravilo CELSENTRI.**

##### **Težave z jetri**

Te težave so redke in se lahko pojavijo pri največ 1 od 1.000 bolnikov, ki jemljejo zdravilo CELSENTRI. Pojavijo se naslednji znaki:

- izguba apetita,
- slabost ali bruhanje,
- porumenelost kože ali očesnih beločnic,
- izpuščaj ali srbenje,
- občutek hude utrujenosti,
- bolečine v želodcu ali občutljivost,
- temen urin,
- zaspanost in zmedenost,
- povišana telesna temperatura (vročina).

➔ Če se vam pojavijo ti simptomi, **nemudoma obvestite zdravnika. Prenehajte jemati zdravilo CELSENTRI.**

##### **Drugi neželeni učinki**

**Pogosti neželeni učinki** (pojavijo se lahko pri **1 do 10 od 100 bolnikov**):

- driska, občutek slabosti, bolečine v želodcu, vetrovi (*flatulenca*),
- izguba apetita,
- glavobol, težave s spanjem, depresija,
- izpuščaj (*glejte tudi "Resne alergijske ali kožne reakcije", zgoraj v poglavju 4*),
- občutek šibkosti ali pomankanje energije, anemija (pokaže se na preiskavah krvi),
- zvišanje vrednosti jetrnih encimov (pokaže se na preiskavah krvi), ki je lahko znak težav z jetri (*glejte tudi "Težave z jetri", zgoraj v poglavju 4*).

**Občasni neželeni učinki** (pojavijo se lahko pri **največ 1 od 100 bolnikov**):

- okužba pljuč,
- glivična okužba požiralnika,
- krči (*konvulzije*),
- občutek omotice, omedlevice ali vrtoglavice pri vstajanju,
- odpoved ledvic, proteini v urinu,
- povečana količina snovi, imenovane kreatin fosfokinaza (*CPK – creatine phosphokinase*, pokaže se na preiskavah krvi), ki je lahko znak vnetja ali poškodbe mišic.

**Redki neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- bolečine v prsnem košu (zaradi zmanjšane pretoka krvi skozi srce),
- zmanjšana velikost mišic,
- nekatere vrste raka, kot so rak požiralnika in žolčevoda,
- zmanjšanje števila krvnih celic (pokaže se na preiskavah krvi).

### **Drugi možni neželeni učinki kombiniranega zdravljenja HIV**

Osebam, ki imajo kombinirano zdravljenje okužbe z virusom HIV, se lahko pojavijo še drugi neželeni učinki.

#### **Simptomi okužbe ali vnetja**

Osebe z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) imajo oslabele imunski sistem in so bolj nagnjene k pojavu resnih okužb (*oportunističnih okužb*). Ko začnejo zdravljenje, se imunski sistem lahko okrepi in telo se začne boriti z okužbami.

Pojavijo se lahko **simptomi okužbe in vnetja**, ki jih povzročijo ali:

- stare, prikrita okužbe, ki se znova razplamtijo, ko se telo z njimi bori, ali
- napad imunskega sistema na zdrava tkiva lastnega telesa (*avtoimunske bolezni*).

**Simptomi avtoimunskih bolezni** se lahko pojavijo veliko mesecev po začetku jemanja zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Med simptomi so lahko:

- šibkost mišic,
- oslabelelost, ki se začne v dlaneh in stopalih in se pomika proti trupu,
- razbijanje srca (palpitacije) ali tresenje (tremor),
- hiperaktivnost (pretiran nemir in gibanje).

Če se vam pojavi kakšen simptom okužbe, ali če opazite katerega od zgornjih simptomov:

- ➔ **Nemudoma obvestite zdravnika.** Za okužbo ne vzemite nobenih drugih zdravil, ne da bi se posvetovali z zdravnikom.

#### **Bolečine v sklepih, togost sklepov in težave s kostmi**

Pri nekaterih bolnikih, ki imajo kombinirano zdravljenje okužbe z virusom HIV, se lahko pojavi stanje, imenovano *osteonekroza*. Pri tem pride do odmiranja kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti.

Pogostnost tega stanja ni znana. Verjetnost, da se vam pojavi, je večja:

- če prejimate kombinirano zdravljenje daljše časovno obdobje,
- če jemljete tudi protivnetna zdravila, imenovana kortikosteroidi,
- če pijete alkoholne pijače,
- če imate zelo oslabele imunski sistem,
- če imate prekomerno telesno maso.

**Znaki, na katere morate biti pozorni, so:**

- togost sklepov,

- bolečine (zlasti v kolku, kolenu ali rami),
- oteženo gibanje.

Če opazite katerega od teh simptomov:

→ **Obvestite zdravnika.**

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila CELSENTRI**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila CELSENTRI ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, pretisnem omotu ali nalepki plastenke. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo CELSENTRI**

- Učinkovina je maravirok. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg, 75 mg, 150 mg ali 300 mg maraviroka.
- Druge sestavine zdravila so:

Jedro tablete: mikrokristalna celuloza, brezvodni kalcijev hidrogenfosfat, natrijev karboksimetilškrob, magnezijev stearat.

Filmska obloga: polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), makrogol 3350, smukec, sojin lecitin, indigotin (E132).

### **Izgled zdravila CELSENTRI in vsebina pakiranja**

Filmsko obložene tablete CELSENTRI so modre barve, z oznako “MVC 25”, “MVC 75”, “MVC 150” ali “MVC 300”.

CELSENTRI 25 mg in 75 mg filmsko obložene tablete so na voljo v plastenkah po 120 tablet. CELSENTRI 150 mg in 300 mg filmsko obložene tablete so na voljo v plastenkah, ki vsebujejo 180 tablet, ali v pretisnih omotih, ki vsebujejo 30, 60 ali 90 tablet ter v dvojnem pakiranju s 180 (2 pakiranj po 90) filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

ViiV Healthcare BV, Van Asch van Wijkstraat 55H, 3811 LP Amersfoort, Nizozemska.

**Proizvajalec**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Danmark**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Navodilo za uporabo

### CELSENTRI 20 mg/ml peroralna raztopina maravirok

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo CELSENTRI in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo CELSENTRI
3. Kako jemati zdravilo CELSENTRI
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila CELSENTRI
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo CELSENTRI in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo CELSENTRI vsebuje učinkovino maravirok. Maravirok sodi v skupino zdravil, imenovanih antagonisti CCR5. Zdravilo CELSENTRI deluje tako, da blokira receptor CCR5, ki ga virus HIV uporablja za vstopanje v krvne celice in njihovo okužbo.

**Zdravilo CELSENTRI se uporablja za zdravljenje okužb z virusom humane imunske pomanjkljivosti tipa 1 (HIV-1) pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 2 leti ali več in s telesno maso vsaj 10 kg.**

Zdravilo CELSENTRI morate uporabljati v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje okužbe s HIV. Imenujemo jih *zdravila proti HIV* ali *protiretrovirusna zdravila*.

Zdravilo CELSENTRI kot del kombinirane terapije zmanjša količino virusa HIV v telesu in jo ohrani na nizki ravni. To pomaga telesu, da proizvede večje število CD4 celic v krvi. CD4 celice so bele krvne celice, ki pomagajo telesu v boju proti okužbi.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo CELSENTRI**

##### **Ne jemljite zdravila CELSENTRI**

- če ste vi (ali vaš otrok) **alergični** na maravirok ali arašide ali sojo oziroma katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

➔ Če menite, da to velja za vas ali vašega otroka, **se posvetujte z zdravnikom.**

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja ali dajanja zdravila CELSENTRI se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.



Zdravnik vam mora vzeti kri za preiskave, s katerimi bo ugotovil, ali je zdravilo CELSENTRI za vas primerno zdravilo (ali za vašega otroka, če je bolnik on).

Nekaterim osebam, ki so jemale zdravilo CELSENTRI, so se pojavile resne alergijske reakcije ali kožne reakcije (*glejte tudi "Resni neželeni učinki" v poglavju 4*).

Preden začnete uporabljati to zdravilo, morate zdravniku povedati, če imate vi (ali vaš otrok) ali ste v preteklosti imeli kaj od naštetega:

- težave z **jetri**, vključno s kroničnim **hepatitisom** B ali C. Zdravilo CELSENTRI je namreč jemalo le malo bolnikov, ki so imeli težave z jetri. Morda bo treba delovanje vaših jeter skrbno spremljati. (*Glejte tudi "Težave z jetri" v poglavju 4*.)
- **nizek krvni tlak** vključno z omotico, kadar hitro vstanete ali se vsedete ali v primeru, da jemljete kakšna zdravila za zniževanje krvnega tlaka. To je posledica nenadnega znižanja krvnega tlaka. Če se to zgodi, se uležite (ali naj se vaš otrok uleže), dokler se počutje ne izboljša. Ko boste vstali, to storite kar se da počasi.
- **tuberkulozo** ali hude **glivične okužbe**. Zdravilo CELSENTRI lahko poveča tveganje za razvoj okužb.
- težave z **ledvicami**. To je še posebej pomembno, če jemljete nekatera druga zdravila (*glejte "Druga zdravila in zdravilo CELSENTRI" v nadaljevanju v poglavju 2*).
- **težave s srcem ali obtočili**. Zdravilo CELSENTRI je namreč jemalo le malo bolnikov, ki so imeli resne težave s srcem ali obtočili.

➔ Pred začetkom zdravljenja **se posvetujte z zdravnikom**, če mislite, da se kaj od naštetega nanaša na vas (ali na vašega otroka).

### **Stanja, na katera morate biti pozorni**

Nekaterim bolnikom, ki jemljejo zdravila za okužbo s HIV, se pojavijo druga stanja, ki so lahko resna. Med njimi so:

- simptomi okužb in vnetja,
- bolečine v sklepih, togost sklepov in težave s kostmi.

Medtem ko jemljete zdravilo CELSENTRI, morate biti seznanjeni s pomembnimi znaki in simptomi.

➔ **Preberite informacije "Drugi možni neželeni učinki kombiniranega zdravljenja okužbe z virusom HIV" v poglavju 4 tega navodila.**

### **Zaščitite druge ljudi**

Okužba s HIV se širi s spolnim stikom z okuženo osebo ali s prenosom okužene krvi (npr. s skupno uporabo injekcijskih igel). Med jemanjem tega zdravila lahko vi (ali vaš otrok) še vedno prenesete okužbo s HIV na druge, čeprav učinkovito zdravljenje to tveganje zmanjša.

➔ Posvetujte se z zdravnikom, kako preprečiti okužbo drugih ljudi.

### **Starejši ljudje**

Zdravilo CELSENTRI je jemalo le malo število ljudi, starih 65 let ali več. Če sodite v to starostno skupino, se glede uporabe zdravila CELSENTRI posvetujte z zdravnikom.

### **Otroci**

Uporaba zdravila CELSENTRI ni bila raziskana pri otrocih, mlajših od 2 let ali s telesno maso manj kot 10 kg. Zato zdravilo CELSENTRI ni priporočljivo za otroke, mlajše od 2 let ali s telesno maso manj kot 10 kg.

### **Druga zdravila in zdravilo CELSENTRI**

**Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi (ali vaš otrok) jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.**

Zdravniku ali farmacevtu morate povedati, če boste vi (ali vaš otrok) začeli jemati novo zdravilo, medtem ko jemljete zdravilo CELSENTRI.

Zdravila, ki vsebujejo **šentjanževko** (*Hypericum perforatum*), verjetno preprečijo pravilno delovanje zdravila CELSENTRI. **Zato jih ne smete jemati, medtem ko jemljete zdravilo CELSENTRI.**

Nekatera zdravila lahko spremenijo količino zdravila CELSENTRI v telesu, če jih vzamete sočasno z zdravilom CELSENTRI. To vključuje:

- druga zdravila za zdravljenje okužbe s **HIV** ali **hepatitisom C** (npr. atazanavir, kobicistat, darunavir, efavirenz, etravirin, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, boceprevir, telaprevir),
- **antibiotike** (klaritromicin, telitromicin, rifampicin, rifabutin),
- zdravila za zdravljenje **glivičnih okužb** (ketokonazol, itrakonazol, flukonazol),
- **antiepileptična** zdravila (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital).

➔ **Zdravniku morate povedati**, če vi (ali vaš otrok) jemljete katero od teh zdravil. Tako vam bo zdravnik lahko predpisal pravilni odmerek zdravila CELSENTRI.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči, če menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev:

➔ **se posvetujte z zdravnikom** o tveganjih in koristih jemanja zdravila CELSENTRI.

**Ženske, ki so HIV pozitivne, ne smejo dojiti otrok**, kajti okužba z virusom HIV se lahko prenese na otroka z materinim mlekom.

Ni znano, ali sestavine zdravila CELSENTRI lahko prehajajo v materino mleko. Če dojite ali razmišljate o dojenju:

➔ **Nemudoma se posvetujte z zdravnikom.**

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo CELSENTRI lahko povzroči omotico.

➔ **Ne upravljajte vozil, ne kolesarite, ne uporabljajte orodij in ne upravljajte strojev**, dokler niste prepričani, da nimate te težave.

### **Zdravilo CELSENTRI vsebuje natrijev benzoat in natrij.**

Zdravilo CELSENTRI vsebuje 1 mg natrijevega benzoata (E 211) na mililiter.

Zdravilo CELSENTRI vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na mililiter, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

## **3. Kako jemati zdravilo CELSENTRI**

Pri jemanju ali dajanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravnik vam bo povedal, ali je bolje, da uporabljate peroralno raztopino zdravila CELSENTRI, če vi (ali vaš otrok) ne morete pogoltniti tablet.

### **Koliko zdravila morate vzeti**

#### **Odrasli**

Priporočeni odmerek zdravila CELSENTRI je ali **150 mg (7,5 ml), 300 mg (15 ml) ali 600 mg (30 ml) dvakrat na dan**, odvisno od drugih zdravil, ki jih jemljete sočasno. Vedno vzemite odmerek, ki vam ga je predpisal zdravnik.

#### **Osebe, ki imajo težave z ledvicami**

Če imate težave z ledvicami, vam lahko zdravnik spremeni odmerek.

➔ **Posvetujte se z zdravnikom**, če to velja za vas.

#### **Mladostniki in otroci, stari več kot 2 leti in s telesno maso vsaj 10 kg**

Zdravnik bo določil za vas pravilni odmerek zdravila CELSENTRI na podlagi telesne mase in drugih zdravil, ki jih jemljete sočasno.

**Glejte diagram in navodila na koncu tega poglavja, da boste vedeli, kako odmeriti in vzeti (ali dati) odmerek tega zdravila.**

**Zdravilo CELSENTRI lahko vzamete s hrano ali brez nje.** Zdravilo CELSENTRI morate vedno zaužiti peroralno.

Zdravilo CELSENTRI morate uporabljati v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje okužbe s HIV. Glede napotkov za uporabo teh drugih zdravil glejte njihova navodila za uporabo.

#### **Če ste vzeli ali dali večji odmerek zdravila CELSENTRI, kot bi smeli**

Če pomotoma vzamete ali date večji odmerek zdravila CELSENTRI:

➔ **se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali kontaktirajte najbližjo bolnišnico.**

#### **Če ste pozabili vzeti ali dati zdravilo CELSENTRI**

Če vi (ali vaš otrok) pozabite vzeti odmerek zdravila CELSENTRI, pozabljeni odmerek vzemite ali dajte čim prej in nato nadaljujte z naslednjim odmerkom ob običajnem času.

Če pa je že skoraj čas za naslednji odmerek, ne vzemite ali dajte pozabljenega odmerka. Počakajte na naslednji odmerek ob običajnem času.

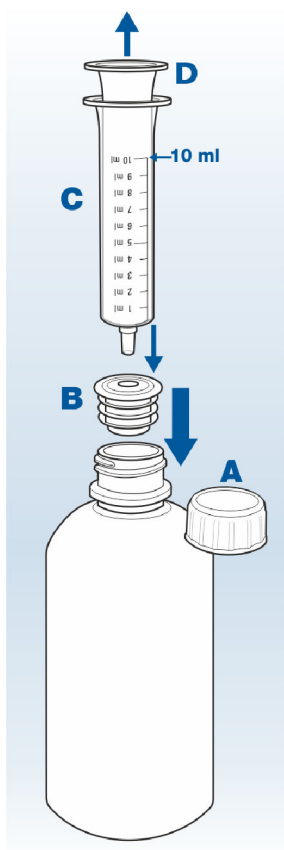
**Ne vzemite ali dajte dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.**

#### **Če ste vi ali vaš otrok prenehali jemati zdravilo CELSENTRI**

Zdravilo CELSENTRI jemljite, dokler vam zdravnik ne naroči, da ga prenehajte jemati. Pomembno je, da zdravilo jemljete vsak dan ob pravem času, saj to zagotavlja, da se okužba s HIV v vašem telesu ne širi. Zato je pomembno, da zdravilo CELSENTRI jemljete pravilno, tako kot je opisano zgoraj, razen če vam (ali vašemu otroku) zdravnik naroči, da morate zdravljenje prekiniti.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## Kako odmeriti odmerek in vzeti zdravilo



Za točno odmerjanje odmerka uporabite aplikator za peroralno odmerjanje, ki je priložen v pakiranju.

1. **Odstranite pokrovček plastenke (A).** Varno ga shranite.
2. Trdno primite plastenko. **Potisnite plastični nastavek (B) v vrat plastenke,** tako da je v celoti vstavljen.
3. **Aplikator (C) trdno vstavite** v nastavek.
4. Obrnite plastenko na glavo.
5. **Izlecite bat aplikatorja (D),** dokler aplikator ne vsebuje prvega dela celotnega odmerka.
6. Obrnite plastenko tako, da bo pokonci. **Odstranite aplikator** iz nastavka.
7. **Dajte si aplikator v usta (ali ga dajte v usta otroku)** in prislonite konico aplikatorja ob notranjo stran lica. **Bat počasi potiskajte noter,** da boste imeli čas pogoltniti. **Ne** potisnite premočno in ne brizgnite tekočine v zadnji del žrela, ker to lahko sproži dušenje.
8. Na enak način **ponavljajte korake od 3 do 7,** dokler ni uporabljen celotni odmerek. Če je na primer odmerek 15 ml, boste potrebovali enega in pol polnega aplikatorja zdravila.
9. Po uporabi **odstranite** aplikator in ga skrbno **operite** s čisto vodo. Pustite, naj se popolnoma posuši, preden ga ponovno uporabite.
10. **Plastenko tesno zaprite** s pokrovčkom; nastavek pustite nameščen.

Neuporabljeno peroralno raztopino zavržite 60 dni po prvem odprtju plastenke.

## 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Zdravniku morate povedati, če opazite karkoli nenavadnega v zvezi s svojim ali otrokovim zdravstvenim stanjem.

### **Resni neželeni učinki - nemudoma poiščite zdravniško pomoč**

#### **Resne alergijske ali kožne reakcije**

Nekaterim ljudem, ki so jemali zdravilo CELSENTRI, so se pojavile hude in življenjsko ogrožajoče kožne reakcije in alergijske reakcije. Te težave so redke in se lahko pojavijo pri največ 1 od 1.000 oseb, ki jemljejo zdravilo CELSENTRI.

Če se med jemanjem zdravila CELSENTRI pojavi kateri od naslednjih simptomov:

- oteklost obraza, ustnic ali jezika,
- težko dihanje,
- razširjen kožni izpuščaj,
- zvišana telesna temperatura (vročina),
- mehurji in lupljenje kože, zlasti okrog ust, nosu, oči in spolovil.

➔ **Nemudoma poiščite zdravniško pomoč**, če se pojavijo ti simptomi. **Prenehajte jemati zdravilo CELSENTRI.**

#### **Težave z jetri**

Te težave so redke in se lahko pojavijo pri največ 1 od 1.000 bolnikov, ki jemljejo zdravilo CELSENTRI. Pojavijo se naslednji znaki:

- izguba apetita,
- slabost ali bruhanje,
- porumenelost kože ali očesnih beločnic,
- izpuščaj ali srbenje,
- občutek hude utrujenosti,
- bolečine v želodcu ali občutljivost,
- temen urin,
- zaspanost in zmedenost,
- povišana telesna temperatura (vročina).

➔ Če se vam pojavijo ti simptomi, **nemudoma obvestite zdravnika. Prenehajte jemati zdravilo CELSENTRI.**

#### **Drugi neželeni učinki**

**Pogosti neželeni učinki** (pojavijo se lahko pri **1 do 10 od 100 bolnikov**):

- driska, občutek slabosti, bolečine v želodcu, vetrovi (*flatulenca*),
- izguba apetita,
- glavobol, težave s spanjem, depresija,
- izpuščaj (*glejte tudi "Resne alergijske ali kožne reakcije", zgoraj v poglavju 4*),
- občutek šibkosti ali pomanjkanje energije, anemija (pokaže se na preiskavah krvi),
- zvišanje vrednosti jetrnih encimov (pokaže se na preiskavah krvi), ki je lahko znak težav z jetri (*glejte tudi "Težave z jetri", zgoraj v poglavju 4*).

**Občasni neželeni učinki** (pojavijo se lahko pri **največ 1 od 100 bolnikov**):

- okužba pljuč,
- glivična okužba požiralnika,
- krči (*konvulzije*),
- občutek omotice, omedlevice ali vrtoglavice pri vstajanju,

- odpoved ledvic, proteini v urinu,
- povečana količina snovi, imenovane kreatin fosfokinaza (CPK – *creatine phosphokinase*, pokaže se na preiskavah krvi), ki je lahko znak vnetja ali poškodbe mišic.

**Redki neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- bolečine v prsnem košu (zaradi zmanjšane pretoka krvi skozi srce),
- zmanjšana velikost mišic,
- nekatere vrste raka, kot so rak požiralnika in žolčevoda,
- zmanjšanje števila krvnih celic (pokaže se na preiskavah krvi).

**Drugi možni neželeni učinki kombiniranega zdravljenja HIV**

Osebam, ki imajo kombinirano zdravljenje okužbe z virusom HIV, se lahko pojavijo še drugi neželeni učinki.

**Simptomi okužbe ali vnetja**

Osebe z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) imajo oslabelel imunski sistem in so bolj nagnjene k pojavu resnih okužb (*oportunističnih okužb*). Ko začnejo zdravljenje, se imunski sistem lahko okrepi in telo se začne boriti z okužbami.

Pojavijo se lahko **simptomi okužbe in vnetja**, ki jih povzročijo ali:

- stare, prikrita okužbe, ki se znova razplamtijo, ko se telo z njimi bori, ali
- napad imunskega sistema na zdrava tkiva lastnega telesa (*avtoimunske bolezni*).

**Simptomi avtoimunskih bolezni** se lahko pojavijo veliko mesecev po začetku jemanja zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Med simptomi so lahko:

- šibkost mišic,
- oslabelost, ki se začne v dlaneh in stopalih in se pomika proti trupu,
- razbijanje srca (palpitacije) ali tresenje (tremor),
- hiperaktivnost (pretiran nemir in gibanje).

Če se vam pojavi kakšen simptom okužbe, ali če opazite katerega od zgornjih simptomov:

- ➔ **Nemudoma obvestite zdravnika.** Za okužbo ne vzemite nobenih drugih zdravil, ne da bi se posvetovali z zdravnikom.

**Bolečine v sklepih, togost sklepov in težave s kostmi**

Pri nekaterih bolnikih, ki imajo kombinirano zdravljenje okužbe z virusom HIV, se lahko pojavi stanje, imenovano *osteonekroza*. Pri tem pride do odmiranja kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti.

Pogostnost tega stanja ni znana. Verjetnost, da se vam pojavi, je večja:

- če prejemate kombinirano zdravljenje daljše časovno obdobje,
- če jemljete tudi protivnetna zdravila, imenovana kortikosteroidi,
- če pijete alkoholne pijače,
- če imate zelo oslabelel imunski sistem,
- če imate prekomerno telesno maso.

**Znaki, na katere morate biti pozorni, so:**

- togost sklepov,
- bolečine (zlasti v kolku, kolenu ali rami),
- oteženo gibanje.

Če opazite katerega od teh simptomov:

→ **Obvestite zdravnika.**

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila CELSENTRI**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila CELSENTRI ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na platenki in nalepki škatle. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Peroralno raztopino shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zavržite 60 dni po prvem odprtju. Datum, ko morate peroralno raztopino zavreči, vpišite v predvideni prostor na škatli. Ta datum morate vpisati takoj, ko platenko odprete za prvo uporabo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo CELSENTRI**

- Učinkovina je maravirok. En mililiter peroralne raztopine vsebuje 20 mg maraviroka.
- Druge sestavine zdravila so: citronska kislina (brezvodna), natrijev citrat dihidrat, sukraloza, natrijev benzoat (E 211), aroma jagode (501440T), prečiščena voda.

### **Izgled zdravila CELSENTRI in vsebina pakiranja**

Peroralna raztopina CELSENTRI je na voljo v škatlah, ki vsebujejo platenko iz polietilena velike gostote, na kateri je za otroke varna zaporka. Raztopina je brezbarvna in jagodnega okusa. Platenka vsebuje 230 ml raztopine maraviroka (20 mg/ml). Pakiranju je priložen aplikator za peroralno odmerjanje in nastavek za platenko, ki ga je treba pred uporabo namestiti v platenko.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

#### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

#### **Proizvajalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

ГлаксоСМИТКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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



**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
[lv-epasts@gsk.com](mailto:lv-epasts@gsk.com)

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu>.