

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

CELSENTRI 25 mg filmom obložene tablete
CELSENTRI 75 mg filmom obložene tablete
CELSENTRI 150 mg filmom obložene tablete
CELSENTRI 300 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

CELSENTRI 25 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg maraviroka.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna filmom obložena tableta od 25 mg sadrži 0,14 mg sojinog lecitina.

CELSENTRI 75 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg maraviroka.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna filmom obložena tableta od 75 mg sadrži 0,42 mg sojinog lecitina.

CELSENTRI 150 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg maraviroka.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna filmom obložena tableta od 150 mg sadrži 0,84 mg sojinog lecitina.

CELSENTRI 300 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg maraviroka.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna filmom obložena tableta od 300 mg sadrži 1,68 mg sojinog lecitina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

CELSENTRI 25 mg filmom obložene tablete

Plave, bikonveksne, ovalne filmom obložene tablete približnih dimenzija 4,6 mm x 8,0 mm, s utisnutom oznakom „MVC 25“.

CELSENTRI 75 mg filmom obložene tablete

Plave, bikonveksne, ovalne filmom obložene tablete približnih dimenzija 6,74 mm x 12,2 mm, s utisnutom oznakom „MVC 75“.

CELSENTRI 150 mg filmom obložene tablete

Plave, bikonveksne, ovalne filmom obložene tablete približnih dimenzija 8,56 mm x 15,5 mm, s utisnutom oznakom „MVC 150“.

CESENTRI 300 mg filmom obložene tablete

Plave, bikonveksne, ovalne filmom obložene tablete približnih dimenzija 10,5 mm x 19,0 mm, s utisnutom oznakom „MVC 300“.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

CESENTRI je u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima indiciran u liječenju prethodno liječenih odraslih osoba, adolescenata i djece u dobi od 2 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 10 kg kod kojih je kao uzročnik bolesti utvrđen samo CCR5-tropni HIV-1 (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju HIV infekcije.

Doziranje

Prije početka uzimanja lijeka CESENTRI potrebno je potvrditi da je prisutan samo CCR5-tropni HIV-1 (tj. da nisu prisutni CXCR4 ili dvostruko/miješani tropni virusi), korištenjem primjereno validirane i osjetljive metode detekcije na svježe uzetom uzorku krvi. U kliničkim ispitivanjima za CESENTRI korištena je Monogram Trofile metoda (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Tropizam virusa nije moguće sa sigurnošću odrediti temeljem podataka o prethodnom liječenju niti analizom ranije pohranjenih uzoraka krvi.

Za sada još nema podataka koji se odnose na ponovnu primjenu lijeka CESENTRI kod bolesnika koji trenutno imaju detektabilan samo CCR5-tropni HIV-1, a koji u anamnezi imaju podatak o neuspjehu liječenja lijekom CESENTRI (ili drugim CCR5 antagonistima) infekcije s CXCR4 ili dvojno/miješano tropnim virusom. Nema podataka o prebacivanju virološki suprimiranih bolesnika liječenih lijekom neke druge antiretrovirusne skupine na CESENTRI. Potrebno je razmotriti druge mogućnosti liječenja.

Odrasli

Preporučena doza lijeka CESENTRI je 150 mg (u kombinaciji sa snažnim inhibitorom CYP3A, uz snažan induktor CYP3A ili bez njega), 300 mg (bez snažnih inhibitora ili induktora CYP3A) ili 600 mg dva puta na dan (u kombinaciji sa snažnim induktorom CYP3A, ali bez snažnog inhibitora CYP3A), ovisno o interakcijama s istodobno primijenjenim antiretrovirusnim i ostalim lijekovima (vidjeti dio 4.5).

Djeca u dobi od 2 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 10 kg

Preporučena doza lijeka CESENTRI treba se temeljiti na tjelesnoj težini (kg) i ne smije biti veća od preporučene doze za odrasle. Ako nije sigurno da dijete može progutati CESENTRI tablete, treba propisati oralnu otopinu (20 mg/ml) (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za CESENTRI oralnu otopinu).

Preporučena doza lijeka CESENTRI razlikuje se ovisno o interakcijama s istodobno primijenjenim antiretrovirusnim i drugim lijekovima. Vidjeti dio 4.5 za odgovarajuće doze za odrasle.

Zbog interakcija između lijekova, mnogi lijekovi značajno utječu na izloženost maraviroku. Prije nego što odredite dozu lijeka CESENTRI na temelju tjelesne težine, pogledajte Tablicu 2 u dijelu 4.5 i pažljivo odredite odgovarajuću dozu za odrasle. Odgovarajuća pedijatrijska doza može se zatim utvrditi iz Tablice 1 u nastavku. Ako i dalje niste sigurni, obratite se ljekarniku za savjet.

Tablica 1 Preporučeni režim doziranja za djecu u dobi od 2 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 10 kg

Doza za odrasle*	Istodobno primijenjeni lijekovi	Doza lijeka CELSENTRI za djecu na temelju tjelesne težine			
		od 10 do manje od 20 kg	od 20 do manje od 30 kg	od 30 do manje od 40 kg	najmanje 40 kg
150 mg dva puta na dan	CELSENTRI u kombinaciji s lijekovima koji su snažni inhibitori CYP3A (uz induktor CYP3A ili bez njega)	50 mg dva puta na dan	75 mg dva puta na dan	100 mg dva puta na dan	150 mg dva puta na dan
300 mg dva puta na dan	CELSENTRI u kombinaciji s lijekovima koji nisu snažni inhibitori CYP3A ni snažni induktori CYP3A	Nema dovoljno podataka koji bi poduprli ove doze		300 mg dva puta na dan	300 mg dva puta na dan
600 mg dva puta na dan	CELSENTRI u kombinaciji s lijekovima koji su induktori CYP3A (bez snažnog inhibitora CYP3A)	Nema dovoljno podataka koji bi poduprli ove doze, pa se primjena lijeka CELSENTRI ne preporučuje u djece koja istodobno uzimaju lijekove koji bi u odraslih zahtijevali primjenu doze od 600 mg dva puta na dan.			

*Na temelju interakcija između lijekova (vidjeti dio 4.5)

Posebne populacije

Starije osobe

Iskustva s primjenom lijeka u bolesnika starijih od 65 godina su ograničena (vidjeti dio 5.2), stoga se CELSENTRI treba oprezno primjenjivati u ovoj populaciji bolesnika.

Oštećenje bubrega

U odraslih bolesnika s klirensom kreatinina < 80 ml/min koji istodobno primaju snažne inhibitore CYP3A4, interval doziranja maraviroka treba prilagoditi na 150 mg jedanput na dan (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Primjeri lijekova/režima koji djeluju kao snažni inhibitori CYP3A4:

- inhibitori proteaza pojačani ritonavinom (osim tipranavira/ritonavira)
- kobicistat
- itrakonazol, vorikonazol, klaritromicin i telitromicin
- telaprevir i boceprevir

CELSENTRI treba primjenjivati uz oprez u odraslih bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) koji uzimaju snažne inhibitore CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Nema dostupnih podataka na temelju kojih bi se preporučila specifična doza za pedijatrijske bolesnike s oštećenjem bubrega. Stoga CELSENTRI treba primjenjivati uz oprez u toj populaciji.

Oštećenje jetre

Podaci o primjeni lijeka u odraslih bolesnika s oštećenom jetrom su ograničeni i nema dostupnih podataka na temelju kojih bi se preporučila specifična doza za pedijatrijske bolesnike. Stoga CELSENTRI treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijski bolesnici (djeca mlađa od 2 godine ili tjelesne težine manje od 10 kg)

Sigurnost i djelotvornost lijeka CELSENTRI u djece mlađe od 2 godina ili tjelesne težine manje od 10 kg nisu ustanovljene (vidjeti dio 5.2). Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Peroralna primjena.

CELSENTRI se može uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, kikiriki, soju ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Jetrena bolest

Sigurnost i djelotvornost maraviroka nije posebno ispitivana kod bolesnika sa značajnijim postojećim poremećajima jetre.

Prijavljeni su slučajevi hepatotoksičnosti i zatajenja jetre, uzrokovani alergijskom reakcijom na maravirok. Osim toga, uočen je povećan broj jetrenih nuspojava povezan s uzimanjem maraviroka tijekom ispitivanja na već liječenim bolesnicima s HIV infekcijom, iako treba napomenuti da nije bilo ukupnog povećanja oštećenja jetrenih funkcija stupnja 3/4 ACTG klasifikacije (vidjeti dio 4.8). Hepatobilijarni poremećaji zabilježeni u prethodno neličenih bolesnika bili su rijetki i podjednako raspoređeni u svim liječenim skupinama (vidjeti dio 4.8). Kod bolesnika s od ranije postojećim oštećenjem funkcije jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, primijećena je povećana učestalost poremećaja jetrene funkcije tijekom primjene kombinirane antiretrovirusne terapije i stoga ih je potrebno nadzirati sukladno standardnoj medicinskoj praksi.

Kod svakog bolesnika kod kojeg se pojave znakovi ili simptomi akutnog hepatitisa, posebice ako se sumnja na reakciju preosjetljivosti na lijek, odnosno u slučaju povišenja jetrenih transaminaza u kombinaciji s kožnim osipom ili drugim sistemskim znakovima potencijalne preosjetljivosti (npr. osipa praćenog svrbežom, eozinofilije ili povišenog IgE), treba svakako razmotriti prekid primjene maraviroka.

Ograničeni su podaci u bolesnika s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C (vidjeti dio 5.1). Treba biti posebno oprezan u liječenju tih bolesnika. U slučaju istodobne primjene antivirusnih lijekova za hepatitis B i/ili C, molimo obratite pozornost na relevantne informacije o svojstvima tih lijekova.

Iskustva su ograničena kod bolesnika sa smanjenom funkcijom jetre zbog čega se maravirok treba oprezno primjenjivati u toj populaciji bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Teške kožne reakcije i reakcije preosjetljivosti

U bolesnika koji su uzimali maravirok prijavljene su reakcije preosjetljivosti, uključujući teške i potencijalno po život opasne događaje, najčešće pri istodobnoj primjeni s drugim lijekovima povezanim s tim reakcijama. Navedene reakcije uključivale su osip, vrućicu te ponekad disfunkciju organa i zatajenje jetre. Ako se pojave znakovi ili simptomi teških kožnih reakcija ili reakcija preosjetljivosti, odmah prekinite primjenu maraviroka i drugih suspektih lijekova. Potrebno je

nadzirati klinički status i relevantne biokemijske parametre te uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

Sigurnost za kardiovaskularni sustav

Podaci o primjeni maraviroka kod bolesnika s teškim bolestima kardiovaskularnog sustava su ograničeni, zbog toga je potreban poseban oprez kad se maravirok primjenjuje u liječenju ovih bolesnika. U pivotalnim studijama prethodno liječenih bolesnika događaji koronarne bolesti srca bili su češći u bolesnika liječenih maravirokom nego u bolesnika na placebo (11 slučajeva tijekom 609 PY naspram 0 slučajeva tijekom 111 PY ili tijekom razdoblja praćenja). U prethodno neliječeni bolesnika takvi su se događaji javljali s usporedivo niskom stopom kako u skupini liječenoj maravirokom, tako i u kontrolnoj skupini (efavirenz).

Posturalna hipotenzija

Kad je maravirok primjenjivan u dozama višim od preporučenih, tijekom studija na zdravim ispitanicima, učestalost simptomatske posturalne hipotenzije bila je veća nego pri primjeni placebo. Potreban je oprez kada se maravirok primjenjuje u bolesnika koji istodobno primaju lijekove za koje se zna da snižuju krvni tlak. Maravirok treba primjenjivati uz oprez i u bolesnika s teškom bubrežnom insuficijencijom te u bolesnika koji imaju faktore rizika za posturalnu hipotenziju ili posturalnu hipotenziju u anamnezi. U bolesnika s popratnim kardiovaskularnim bolestima može postojati povećan rizik od kardiovaskularnih nuspojava izazvanih posturalnom hipotenzijom.

Oštećenje bubrega

U bolesnika s teškom bubrežnom insuficijencijom može doći do povećanog rizika posturalne hipotenzije ako se liječe snažnim inhibitorima izoenzima CYP3A ili inhibitorima proteaze (IP) pojačanog djelovanja i maravirokom. Taj je rizik rezultat potencijalnog porasta maksimalnih koncentracija maraviroka u slučaju istodobne primjene maraviroka i snažnih inhibitora CYP3A ili inhibitora proteaze (IP) pojačanog djelovanja.

Sindrom ponovnog uspostavljanja imunosti

Kod HIV zaraženih bolesnika sa znakovima teške imunodeficijencije može, nakon započinjanja kombinirane antiretrovirusne terapije (CART), doći do pojave jake upalne reakcije na asimptomatske ili oportunističke patogene uzročnike uz ozbiljnu kliničku sliku odnosno pogoršanje znakova bolesti. Takve se reakcije obično viđaju tijekom prvih tjedana ili mjeseci po početku primjene CART. Najvažniji primjeri su citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili žarišne infekcije mikobakterijom te pneumonija uzrokovana s *Pneumocystis jiroveci* (ranije poznata pod nazivom *Pneumocystis carinii*). Svaki simptom upale treba dobro procijeniti i u slučaju potrebe započeti liječenje. U uvjetima imunološke reaktivacije prijavljeni su i autoimuni poremećaji (kao što je Gravesova bolest i autoimuni hepatitis); međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa bolesti je varijabilnije pa se ti događaji mogu javiti i mjesecima nakon započinjanja liječenja.

Tropizam

Maravirok treba primjenjivati samo onda kada je utvrđen jedino CCR5-tropni HIV-1 (tj. kada nisu detektibilni CXCR4 ili dvostruko/miješani tropni virus), korištenjem primjereno validirane i osjetljive metode detekcije (vidjeti dijelove 4.1, 4.2 i 5.1). U kliničkim ispitivanjima maraviroka korištena je Monogram Trofile metoda. Tropizam virusa nije moguće sa sigurnošću odrediti prema podacima o liječenju kao niti analizom ranije pohranjenih uzoraka krvi.

Promjene tropizma virusa događaju se tijekom vremena kod bolesnika zaraženih s HIV-1. Zbog toga liječenje treba započeti u kratkom vremenu nakon utvrđivanja tropizma virusa.

Prethodna rezistencija na ostale skupine antiretrovirusnih lijekova pokazala se sličnom kod prethodno neutvrđenog CXCR4 tropnog virusa iz manje virusne populacije, kao i kod CCR5 tropnog virusa.

Maravirok se ne preporučuje bolesnicima koji nisu prethodno liječeni, temeljem rezultata kliničke studije provedene na toj populaciji (vidjeti dio 5.1).

Prilagođavanje doze

Liječnici trebaju voditi računa o odgovarajućem prilagođavanju doze kad se maravirok primjenjuje istodobno sa snažnim inhibitorima i/ili induktorima CYP3A4 jer može doći do promjene koncentracije i terapijskog učinka maraviroka (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5). Molimo također obratiti pozornost na odgovarajuće Sažetke opisa svojstava lijeka drugih antiretrovirusnih lijekova koji se primjenjuju u kombinaciji.

Osteonekroza

Iako se pretpostavlja da nastaje zbog više uzroka (primjena kortikosteroida, konzumacija alkohola, teška imunosupresija, povišeni indeks tjelesne mase), osteonekroza je najčešće uočena kod bolesnika s uznapredovalom bolešću uzrokovanom HIV-om i/ili onih kod kojih je kroz dulje razdoblje primjenjivana kombinirana antiretrovirusna terapija (CART). Bolesnike treba savjetovati da se obrate liječniku ako primijete pojavu stalnih tupih i povremeno jačih bolova u zglobovima, ukočenost zglobova ili otežanu pokretljivost zglobova.

Potencijalni učinak na imunitet

Antagonisti CCR5 mogu utjecati na slabljenje imunološkog odgovora na neke infekcije. O tome treba voditi računa kod liječenja infekcija poput aktivne tuberkuloze ili invazivnih gljivičnih infekcija. Incidencija infekcija koje ukazuju na AIDS, utvrđena tijekom pivotalnih studija bila je slična i u skupinama bolesnika koji su uzimali maravirok i u skupinama u kojima je primjenjivan placebo.

Pomoćne tvari

CELSENTRI sadrži sojin lecitin.

Bolesnicima preosjetljivima na kikiriki ili soju ne smije se davati CELSENTRI.

CELSENTRI sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Maravirok metaboliziraju enzimi citokroma P450 CYP3A4 i CYP3A5. Istodobna primjena maraviroka s lijekovima koji induciraju CYP3A4 može sniziti koncentraciju maraviroka i umanjiti njegov terapijski učinak. Istodobna primjena maraviroka s lijekovima koji inhibiraju CYP3A4 može dovesti do povišenja koncentracije maraviroka u plazmi. Preporučuje se prilagoditi dozu maraviroka kod istodobne primjene sa snažnim inhibitorima i/ili induktorima CYP3A4. Dodatne pojedinosti o istodobno primijenjenim lijekovima navedene su u Tablici 2.

Maravirok je supstrat P-glikoproteina i OATP1B1 prijenosnika, ali učinak tih prijenosnika na izloženost maraviroku nije poznat.

Prema *in vitro* i kliničkim podacima, maravirok ima slab potencijal da utječe na farmakokinetiku istodobno primijenjenih lijekova. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da maravirok u klinički relevantnim koncentracijama ne inhibira OATP1B1, MRP2 ni glavne enzime P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4). Maravirok nije pokazao klinički značajan učinak na farmakokinetiku midazolama, oralnih kontraceptiva etinilestradiola i levonorgestrela, ili na omjer 6β-hidroksikortizol / kortizol u mokraći, što govori u prilog nepostojanja inhibicije odnosno indukcije CYP3A4 *in vivo*. Pri višim koncentracijama maraviroka ne može se isključiti potencijalna inhibicija CYP2D6.

Renalni klirens maraviroka iznosi približno 23% od ukupnog klirensa maraviroka u slučaju kad nema istodobne primjene CYP3A4 inhibitora. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da maravirok u klinički relevantnim koncentracijama ne inhibira nijedan od glavnih prijenosnika za unos tvari u bubrezima (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 i OCTN2). Osim toga, istodobna primjena maraviroka s tenofovirom (izlučuje se bubrezima) i kotrimoksazolom (sadrži trimetoprim, inhibitor transporta kationa u bubrezima) nije dovela do promjene farmakokinetike maraviroka. K tome, niti istodobna primjena maraviroka s lamivudinom/zidovudinom nije pokazala utjecaj maraviroka na farmakokinetiku lamivudina (primarno se uklanja putem bubrega) ni zidovudina (ne metabolizira se preko P450 i uklanja se bubrezima). Maravirok inhibira P-glikoprotein *in vitro* (IC₅₀ iznosi 183 μM). Međutim, maravirok ne utječe značajno na farmakokinetiku digoksina *in vivo*. Ne može se isključiti mogućnost da maravirok može povećati izloženost dabigatran eteksilatu, supstratu za P-glikoprotein.

Tablica 2: Interakcije i preporuke za doziranje u odraslih^a kod primjene s drugim lijekovima

Lijekovi prema terapijskim područjima (doza lijeka CELSENTRI primijenjena u studiji)	Učinci na koncentraciju djelatne tvari Promjena geometrijske sredine, ako nije drugačije navedeno	Preporuke pri istodobnoj primjeni s drugim lijekovima u odraslih
ANTIMIKROBNI LIJEKOVI		
Antiretrovirusni lijekovi		
Farmakokinetički pojačivači		
Kobicistat	Interakcija nije ispitivana. Kobicistat je snažan inhibitor CYP3A4.	Kada se primjenjuje istodobno s režimom koji sadrži kobicistat, dozu lijeka CELSENTRI treba smanjiti na 150 mg dvaput na dan.
Nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI)		
Lamivudin 150 mg 2x dnevno (maravirok 300 mg 2x dnevno)	Lamivudin AUC ₁₂ : ↔ 1,13 Lamivudin C _{max} : ↔ 1,16 Koncentracije maraviroka nisu određivane, učinak nije očekivan.	Nisu primijećene/očekivane značajne interakcije. CELSENTRI 300 mg 2x dnevno i NRTI mogu se primjenjivati istodobno bez prilagođavanja doze.
Tenofovir 300 mg 1x dnevno (maravirok 300 mg 2x dnevno)	Maravirok AUC ₁₂ : ↔ 1,03 Maravirok C _{max} : ↔ 1,03 Koncentracije tenofovira nisu određivane, učinak nije očekivan.	
Zidovudin 300 mg 2x dnevno (maravirok 300 mg 2x dnevno)	Zidovudin AUC ₁₂ : ↔ 0,98 Zidovudin C _{max} : ↔ 0,92 Koncentracije maraviroka nisu određivane, učinak nije očekivan.	
Inhibitori integraze		
Elvitegravir/ritonavir 150/100 mg 1x dnevno (maravirok 150 mg 2x dnevno)	Maravirok AUC ₁₂ : ↑ 2,86 (2,33-3,51) Maravirok C _{max} : ↑ 2,15 (1,71-2,69) Maravirok C ₁₂ : ↑ 4,23 (3,47-5,16) Elvitegravir AUC ₂₄ : ↔ 1,07 (0,96-1,18) Elvitegravir C _{max} : ↔ 1,01 (0,89-1,15) Elvitegravir C ₂₄ : ↔ 1,09 (0,95-1,26)	Elvitegravir je u monoterapiji indiciran samo u kombinaciji s određenim inhibitorima proteaze pojačanima ritonavinom. Ne očekuje se da će elvitegravir sam po sebi utjecati na izloženost maraviroku u klinički značajnoj mjeri, pa se primijećeni učinak pripisuje ritonaviru. Stoga dozu lijeka CELSENTRI treba prilagoditi sukladno preporukama za istodobnu primjenu s odgovarajućom kombinacijom

		inhibitora proteaze/ritonavira (vidjeti 'inhibitori proteaze').
Raltegravir 400 mg 2x dnevno (maravirok 300 mg 2x dnevno)	Maravirok AUC ₁₂ : ↓ 0,86 Maravirok C _{max} : ↓ 0,79 Raltegravir AUC ₁₂ : ↓ 0,63 Raltegravir C _{max} : ↓ 0,67 Raltegravir C ₁₂ : ↓ 0,72	Nisu primijećene klinički značajne interakcije. CELSENTRI 300 mg dva puta na dan i raltegravir mogu se primjenjivati istodobno bez prilagođavanja doze.
Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg 1x dnevno (maravirok 100 mg 2x dnevno)	Maravirok AUC ₁₂ : ↓ 0,55 Maravirok C _{max} : ↓ 0,49 Koncentracije efavirenta nisu određivane, učinak nije očekivan.	Dozu lijeka CELSENTRI treba povisiti na 600 mg 2x dnevno kada se primjenjuje istodobno s efavirenzom, a bez IP ili drugih snažnih inhibitora CYP3A4. Za kombinaciju s efavirenzom + IP, vidjeti niže u tablici.
Etravirin 200 mg 2x dnevno (maravirok 300 mg 2x dnevno)	Maravirok AUC ₁₂ : ↓ 0,47 Maravirok C _{max} : ↓ 0,40 Etravirin AUC ₁₂ : ↔ 1,06 Etravirin C _{max} : ↔ 1,05 Etravirin C ₁₂ : ↔ 1,08	Etravirin je odobren samo za primjenu s pojačanim inhibitorima proteaze. Za kombinaciju s etravirinom + IP vidjeti dolje.
Nevirapin 200 mg 2x dnevno (maravirok 300 mg pojedinačna doza)	Maravirok AUC ₁₂ : ↔ u usporedbi s ranije provedenim liječenjem Maravirok C _{max} : ↑ u usporedbi s ranije provedenim liječenjem Koncentracije nevirapina nisu određivane, učinak nije očekivan.	Usporedba s podacima iz ranije provedenih liječenja upućuje da CELSENTRI 300 mg 2x dnevno i nevirapin mogu biti istodobno primijenjeni bez prilagođavanja doze.
Inhibitori proteaze (IP)		
Atazanavir 400 mg 1x dnevno (maravirok 300 mg 2x dnevno)	Maravirok AUC ₁₂ : ↑ 3,57 Maravirok C _{max} : ↑ 2,09 Koncentracije atazanavira nisu određivane, učinak nije očekivan.	Dozu lijeka CELSENTRI treba smanjiti na 150 mg 2x dnevno kad se primjenjuje istodobno s IP; osim u kombinaciji s tipranavirom/ritonavinom gdje doza treba biti 300 mg 2x dnevno.
Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg 1x dnevno (maravirok 300 mg 2x dnevno)	Maravirok AUC ₁₂ : ↑ 4,88 Maravirok C _{max} : ↑ 2,67 Koncentracije atazanavira/ritonavira nisu određivane, učinak nije očekivan.	
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg 2x dnevno (maravirok 300 mg 2x dnevno)	Maravirok AUC ₁₂ : ↑ 3,95 Maravirok C _{max} : ↑ 1,97 Koncentracije lopinavira/ritonavira nisu određivane, učinak nije očekivan.	
Sakvinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg 2x dnevno (maravirok 100 mg 2x dnevno)	Maravirok AUC ₁₂ : ↑ 9,77 Maravirok C _{max} : ↑ 4,78 Koncentracije sakvinavira/ritonavira nisu određivane, učinak nije očekivan.	
Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg 2x dnevno (maravirok 150 mg 2x dnevno)	Maravirok AUC ₁₂ : ↑ 4,05 Maravirok C _{max} : ↑ 2,29 Koncentracije darunavira/ritonavira bile su u skladu s podacima iz prethodnih ispitivanja.	
Nelfinavir	Podaci o primjeni s nelfinavirom su ograničeni. Nelfinavir je snažan inhibitor CYP3A4 i moglo bi se	

	očekivati povišenje koncentracija maraviroka.	
Indinavir	Podaci o istodobnoj primjeni s indinavirom su ograničeni. Indinavir je snažan CYP3A4 inhibitor. Populacijska PK analiza u ispitivanju faze 3 ukazuje da smanjivanje doze maraviroka pri istodobnoj primjeni s indinavirom, osigurava primjerenu koncentraciju maraviroka.	
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg 2x dnevno (maravirok 150 mg 2x dnevno)	Maravirok AUC ₁₂ : ↔ 1,02 Maravirok C _{max} : ↔ 0,86 Koncentracije tipranavira/ritonavira bile su u skladu s podacima od ranije.	
Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg 2x dnevno (maravirok 300 mg 2x dnevno)	Maravirok AUC ₁₂ : ↑ 2,49 Maravirok C _{max} : ↑ 1,52 Maravirok C ₁₂ : ↑ 4,74 Amprenavir AUC ₁₂ : ↓ 0,65 Amprenavir C _{max} : ↓ 0,66 Amprenavir C ₁₂ : ↓ 0,64 Ritonavir AUC ₁₂ : ↓ 0,66 Ritonavir C _{max} : ↓ 0,61 Ritonavir C ₁₂ : ↔ 0,86	Ne preporučuje se istodobna primjena. Uočena značajna smanjenja C _{min} amprenavira kod bolesnika mogu dovesti do neuspješnog virološkog djelovanja.
NNRTI + IP		
Efavirenz 600 mg 1x dnevno + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg 2x dnevno (maravirok 300 mg 2x dnevno)	Maravirok AUC ₁₂ : ↑ 2,53 Maravirok C _{max} : ↑ 1,25 Koncentracije efavirena, lopinavira/ritonavira nisu određivane, učinak nije očekivan.	Dozu lijeka CELSENTRI treba smanjiti na 150 mg 2x dnevno, pri istodobnoj primjeni s efavirenzom u prisustvu IP (osim tipranavira/ritonavira gdje doza treba biti 600 mg dva puta dnevno).
Efavirenz 600 mg 1x dnevno + sakvinavir/ritonavir 1000 mg/ 100 mg 2x dnevno (maravirok 100 mg 2x dnevno)	Maravirok AUC ₁₂ : ↑ 5,00 Maravirok C _{max} : ↑ 2,26 Koncentracije efavirena, sakvinavira/ritonavira nisu određivane, učinak nije očekivan.	
Efavirenz i atazanavir/ritonavir ili darunavir/ritonavir	Nije istraživano. Temeljem stupnja inhibicije atazanavira/ritonavira ili darunavira/ritonavira u odsutnosti efavirena, očekuje se povišenje koncentracije.	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka CELSENTRI i fosamprenavira/ritonavira.
Etravirin i darunavir/ritonavir (maravirok 150 mg 2x dnevno)	Maravirok AUC ₁₂ : ↑ 3,10 Maravirok C _{max} : ↑ 1,77 Etravirin AUC ₁₂ ↔ 1,00 Etravirin C _{max} ↔ 1,08 Etravirin C ₁₂ ↓ 0,81 Darunavir AUC ₁₂ ↓ 0,86 Darunavir C _{max} ↔ 0,96 Darunavir C ₁₂ ↓ 0,77	Doza lijeka CELSENTRI se mora smanjiti na 150 mg dva puta na dan kad se primjenjuje istodobno s etravirinom, u prisutnosti IP. Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka CELSENTRI i fosamprenavira/ritonavira.

	Ritonavir $AUC_{12} \leftrightarrow 0,93$ Ritonavir $C_{max} \leftrightarrow 1,02$ Ritonavir $C_{12} \downarrow 0,74$	
Etravirin i lopinavir/ritonavir, sakvinavir/ritonavir ili atazanavir/ritonavir	Nije ispitivano. Temeljem stupnja inhibicije od strane lopinavira/ritonavira, sakvinavira/ritonavira ili atazanavira/ritonavira u odsutnosti etravirina, očekuje se povišenje koncentracije.	
ANTIBIOTICI		
Sulfametoksazol/trimetoprim 800 mg/160 mg 2x dnevno (maravirok 300 mg 2x dnevno)	Maravirok $AUC_{12}: \leftrightarrow 1,11$ Maravirok $C_{max}: \leftrightarrow 1,19$ Koncentracije sulfametoksazol/trimetoprima nisu određivane, učinak nije očekivan.	CELSENTRI 300 mg 2x dnevno i sulfametoksazol/trimetoprim mogu se istodobno primijeniti bez prilagođavanja doze.
Rifampicin 600 mg 1x dnevno (maravirok 100 mg 2x dnevno)	Maravirok $AUC: \downarrow 0,37$ Maravirok $C_{max}: \downarrow 0,34$ Koncentracije rifampicina nisu određivane, učinak nije očekivan.	Dozu lijeka CELSENTRI treba povećati na 600 mg 2x dnevno kad se primjenjuje istodobno s rifampicinom bez prisustva snažnih CYP3A4 inhibitora. Ova prilagodba doze nije istraživana kod bolesnika s HIV-om. Vidjeti također dio 4.4.
Rifampicin + efavirenz	Kombinacija s dva induktora nije ispitivana. Postoji rizik subterapijskih koncentracija s posljedičnim gubitkom osjetljivosti virusa i razvojem rezistencije.	Istodobna primjena CELSENTRI i rifampicina + efavirenz se ne preporučuje.
Rifabutin + IP	Nije ispitivano. Rifabutin se smatra slabijim induktorom od rifampicina. Pri kombiniranju rifabutina s inhibitorima proteaza koji su snažni inhibitori CYP3A4 očekuje se čisti inhibični učinak na maravirok.	Dozu lijeka CELSENTRI treba smanjiti na 150 mg 2x dnevno pri istodobnoj primjeni rifabutina u prisustvu IP (osim tipranavira/ritonavira kada doza treba biti 300 mg 2x dnevno). Vidjeti također dio 4.4. Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka CELSENTRI i fosamprenavira/ritonavira.
Klaritromicin, telitromicin	Ne postoje ispitivanja, ali su oba snažni inhibitori CYP3A4 i očekuje se povećanje koncentracije maraviroka.	Dozu lijeka CELSENTRI treba smanjiti na 150 mg 2x dnevno kad se primjenjuje istodobno s klaritromicinom ili telitromicinom.
ANTIKONVULZIVI		
Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin	Nisu provedena ispitivanja, no ti su lijekovi snažni induktori CYP3A4, pa se očekuje da će sniziti koncentraciju maraviroka.	Dozu lijeka CELSENTRI treba povećati na 600 mg 2x dnevno kada se primjenjuje istodobno s karbamazepinom, fenobarbitalom ili fenitoinom, a bez snažnog inhibitora CYP3A4.
ANTIMIKOTICI		
Ketokonazol 400 mg 1x dnevno (maravirok 100 mg 2x dnevno)	Maravirok $AUC_{tau}: \uparrow 5,00$ Maravirok $C_{max}: \uparrow 3,38$ Koncentracije ketokonazola nisu određivane, učinak nije očekivan.	Dozu lijeka CELSENTRI treba smanjiti na 150 mg 2x dnevno kada se primjenjuje istodobno s ketokonazolom.

Itrakonazol	Ispitivanja nisu provedena. Itakonazol je snažan CYP3A4 inhibitor i očekuje se povećanje koncentracije maraviroka.	Dozu lijeka CELSENTRI treba smanjiti na 150 mg 2x dnevno kod istodobne primjene s itrakonazolom.
Flukonazol	Flukonazol se smatra umjerenim CYP3A4 inhibitorom. Populacijska farmakokinetička ispitivanja ukazuju da nije potrebno prilagođavanje doze maraviroka.	Doza lijeka CELSENTRI je 300 mg 2x dnevno kod istodobne primjene s flukonazolom uz pojačani oprez.
ANTIVIROTICI		
Lijekovi za hepatitis B		
Pegilirani interferon	Nisu provedena ispitivanja pegiliranog interferona, ali se interakcije ne očekuju.	Moguće je istodobno primijeniti CELSENTRI 300 mg 2x dnevno i pegilirani interferon bez prilagodbe doze.
Lijekovi za hepatitis C		
Ribavirin	Nisu provedena ispitivanja ribavirina, ali se interakcije ne očekuju.	Moguće je istodobno primijeniti CELSENTRI 300 mg 2x dnevno i ribavirin bez prilagodbe doze.
ZLOUPORABA LIJEKOVA		
Metadon	Nije ispitivan, ne očekuju se interakcije.	CELSENTRI 300 mg 2x dnevno i metadon se mogu istodobno primijeniti bez prilagodbe doze.
Buprenorfin	Nije ispitivan, ne očekuju se interakcije.	CELSENTRI 300 mg 2x dnevno i buprenorfin se mogu istodobno primijeniti bez prilagodbe doze.
HIPOLIPEMICI		
Statini	Nije ispitivan, ne očekuju se interakcije.	CELSENTRI 300 mg 2x dnevno i statini se mogu istodobno primijeniti bez prilagođavanja doze.
ANTIARITMICI		
Digoksin 0,25 mg jednokratna doza (maravirok 300 mg 2x dnevno)	Digoksin: $AUC_t: \leftrightarrow 1,00$ Digoksin: $C_{max}: \leftrightarrow 1,04$ Koncentracije maraviroka nisu određivane, ne očekuju se interakcije.	CELSENTRI 300 mg 2x dnevno i digoksin mogu se istodobno primijeniti bez prilagodbe doze. Nije ispitivan učinak maraviroka na digoksin pri dozi od 600 mg 2x dnevno.
ORALNI KONTRACEPTIVI		
Etinilestradiol 30 mcg 1x dnevno (maravirok 100 mg 2x dnevno)	Etinilestradiol $AUC_t: \leftrightarrow 1,00$ Etinilestradiol $C_{max}: \leftrightarrow 0,99$ Koncentracije maraviroka nisu određivane, ne očekuju se interakcije.	CELSENTRI 300 mg 2x dnevno i etinilestradiol se mogu istodobno primijeniti bez prilagođavanja doze.
Levonorgestrel 150 mcg 1x dnevno (maravirok 100 mg 2x dnevno)	Levonorgestrel $AUC_{12}: \leftrightarrow 0,98$ Levonorgestrel. $C_{max}: \leftrightarrow 1,01$ Koncentracije maraviroka nisu određivane, ne očekuju se interakcije.	CELSENTRI 300 mg 2x dnevno i levonorgestrel se mogu istodobno primijeniti bez prilagođavanja doze.
SEDATIVI		
Benzodiazepini		
Midazolam 7,5 mg jednokratna doza (maravirok 300 mg 2x dnevno)	Midazolam. $AUC: \leftrightarrow 1,18$ Midazolam. $C_{max}: \leftrightarrow 1,21$ Koncentracije maraviroka nisu određivane, ne očekuju se interakcije.	CELSENTRI 300 mg 2x dnevno i midazolam se mogu istodobno primijeniti bez prilagođavanja doze.
BILJNI PRIPRAVCI		
Gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	Istodobna primjena maraviroka i gospine trave mogla bi dovesti do	Ne preporučuje se istodobna primjena maraviroka i gospine

	značajnog sniženja koncentracija maraviroka, što bi moglo rezultirati subterapijskim koncentracijama i dovesti do gubitka osjetljivosti virusa i moguće rezistencije na maravirok.	trave ili proizvoda koji sadrže gospinu travu.
--	--	--

^aVidjeti Tablicu 1 za preporuke za doziranje maraviroka u pedijatrijskih bolesnika pri istodobnoj primjeni s antiretrovirusnim i drugim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primjeni maraviroka u trudnica. Učinak maraviroka na trudnoću u ljudi nije poznat. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost pri izloženosti visokim dozama. Osnovni farmakološki učinak (afinitet za CCR5 receptore) kod ispitivanih vrsta bio je ograničen (vidjeti dio 5.3). Maravirok se smije primjenjivati u trudnoći samo ako očekivana korist od njegove primjene nadilazi potencijalni rizik za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se maravirok u majčino mlijeko. Dostupni toksikološki podaci prikupljeni u životinja pokazali su visok stupanj lučenja maraviroka u mlijeko. Osnovni farmakološki učinak (afinitet za CCR5 receptore) kod ispitivanih vrsta bio je ograničen (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad.

Preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje svoju dojenčad kako bi se izbjegao prijenos HIV-a.

Plodnost

Nema podataka o učincima maraviroka na plodnost u ljudi. U štakora nije bilo štetnih učinaka na mušku ili žensku plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Maravirok može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba obavijestiti da je tijekom liječenja maravirokom prijavljena omaglica. Kada se razmatra bolesnikova sposobnost upravljanja vozilom, vožnje bicikla ili rada sa strojevima, treba uzeti u obzir njegov klinički status i profil nuspojava maraviroka.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Odrasli

Procjena nuspojava vezanih za uzimanje lijeka temelji se na skupnim podacima iz dvaju ispitivanja faze 2b/3 na prethodno liječenim odraslim bolesnicima (MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2) te jednog ispitivanja na prethodno neliječenim bolesnicima (MERIT) zaraženima CCR5-tropnim virusom HIV-1 (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Najčešće prijavljene nuspojave zabilježene tijekom ispitivanja faze 2b/3 bile su mučnina, proljev, umor i glavobolja. Ove nuspojave su bile česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene prema organskim sustavima (SOC) i učestalosti. U svakoj frekvencijskoj skupini nuspojave su prikazane redoslijedom od najozbiljnijih prema manje ozbiljnim. Učestalost je definirana kategorijama vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Prilikom procjene nuspojava i patoloških laboratorijskih nalaza navedenih u tablicama nisu u obzir uzimane doze lijeka kojima su bolesnici bili izloženi.

Tablica 3: Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja lijeka u promet

Organski sustav	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	Pneumonija, ezofagealna kandidijaza	manje često
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Karcinom žučnih vodova, difuzni limfom velikih B-stanica, Hodgkinova bolest, metastaze kostiju, metastaze jetre, peritonealne metastaze, nazofaringealni karcinom, ezofagealni karcinom	rijetko
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Anemija	često
	Pancitopenija, granulocitopenija	rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	Anoreksija	često
Psihijatrijski poremećaji	Depresija, nesanica	često
Poremećaji živčanog sustava	Napadaji, epileptični poremećaji	manje često
Srčani poremećaji	Angina pectoris	rijetko
Krvožilni poremećaji	Posturalna hipotenzija (vidjeti dio 4.4)	manje često
Poremećaji probavnog sustava	Bol u trbuhu, flatulencija, mučnina	često
Poremećaji jetre i žuči*	Porast alanin aminotransferaze, porast aspartat aminotransferaze	često
	Hiperbilirubinemija, porast gama-glutamilttransferaze	manje često
	Toksični hepatitis, zatajenje jetre, ciroza jetre, porast alkalne fosfataze	rijetko
	Zatajenje jetre s alergijskim značajkama	vrlo rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva*	Osip	često
	Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza	rijetko/nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Miozitis, porast kreatinin fosfokinaze u krvi	manje često
	Atrofija mišića	rijetko
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Zatajenje bubrega, proteinurija	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija	često

Opis odabranih nuspojava

Prijavljene su reakcije preosjetljivosti kasnog tipa, koje su obično nastupile unutar 2 – 6 tjedana nakon početka liječenja, a uključivale su osip, vrućicu, eozinofiliju i jetrene reakcije (vidjeti i dio 4.4). Kožne i jetrene reakcije mogu se javiti kao pojedinačni događaji ili u kombinaciji.

Kod bolesnika inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom tijekom početka kombinirane antiretrovirusne terapije (CART) može se javiti upalni odgovor na asimptomatske i zaostale oportunističke infekcije. Prijavljeni su i autoimuni poremećaji (kao što je Gravesova bolest i autoimuni hepatitis); međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa bolesti je varijabilnije pa se ti događaji mogu javiti i mjesecima nakon započinjanja liječenja (vidjeti dio 4.4).

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, posebice kod bolesnika s opće poznatim čimbenicima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili dugotrajnoj izloženosti kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Učestalost nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Prijavljeni su slučajevi sinkope izazvane posturalnom hipotenzijom.

Laboratorijska patološka odstupanja

Tablica 4 prikazuje patološka odstupanja 3-4 stupnja (prema ACTG kriterijima) s incidencijom $\geq 1\%$, koja se odnose na maksimalna odstupanja od normalnih laboratorijskih vrijednosti bez obzira na početne vrijednosti.

Tablica 4: Patološka odstupanja 3-4 stupnja (prema ACTG kriterijima) čija je incidencija bila $\geq 1\%$, a koja se odnose na maksimalna odstupanja od normalnih laboratorijskih vrijednosti bez obzira na početne vrijednosti u ispitivanjima MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2 (skupna analiza, do 48 tjedana)

Laboratorijski parametar	Granice	Maravirok 300 mg 2 x dnevno + OBT N=421* (%)	Placebo + OBT N=207* (%)
Poremećaji jetre i žuči			
Aspartat aminotransferaza	>5,0 x GGN	4,8	2,9
Alanin aminotransferaza	>5,0 x GGN	2,6	3,4
Ukupni bilirubin	>5,0 x GGN	5,5	5,3
Poremećaji probavnog sustava			
Amilaza	>2,0 x GGN	5,7	5,8
Lipaza	>2,0 x GGN	4,9	6,3
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
Apsolutni broj neutrofila	<750/mm ³	4,3	1,9

GGN: gornja granica normale

OBT: optimizirana osnovna terapija („optimised background therapy“)

*Postoci temeljeni na ukupnom broju bolesnika kod kojih je određivan svaki od laboratorijskih parametara.

Ispitivanja MOTIVATE su produžena iza 96. tjedna, a uključivala su opservacijsku fazu produženu na 5 godina, kojoj je cilj bio ocijeniti dugoročnu sigurnost maraviroka. Mjere ishoda povezane s dugoročnom sigurnošću/odabrane mjere ishoda (engl. *Long Term Safety/Selected Endpoints*, LTS/SE) uključivale su smrt, događaje koji ukazuju na AIDS, zatajenje jetre, infarkt miokarda/srčanu ishemiju, zloćudne bolesti, rabdomiolizu i druge ozbiljne infekcije koje se javljaju kod liječenja maravirokom. Incidencija tih odabranih ishoda u ispitanika liječenih maravirokom u sklopu spomenute opservacijske faze bila je u skladu s incidencijom primijećenom u ranijim vremenskim točkama tijekom ispitivanja.

U prethodno neliječenih bolesnika, incidencija laboratorijskih patoloških odstupanja 3-4 stupnja (prema ACTG kriterijima) bila je slična u skupini liječenoj maravirokom kao i u onoj liječenoj efavirenzom.

Pedijatrijska populacija

Profil nuspojava u pedijatrijskih bolesnika temelji se na 48-tjednim podacima o sigurnosti iz ispitivanja A4001031, u kojem su 103 prethodno liječena bolesnika u dobi od 2 do < 18 godina zaražena virusom HIV-1 primala maravirok dva puta na dan u kombinaciji s optimiziranom osnovnom terapijom. Sveukupno je sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika bio sličan onom opaženom u kliničkim ispitivanjima provedenima u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V*](#).

4.9. Predoziranje

Simptomi

Najviša primijenjena doza u kliničkim ispitivanjima bila je 1200 mg. Nuspojava koja je ograničavala dozu bila je posturalna hipotenzija.

Kod pasa i majmuna je uočeno produljenje QT intervala kod koncentracija u plazmi koje su 6 odnosno 12 puta više od onih očekivanih kod ljudi pri primjeni maksimalne preporučene doze od 300 mg dvaput dnevno. Međutim, u kliničkim ispitivanjima faze 3, u kojima je primjenjivana preporučena doza maraviroka kao i u specifičnim farmakokinetičkim ispitivanjima u kojima je ispitivan eventualni potencijal maraviroka da uzrokuje produljenje QT intervala, nije uočena klinički značajna razlika u odnosu na bolesnike koji su dobivali placebo + OBT.

Liječenje

Ne postoji specifični antidot u slučaju predoziranja maravirokom. Predoziranje se liječi općim potpornim mjerama, koje uključuju stavljanje bolesnika u ležeći položaj, pažljivo praćenje vitalnih znakova, mjerenje krvnog tlaka i EKG.

Ako je to indicirano, neresorbirani maravirok se može iz tijela ukloniti izazivanjem povraćanja ili ispiranjem želuca. Primjena aktivnog ugljena također može pomoći uklanjanju neresorbirane aktivne tvari. Budući da se maravirok umjereno veže na proteine plazme, dijaliza može biti korisna u njegovom odstranjivanju. Daljnje zbrinjavanje mora biti u skladu s preporukama državnog centra za trovanje, ako postoji.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirolici za sustavnu primjenu, ostali antivirolici; ATK oznaka: J05AX09.

Mehanizam djelovanja

Maravirok pripada terapijskoj skupini antagonista CCR5. Maravirok se selektivno veže na ljudski kemokinski receptor CCR5, sprječavajući pritom ulazak CCR5-trojnog HIV-1 u stanice.

Antivirusna aktivnost *in vitro*

Maravirok ne pokazuje antivirusnu aktivnost *in vitro* protiv virusa koji mogu koristiti CXCR4 kao ko-receptor ulaska (dvostruko-trojni ili CXCR4-trojni virusi, zajedničkim imenom nazvani „virusi koji koriste CXCR4“). Korigirana serumska vrijednost EC₉₀ kod 43 primarna HIV-1 klinička izolata iznosila je 0,57 (0,06 – 10,7) ng/ml, bez značajnih promjena među različitim testiranim podtipovima. Antivirusna aktivnost maraviroka protiv HIV-2 nije ispitivana. Za detalje molimo pogledati farmakološki dio Europskog javnog izvješća o ocjeni dokumentacije (EPAR) za lijek CELSENTRI na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove (EMA) .

Pri primjeni s drugim antiretrovirusnim lijekovima u kulturi stanica, kombinacija maraviroka s rasponom NRTI-a, NNRTI-a, IP-a ili s inhibitorom fuzije HIV-a enfuvirtidom nije pokazivala antagonistička svojstva.

Virusna rezistencija

Rezistencija virusa na maravirok može se razviti na dva načina: porastom broja kopija već postojećeg virusa koji može koristiti CXCR4 kao ko-receptor za ulaz (virus koji koristi CXCR4) ili selekcijom virusa koji i dalje koristi samo CCR5 receptor vezan za lijek (CCR5-tropni virus).

In vitro

In vitro su razvijeni HIV-1 oblici sa smanjenom osjetljivošću na maravirok i to nakon serijske pasaže dva CCR5-tropna virusa (0 laboratorijski sojevi, 2 klinička izolata). Virusi rezistentni na maravirok ostali su CCR5-tropni i nije bilo prijelaza s CCR5-tropnog virusa u virus koji koristi CXCR4.

Fenotipska rezistencija

Krivulje koncentracija/odgovor kod virusa rezistentnih na maravirok fenotipski su određene izostankom 100%-tne inhibicije tijekom analiza serijskih razrjeđenja maraviroka (maksimalna postotna inhibicija [MPI] <100%). Uobičajeni IC₅₀/IC₉₀ odnos promjena nije se pokazao kao dobra mjera određivanja fenotipske rezistencije, budući da su te vrijednosti ponekad ostale nepromijenjene usprkos značajno smanjenoj osjetljivosti.

Genotipska rezistencija

Uočeno je da se mutacije nakupljaju u glikoproteinu ovojnice gp120 (virusni protein koji se veže na za CCR5 koreceptor). Mjesto ovih mutacija nije bilo isto kod različitih izolata. Stoga nije poznata važnost ovih mutacija za osjetljivost drugih virusa na maravirok.

Križna rezistencija in vitro

Klinički izolati HIV-1 rezistentni na NRTI, NNRTI, IP i enfuvirtid u kulturi stanica su bili osjetljivi na maravirok. Virusi s *in vitro* uočenom rezistencijom na maravirok ostali su osjetljivi na inhibitor fuzije enfuvirtid i IP sakvinavir.

In vivo

Prethodno liječeni odrasli bolesnici

U pivotalnim ispitivanjima (MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2) kod 7,6 % bolesnika primijećena je promjena tropizma virusa iz CCR5-tropnog u CXCR4-tropni ili dvostruko/miješano-tropni u razdoblju od prvog pregleda do početka ispitivanja (razdoblje od 4-6 tjedana).

Neuspjeh kod virusa koji koriste CXCR4

Virus koji koristi CXCR4 izoliran je kod neuspjeha liječenja kod približno 60% ispitanika kod kojih je liječenje maravirokom bilo neuspješno, u usporedbi sa 6% neuspješnih liječenja kod ispitanika iz skupine liječene kombinacijom placebo + OBT. Da bi se utvrdilo vjerojatno podrijetlo virusa koji koristi CXCR4, provedena je detaljna klonalna analiza virusa od 20 reprezentativnih ispitanika (16 ispitanika iz skupine koji su dobivali maravirok i 4 ispitanika iz skupine koji su dobivali placebo + OBT) kod kojih je virus koji koristi CXCR4 utvrđen kod neuspjeha liječenja. Analiza je pokazala da virusi koji koriste CXCR4 vjerojatnije potječu iz već ranije postojećeg rezervoara virusa koji koriste CXCR4, a koji nije otkriven na početku ispitivanja, nego od mutacija CCR5-tropnih virusa prisutnih na početku ispitivanja. Analiza tropizma nakon neuspjeha terapije maravirokom, s prisutnim virusom koji koristi CXCR4 kod bolesnika s CCR5 virusom na početku liječenja, pokazala je da se

populacija virusa vratila ponovno na CCR5-tropizam u 33 od 36 bolesnika tijekom perioda praćenja od 35 dana.

Temeljem raspoloživih podataka, kod neuspjeha u liječenju kod virusa koji koriste CXCR4, uzorak rezistencije na ostale antiretrovirusne lijekove čini se sličnim onom populacije CCR5-tropnih virusa na početku liječenja. Stoga pri odabiru načina liječenja, treba pretpostaviti da na početku neotkrivena populacija virusa koja koristi CXCR4 (tj. minorna populacija virusa) ima isti način razvoja rezistencije kao CCR5-tropni virusi.

Neuspjeh kod CCR5-tropnog virusa

Fenotipska rezistencija

Kod bolesnika kod kojih je u trenutku izostanka učinka maraviroka izoliran CCR5-tropni virus, njih 22 od 58 imalo je virus slabije osjetljiv na maravirok. Kod preostalih 36 bolesnika, metodama eksperimentalne virologije kod reprezentativne skupine bolesnika, nije ustanovljena prisutnost virusa smanjene osjetljivosti. Ova skupina bolesnika imala je markere koji ukazuju na lošu suradljivost (niske i varijabilne razine lijeka te često izračunati visoki rezultat rezidualne osjetljivosti OBT). U bolesnika sa samo CCR5-tropnim virusom u kojih je zabilježen terapijski neuspjeh, maravirok se može smatrati i dalje aktivnim ako je MPI $\geq 95\%$ (PhenoSense Entry test). Rezidualna aktivnost *in vivo* za viruse s MPI vrijednostima $<95\%$ još nije utvrđena.

Genotipska rezistencija

Relativno malen broj osoba liječenih terapijom koja je sadržavala maravirok doživjelo je terapijski neuspjeh zbog fenotipske rezistencije (tj. sposobnosti virusa da koristi CCR5 receptor vezan za lijek uz MPI $<95\%$). Zasad nisu pronađene karakteristične mutacije. Dosad utvrđene aminokiselinске supstitucije gp120 ovise o kontekstu te je njihova povezanost s osjetljivošću na maravirok inherentno nepredvidljiva.

Prethodno liječeni pedijatrijski bolesnici

U analizi provedenoj u 48. tjednu (N=103) virus koji nije CCR5-tropan izoliran je kod virološkog neuspjeha u 5/23 (22%) ispitanika. Jedan dodatni ispitanik imao je CCR5-tropni virus smanjene osjetljivosti na maravirok kod virološkog neuspjeha, ali se to nije zadržalo do kraja liječenja. Čini se da su se ispitanici s virološkim neuspjehom općenito slabo pridržavali i liječenja maravirokom i primjene osnovnih antiretrovirusnih lijekova u svom režimu. Sveukupno je mehanizam rezistencije na maravirok opažen u toj prethodno liječenoj pedijatrijskoj populaciji bio sličan onome primijećenom u odraslim populacijama.

Rezultati kliničkih ispitivanja

Ispitivanja u prethodno liječenih odraslih bolesnika zaraženih CCR5-tropnim virusom

Klinička djelotvornost maraviroka (u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima) na razinu HIV RNA u plazmi i broj CD4+ stanica ispitivani su u dva pivotalna randomizirana, dvostruko slijepa, multicentrična ispitivanja (MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2, n=1076), koja su se provodila kod bolesnika zaraženih CCR5-tropnim HIV-1 utvrđenim Monogram Trofile testom.

Da bi zadovoljili kriterije za uključivanje u ove studije bolesnici su trebali biti prethodno liječeni lijekovima iz najmanje tri skupine antiretrovirusnih lijekova [≥ 1 NRTI, ≥ 1 NNRTI, ≥ 2 IP-a i/ili enfurvirtid] ili su imali dokazanu rezistenciju na najmanje jedan lijek iz svake skupine. Bolesnici su randomizirani u omjeru 2:2:1 na maravirok 300 mg (ekvivalentna doza) jednom dnevno, dvaput dnevno ili placebo u kombinaciji s optimiziranom popratnom terapijom (OBT) koja je uključivala 3-6 antiretrovirusnih lijekova (ne uključujući ritonavir u niskim dozama). OBT je određen temeljem iskustava iz ranijeg liječenja bolesnika kao i određivanjem početne genotipske i fenotipske rezistencije virusa.

Tablica 5: Demografske značajke bolesnika i nalazi s početka ispitivanja (objedinjena ispitivanja MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2)

Demografske značajke i početna obilježja	Maravirok 300 mg 2x dnevno +OBT N = 426	Placebo + OBT N = 209
Dob (godine) (raspon, godine)	46,3 21-73	45,7 29-72
Muški spol	89,7%	88,5%
Rasa (bijela/crna/ostale)	85,2% / 12% / 2,8%	85,2% / 12,4% / 2,4%
Srednja početna vrijednost HIV-1 RNA (log ₁₀ kopija/ml)	4,85	4,86
Medijan početnog broja CD4+ stanica (stanice/mm ³) (raspon, stanice/mm ³)	166,8 (2,0-820,0)	171,3 (1,0-675,0)
Količina virusa kod prvog pregleda ≥ 100 000 kopija/ml	179 (42,0%)	84 (40,2%)
Početni broj CD4+ stanica ≤200 stanica/mm ³	250 (58,7%)	118 (56,5%)
Broj (postotak) bolesnika s GSS skorom ¹ :		
0	102 (23,9%)	51 (24,4%)
1	138 (32,4%)	53 (25,4%)
2	80 (18,8%)	41 (19,6%)
≥3	104 (24,4%)	59 (28,2%)

¹ Na temelju testa za određivanje rezistencije GeneSeq

Budući da je u ove pivotalne studije uključen mali broj pripadnika ostalih rasa izuzev bijelaca, podaci za ostale populacije bolesnika vrlo su ograničeni.

U bolesnika u kojih liječenje nije bilo uspješno, i u kojih je utvrđena promjena tropizma virusa u dvostruko/miješani tropni ili CXCR4, a koji su dobivali maravirok 300 mg dva puta dnevno + OBT (+56 stanica/mm³), srednja vrijednost porasta broja CD4+ stanica u odnosu na početni bila je viša nego u skupini bolesnika neuspješno liječenih kombinacijom placebo + OBT (+13,8 st/mm³), bez obzira na tropizam virusa.

Tablica 6: Ishodi djelotvornosti liječenja u 48. tjednu (zajednički podaci iz ispitivanja MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2)

Ishodi	Maravirok 300 mg 2x dnevno + OBT N=426	Placebo + OBT N=209	Razlika¹ (Interval pouzdanosti²)
HIV-1 RNA srednja promjena u odnosu na početne vrijednosti (log kopija/ml)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327; -0,783)
Postotak bolesnika s HIV-1 RNA < 400 kopija/ml	56,1%	22,5%	Omjer izgleda: 4,76 (3,24; 7,00)
Postotak bolesnika s HIV-1 RNA < 50 kopija/ml	45,5%	16,7%	Omjer izgleda: 4,49 (2,96; 6,83)
Broj CD4+ stanica srednja promjena u odnosu na početne vrijednosti (stanica/ μ l)	122,78	59,17	63,13 (44,28; 81,99) ²

¹p-vrijednosti < 0,0001

²Za sve mjere ishoda djelotvornosti, intervali pouzdanosti bili su 95% osim za promjenu HIV-1 RNA u odnosu na početnu vrijednost, gdje je iznosila 97,5%.

U retrospektivnoj analizi ispitivanja MOTIVATE, u kojoj se koristio osjetljiviji test za probir na tropizam (Trofile ES), stopa odgovora (< 50 kopija/ml u 48. tjednu) bolesnika u kojih je na početku ispitivanja otkriven samo CCR5-tropni virus iznosila je 48,2% u bolesnika liječenih maravirokom i OBT-om (n=328) te 16,3% u onih liječenih kombinacijom placebo + OBT (n=178).

U svim analiziranim podskupinama bolesnika maravirok 300 mg dva puta na dan + OBT su pokazali bolje rezultate u odnosu na primjenu kombinacije placebo + OBT (vidjeti Tablicu 7). Ishod liječenja bolesnika s vrlo niskim brojem CD4+ na početku ispitivanja (tj. <50 stanica/ μ l) bio je lošiji. Ova podskupina bolesnika imala je više prognostički negativnih pokazatelja tj. jako izraženu rezistenciju i veliki početni rezervoar virusa. Usprkos tome, prikazana je značajna korist od liječenja maravirokom u odnosu na liječenje kombinacijom placebo + OBT (vidjeti Tablicu 7.).

Tablica 7: Udio bolesnika u pojedinim podskupinama u kojih je u 48. tjednu postignuto <50 kopija/ml (zajednički podaci ispitivanja MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2)

Podskupine	HIV-1 RNA <50 kopija/ml	
	Maravirok 300 mg 2 x dnevno + OBT N=426	Placebo + OBT N=209
HIV-1 RNA na probiru (kopija/ml):		
<100 000	58,4%	26,0%
≥100 000	34,7%	9,5%
Početni broj CD4+ (stanice/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%
Broj aktivnih ARV (antiretro- virusnih lijekova) u OBT ¹ :		
0	32,7%	2,0%
1	44,5%	7,4%
2	58,2%	31,7%
≥3	62%	38,6%

¹Temeljem GSS.

Ispitivanja u prethodno liječenih odraslih bolesnika zaraženih virusima koji nisu CCR5-tropni

Ispitivanje A4001029 bilo je eksploratorno ispitivanje u bolesnika zaraženih dvostruko/miješanim ili CXCR4 tropnim HIV-1, dizajna sličnog ispitivanjima MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2. U tih ispitanika primjena maraviroka nije bila povezana sa značajnim smanjenjem vrijednosti HIV-1 RNK u odnosu na placebo i nije primijećen negativan učinak na broj CD4+ stanica.

Ispitivanja u odraslih bolesnika zaraženih CCR5-tropnim virusom koji nisu bili prethodno liječeni

Randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje (MERIT) ocjenjivalo je maravirok u usporedbi s efavirenzom, oboje u kombinaciji sa zidovudinom/lamivudinom (n=721, 1:1). Nakon 48 tjedana liječenja, maravirok nije postigao ne-inferiornost u odnosu na efavirenz za mjeru ishoda HIV-1 RNA <50 kopija/ml (65,3 prema 69,3%, donja granica pouzdanosti -11,9%). Više bolesnika koji su dobivali maravirok prekinulo je liječenje zbog izostanka djelotvornosti (43 prema 15), a među bolesnicima kod kojih nije bilo djelotvornosti više je onih koji su stekli otpornost prema NRTI (uglavnom lamivudin) iz skupine koja je dobivala maravirok. Manje je bolesnika koji su prekinuli uzimati maravirok zbog nuspojava (15 prema 49).

Ispitivanja u odraslih bolesnika koji su istodobno zaraženi virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C

U multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju, ispitivana je sigurnost za jetru kod primjene maraviroka u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima u ispitanika zaraženih CCR5-tropnim virusom HIV-1 kod kojih je HIV RNK <50 kopija/ml, a koji su istodobno zaraženi virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C. Sedamdeset ispitanika (Child-Pugh stadij A, n=64; Child-Pugh stadij B, n=6) bilo je randomizirano u skupinu koja je primala maravirok i 67 ispitanika (Child-Pugh stadij A, n=59; Child-Pugh stadij B, n=8) u skupinu koja je primala placebo.

Primarni cilj bio je procjena incidencije odstupanja ALT-a stupnja 3 i 4 (>5x od gornje granice normale (GGN) ako je početni ALT ≤ GGN; ili >3,5x početna vrijednost ako je početni ALT > GGN)

u 48. tjednu. Po jedan ispitanik u svakoj liječenoj skupini postigao je primarni cilj do 48. tjedna (u 8. tjednu u placebo skupini i u 36. tjednu u maravirok skupini).

Ispitivanja u prethodno liječenih pedijatrijskih bolesnika zaraženih CCR5-tropnim virusom

Ispitivanje A4001031 bilo je otvoreno, multicentrično ispitivanje provedeno u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 2 do manje od 18 godina) zaraženih CCR5-tropnim virusom HIV-1, što je utvrđeno testom Trofile pojačane osjetljivosti. Ispitanicima je HIV-1 RNK pri probiru morao biti iznad 1000 kopija/ml.

Svi ispitanici (n = 103) primali su maravirok dva puta na dan i OBT. Doza maraviroka temeljila se na tjelesnoj površini, a prilagođavala se ovisno o tome je li ispitanik primao snažne inhibitore i/ili induktore CYP3A.

Među pedijatrijskim bolesnicima kod kojih je uspješno utvrđen tropizam, dvostruko miješani/CXCR4-tropni virus pronađen je u približno 40% uzoraka prikupljenih pri probiru (8/27 [30%] bolesnika u dobi od 2 do 6 godina, 31/81 [38%] bolesnika u dobi od 6 do 12 godina te 41/90 [46%] bolesnika u dobi od 12 do 18 godina), što naglašava važnost određivanja tropizma i u pedijatrijskoj populaciji.

U populaciji je 52% ispitanika bilo ženskog spola, a 69% crne rase, dok je srednja vrijednost dobi iznosila 10 godina (raspon: 2 – 17 godina). Srednja plazmatska vrijednost HIV-1 RNK na početku ispitivanja iznosila je 4,3 log₁₀ kopija/ml (raspon: 2,4 – 6,2 log₁₀ kopija/ml), srednja vrijednost broja CD4+ stanica iznosila je 551 stanicu/mm³ (raspon: 1 – 1654 stanica/mm³), dok je srednji postotak CD4+ stanica iznosio 21% (raspon: 0 – 42%).

Prema analizi u kojoj su se bolesnici za koje su nedostajali podaci, oni koji su prešli na drugo liječenje i oni koji su prekinuli liječenje uvrštavali u kategoriju neuspješnog liječenja, u 48. tjednu je plazmatsku razinu HIV-1 RNK manju od 48 kopija/ml ostvarilo 48% ispitanika liječenih maravirokom i OBT-om, dok je 65% ispitanika postiglo razinu HIV-1 RNK manju od 400 kopija/ml. Srednja vrijednost porasta broja (postotka) CD4+ stanica od početka ispitivanja do 48. tjedna iznosila je 247 stanica/mm³ (5%).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsorpcija maraviroka je varijabilna s nekoliko vršnih vrijednosti. Medijan vršne koncentracije maraviroka u plazmi postiže se za dva sata (raspon 0,5–4 sata) nakon jednokratne primjene komercijalne tablete od 300 mg zdravim dobrovoljcima. Farmakokinetika peroralno primijenjenog maraviroka nije proporcionalna primijenjenim dozama unutar raspona doziranja. Apsolutna bioraspoloživost doze od 100 mg iznosi 23%, a pretpostavlja se da iznosi 33% za dozu od 300 mg. Maravirok je supstrat P-glikoproteina, transportera pri izbacivanju tvari iz stanice.

Kod odraslih zdravih ispitanika uzimanje tablete od 300 mg istodobno s doručkom s visokim sadržajem masnoća dovodi do smanjenja C_{max} i AUC za 33%, dok primjena 75 mg oralne otopine istodobno s doručkom s visokim sadržajem masnoća smanjuje AUC maraviroka za 73%. Ispitivanja s tabletama pokazala su smanjen utjecaj hrane pri većim dozama.

Nije bilo nikakvih ograničenja u prehrani tijekom ispitivanja u odraslih (u kojima su se primjenjivale tablete) ni tijekom ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika (u kojima su se primjenjivale i tablete i oralna otopina). Rezultati nisu ukazali ni na kakav važan problem s djelotvornošću ili sigurnošću povezan s primjenom nakon obroka ili natašte. Zbog toga se u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 2 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 10 kg preporučene doze maravirok tableta i oralne otopine mogu uzimati bez jela ili uz jelo (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Maravirok je vezan (približno 76%) na humane proteine plazme i pritom pokazuje umjereni afinitet za albumine i kiseli alfa-1 glikoprotein. Volumen distribucije maraviroka je približno 194 L.

Biotransformacija

Ispitivanja u ljudi kao i *in vitro* ispitivanja na humanim mikrosomima jetre i pojedinim enzimskim sustavima pokazala su da se maravirok pretežno metabolizira putem sustava citokroma P450 u metabolite koji su u osnovi inaktivni prema HIV-1. *In vitro* ispitivanja su pokazala da je CYP3A4 ključni enzim u metaboliziranju maraviroka. *In vitro* studije su također pokazale da polimorfni enzimi CYP2C9, CYP2D6 i CYP2C19 nemaju značajniji doprinos u metaboliziranju maraviroka.

Maravirok predstavlja najveću komponentu lijeka u cirkulaciji (približno 42% radioaktivnosti) nakon primjene jednokratne oralne doze od 300 mg. Najznačajniji metabolit u cirkulaciji čovjeka je sekundarni amin (približno 22% radioaktivnosti) koji nastaje N-dealkilacijom. Ovaj polarni metabolit nema značajniju farmakološku aktivnost. Ostali metaboliti nastaju monooksidacijom i predstavljaju samo mali dio radioaktivnosti plazme.

Eliminacija

Ispitivanje masene bilance/eliminacije provedeno je primjenom jednokratne doze od 300 mg maraviroka obilježenog ^{14}C -radioaktivnim izotopom. Približno 20% radioaktivnosti izmjereno je u urinu, a 76% u fecesu tijekom 168 sati. Nepromijenjen lijek činio je najveći udio kako u urinu (srednja vrijednost 8% doze) tako i u fecesu (srednja vrijednost 25% doze). Ostatak je izlučen u obliku metabolita. Nakon intravenske primjene (30 mg) vrijeme poluživota maraviroka iznosilo je 13,2 h, 22% doze izlučeno je u obliku nepromijenjenog lijeka u urinu, a vrijednosti ukupnog klirensa i bubrežnog klirensa iznosile su 44,0 l/h, odnosno 10,17 l/h.

Posebne populacije bolesnika:

Pedijatrijska populacija

Intenzivno ocjenjivanje farmakokinetike maraviroka provodilo se u 50 prethodno liječenih pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do 18 godina (tjelesne težine od 10,0 do 57,6 kg) zaraženih CCR5-tropnim virusom HIV-1 u razdoblju kliničkog ispitivanja A4001031 u kojem se utvrđivala doza. Onih dana kada se provodilo intenzivno ocjenjivanje farmakokinetike, doze su se primjenjivale s hranom te su se optimizirale radi postizanja prosječne koncentracije tijekom intervala doziranja (C_{avg}) veće od 100 ng/ml; inače se maravirok primjenjivao s hranom ili bez nje. Početna doza maraviroka određivala se umanjivanjem doze za odrasle, utvrđene na temelju tjelesne površine od 1,73 m², prema odgovarajućim kategorijama tjelesne površine za djecu i adolescente (m²). Osim toga, doziranje se temeljilo i na tome jesu li ispitanici u sklopu OBT-a primali snažne inhibitore CYP3A (38/50), snažne induktore CYP3A (2/50) ili druge istodobno primijenjene lijekove koji nisu snažni inhibitori CYP3A ni snažni induktori CYP3A (10/50). Povremeno ocjenjivanje farmakokinetike provodilo se u svih ispitanika, uključujući dodatnih 47 ispitanika koji su primali snažne inhibitore CYP3A, a nisu sudjelovali u dijelu ispitivanja u kojem se utvrđivala doza. Utjecaj snažnih inhibitora i/ili induktora CYP3A na farmakokinetičke parametre maraviroka u pedijatrijskih bolesnika bio je sličan onome opaženom u odraslih.

Kategorije utemeljene na tjelesnoj površini (m²) pretvorene su u kategorije prema tjelesnoj težini (kg) kako bi se olakšalo doziranje i smanjile pogreške pri doziranju (vidjeti dio 4.2). Primjena doza određenih na temelju tjelesne težine (kg) u prethodno liječene djece i adolescenata zaraženih virusom HIV-1 dovodi do razina izloženosti maraviroku sličnih onima opaženima u prethodno liječenih odraslih bolesnika koji su primali preporučene doze uz druge istodobno primijenjene lijekove. Nije utvrđena farmakokinetika maraviroka kod pedijatrijskih bolesnika mlađih od 2 godine (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe

Populacijska analiza provedena u studijama faze 1/2a i faze 3 (16-65 godina starosti) nije pokazala postojanje utjecaja dobi (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje bubrega

Provedeno je ispitivanje kojim se uspoređivala farmakokinetika jednokratne doze od 300 mg maraviroka u ispitanika s teškim bubrežnim oštećenjem ($CL_{cr} < 30$ ml/min, $n=6$) i terminalnim stadijem bubrežne bolesti prema zdravim dobrovoljcima ($n=6$). Geometrijska srednja vrijednost AUC_{inf} (CV%) za maravirok bila je kako slijedi: zdravi dobrovoljci (normalna bubrežna funkcija) 1348,4 ng·h/ml (61%); teško oštećenje bubrežne funkcije 4367,7 ng·h/ml (52%); ESRD (doziranje nakon dijalize) 2677,4 ng·h/ml (40%); te ESRD (doziranje prije dijalize) 2805,5 ng·h/ml (45%). C_{max} (CV%) bila je 335,6 ng/ml (87%) u zdravih dobrovoljaca (normalna bubrežna funkcija); 801,2 ng/ml (56%) za teško oštećenje bubrežne funkcije; 576,7 ng/ml (51%) za ESRD (doziranje nakon dijalize) te 478,5 ng/ml (38%) za ESRD (doziranje prije dijalize). Dijaliza je imala minimalni učinak na ekspoziciju u ispitanika s ESRD. Ekspozicije zabilježene u ispitanika s teškim bubrežnim oštećenjem i ESRD kretale su se unutar raspona zabilježenog u ispitivanjima pri primjeni jednokratne doze maraviroka od 300 mg u zdravih dobrovoljaca s normalnom bubrežnom funkcijom. Stoga u bolesnika s oštećenjem bubrega koji dobivaju maravirok bez prisustva snažnog inhibitora CYP3A4 prilagodba doze nije potrebna (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5).

Pored toga, ispitivanjem se uspoređivala farmakokinetika višekratnih doza maraviroka u kombinaciji sa sakvinavirom/ritonaviro (snažni inhibitori CYP3A4) 1000/100 mg dva puta na dan tijekom 7 dana u ispitanika s blagim bubrežnim oštećenjem ($CL_{cr} > 50$ i ≤ 80 ml/min, $n=6$) i ispitanika s umjerenim bubrežnim oštećenjem ($CL_{cr} \geq 30$ i ≤ 50 ml/min, $n=6$) prema zdravim dobrovoljcima ($n=6$). Ispitanici su dobivali 150 mg maraviroka različitom učestalošću doziranja (zdravi dobrovoljci – svakih 12 sati; ispitanici s blagim bubrežnim oštećenjem – svaka 24 sata; ispitanici s umjerenim bubrežnim oštećenjem – svakih 48 sati). Prosječna koncentracija (C_{avg}) maraviroka tijekom 24 sata iznosila je 445,1 ng/ml (kod ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom), 338,3 ng/ml (kod blage bubrežne insuficijencije) te 223,7 ng/ml (kod umjerene bubrežne insuficijencije). C_{avg} maraviroka od 24 do 48 sati u bolesnika s umjerenim bubrežnim oštećenjem bila je niska (C_{avg} : 32,8 ng/ml). Stoga učestalost doziranja duža od 24 sata u ispitanika s oštećenjem bubrežne funkcije može rezultirati neadekvatnim ekspozicijama u razdoblju između 24-48 sati.

Potrebna je prilagodba doze kod bolesnika s oštećenjem bubrega koji dobivaju maravirok zajedno sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5).

Oštećenje jetre

Maravirok se pretežno metabolizira i eliminira putem jetre. U jednom ispitivanju uspoređivana je farmakokinetika jednokratne doze maraviroka od 300 mg u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadija A, $n=8$), umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadija B, $n=8$) i zdravih ispitanika ($n=8$). Geometrijske srednje vrijednosti C_{max} i AUC_{last} bile su 11%, odnosno 25% više kod ispitanika s blagim oštećenjem jetre te 32%, odnosno 46% više kod bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre u usporedbi s ispitanicima koji su imali normalnu funkciju jetre. Učinci umjerenog oštećenja jetre moguće su podcijenjeni zbog nedostatnih podataka u bolesnika sa smanjenim metaboličkim kapacitetom i povećanim bubrežnim klirensom kod tih bolesnika. Rezultate je stoga potrebno oprezno tumačiti. Farmakokinetika maraviroka nije ispitivana kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Rasa

Nisu primijećene značajne razlike među ispitanicima bijelcima, Azijcima i crncima. Kod pripadnika ostalih rasa farmakokinetika nije ispitivana.

Spol

Nisu primijećene značajnije razlike u farmakokinetici.

Farmakogenomika

Farmakokinetika maraviroka ovisi o aktivnosti i razini ekspresije CYP3A5, na koje mogu utjecati genske varijacije. Pokazalo se da je izloženost maraviroku u ispitanika s funkcionalnim enzimom CYP3A5 (alel CYP3A5*1) manja nego u ispitanika sa smanjenom aktivnošću CYP3A5 (npr. CYP3A5*3, CYP3A5*6 i CYP3A5*7). Učestalost alela CYP3A5 ovisi o etničkom podrijetlu: većina bijelaca (~90%) slabi su metabolizatori supstrata CYP3A5 (ispitanici bez kopija funkcionalnih alela CYP3A5), dok približno 40% Afroamerikanaca i 70% ispitanika podrijetlom iz supsaharske Afrike (ispitanici s dvije kopije funkcionalnih alela CYP3A5) opsežno metabolizira te supstrate.

U ispitivanju faze 1 provedenom u zdravih ispitanika, crnci s genotipom CYP3A5 koji dovodi do opsežnog metabolizma maraviroka (2 alela CYP3A5*1; n=12) imali su 37% odnosno 26% niži AUC kod primjene maraviroka u dozi od 300 mg dvaput na dan nego crnci (n=11) i bijelci (n=12) s genotipom CYP3A5 koji dovodi do slabog metabolizma maraviroka (ispitanici bez alela CYP3A5*1). Razlika u izloženosti maraviroku između opsežnih i slabih metabolizatora CYP3A5 bila je manja kada se maravirok primjenjivao zajedno sa snažnim inhibitorom CYP3A: opsežni metabolizatori CYP3A5 (n=12) imali su 17% niži AUC maraviroka nego slabi metabolizatori CYP3A5 (n=11) kod primjene maraviroka u dozi od 150 mg jedanput na dan u prisutnosti darunavira/kobicistata (800/150 mg).

Svi ispitanici u ispitivanju faze 1 postigli su koncentracije C_{avg} koje su bile povezane s gotovo maksimalnom virološkom djelotvornošću kod primjene maraviroka (75 ng/ml) u ispitivanju faze 3 provedenom u prethodno neliječenih odraslih bolesnika (MERIT). Dakle, unatoč razlikama u prevalenciji genotipa CYP3A5 u pojedinima rasama, učinak genotipa CYP3A5 na izloženost maraviroku ne smatra se klinički značajnim, pa nije potrebno prilagođavati dozu maraviroka na temelju genotipa CYP3A5, rase ni etničkog podrijetla.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Osnovna farmakološka aktivnost (afinitet za CCR5 receptore) bila je prisutna u majmuna (100%-tna zauzetost receptora), a ograničeno prisutna u miševa, štakora, kunića i pasa. U miševa i ljudi, koji nemaju CCR5 receptore zbog genskog nedostatka, nisu primijećene značajnije neželjene posljedice.

In vitro i *in vivo* ispitivanja pokazala su da maravirok ima sposobnost produženja QTc intervala u dozama višim od terapijskih, bez podataka o nastanku aritmije.

Ispitivanja toksičnosti opetovanih doza kod štakora pokazale su da je jetra organ izložen najvećem riziku (povišenje transaminaza, hiperplazija žučnih vodova i nekroza).

Karcinogenost maraviroka ispitivana je na transgeničnim miševima tijekom 6 mjeseci i na štakorima kroz 24 mjeseca. Kod miševa nije primijećen statistički značajan porast incidencije pojavljivanja tumora tijekom sistemske ekspozicije 7 do 39 puta veće od ekspozicije kod ljudi (mjerjenje AUC 0-24 sata slobodne frakcije) uz dozu od 300 mg dva puta dnevno. Kod štakora je sistemska ekspozicija dozi 21 puta većoj od ekspozicije očekivane kod ljudi dovela do nastanka adenoma štitnjače povezanih s adaptivnim promjenama u jetri. Smatra se da ovi nalazi imaju nizak značaj za primjenu kod ljudi. Dodatno je uočena pojava kolangiokarcinoma (2/60 mužjaka pri dozi od 900 mg/kg) i kolangioma (1/60 ženki pri dozi od 500 mg/kg) u ispitivanju na štakorima kod kojih je sistemska ekspozicija bila najmanje 15 puta viša od očekivane ekspozicije slobodnom lijeku kod ljudi.

Brojni *in vitro* i *in vivo* testovi (uključujući reverznu mutaciju bakterija, kromosomske aberacije u limfocitima čovjeka i mikronukleus koštane srži miša) nisu pokazali postojanje mutagenosti kao niti genotoksičnosti maraviroka.

Maravirok nije utjecao na sposobnost parenja, plodnost mužjaka i ženki štakora niti je imao učinka na spermu mužjaka tretiranih dozama do 1000 mg/kg. Ekspozicija ovim razinama doze odgovarala je 39 puta procijenjenoj AUC slobodne frakcije nakon kliničke primjene doze od 300 mg dva puta na dan.

Ispitivanja embriofetalnog razvoja provedena su u štakora i kunića primjenom doza koje su bile do 39, odnosno 34 puta više od procijenjenog AUC slobodne frakcije nakon kliničke primjene doze od 300 mg dva puta na dan. Kod kunića je 7 fetusa imalo vanjske anomalije pri dozama toksičnim za majku, a kod jednog fetusa i pri primjeni srednje doze od 75 mg/kg.

Pre- i postnatalne studije razvoja provedene su na štakorima s dozama do 27 puta većim od predviđenih za AUC slobodne frakcije kod ljudi za kliničku dozu od 300 mg dva puta na dan. Lagani porast motoričke aktivnosti je uočen u mladima i u odraslim štakorima muškog spola, dok kod ženki ovaj učinak nije primijećen. Maternalna primjena maraviroka nije utjecala na druge razvojne parametre kod potomstva, uključujući plodnost i reproduktivnu sposobnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni
natrijev škroboglikolat
magnezijev stearat

Film ovojnica

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
talk
sojin lecitin
Indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

CELSENTRI 25 mg filmom obložene tablete

Boce od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu, zatvorene zalijepljenom zaštitnom aluminijskom folijom/polietilenom, koje sadrže 120 filmom obloženih tableta.

CELSENTRI 75 mg filmom obložene tablete

Boce od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu, zatvorene zalijepljenom zaštitnom aluminijskom folijom/polietilenom, koje sadrže 120 filmom obloženih tableta.

CELSENTRI 150 mg filmom obložene tablete

Boce od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu, zatvorene zalijepljenom zaštitnom aluminijskom folijom/polietilenom, koje sadrže 60 filmom obloženih tableta.

Polivinilkloridni (PVC) blisteri sigurni za djecu prekriveni aluminijskom/polietilen tereftelat (PET) folijom u kutiji s 30, 60, 90 filmom obloženih tableta i višestruka pakiranja koja sadrže 180 (2 pakiranja od 90) filmom obloženih tableta.

CELSENTRI 300 mg filmom obložene tablete

Boce od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu, zatvorene zalijepljenom zaštitnom aluminijskom folijom/polietilenom, koje sadrže 60 filmom obloženih tableta.

Polivinilkloridni (PVC) blisteri sigurni za djecu prekriveni aluminijskom/polietilen tereftelat (PET) folijom u kutiji s 30, 60, 90 filmom obloženih tableta i višestruka pakiranja koja sadrže 180 (2 pakiranja od 90) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

CELSENTRI 150 mg filmom obložene tablete
EU/1/07/418/001 (60 tableta)
EU/1/07/418/002 (30 tableta)
EU/1/07/418/003 (60 tableta)
EU/1/07/418/004 (90 tableta)
EU/1/07/418/005 (2 x 90 tableta – višestruko pakiranje)

CELSENTRI 300 mg filmom obložene tablete

EU/1/07/418/006 (60 tableta)

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

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

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

EU/1/07/418/010 (2 x 90 tableta – višestruko pakiranje)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. rujna 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20. srpnja 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

CELSENTRI 20 mg/ml oralna otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml oralne otopine sadrži 20 mg maraviroka.

Pomoćne tvari sa poznatim učinkom: Jedan ml oralne otopine sadrži 1 mg natrijevog benzoata (E211).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina.

Bistra i bezbojna oralna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

CELSENTRI je u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima indiciran u liječenju prethodno liječenih odraslih osoba, adolescenata i djece u dobi od 2 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 10 kg kod kojih je kao uzročnik bolesti utvrđen samo CCR5-tropni HIV-1 (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju HIV infekcije.

Doziranje

Prije početka uzimanja lijeka CELSENTRI potrebno je potvrditi da je prisutan samo CCR5-tropni HIV-1 (tj. da nisu prisutni CXCR4 ili dvostruko/miješani tropni virusi), korištenjem primjereno validirane i osjetljive metode detekcije na svježe uzetom uzorku krvi. U kliničkim ispitivanjima za CELSENTRI korištena je Monogram Trofile metoda (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Tropizam virusa nije moguće sa sigurnošću odrediti temeljem podataka o prethodnom liječenju niti analizom ranije pohranjenih uzoraka krvi.

Za sada još nema podataka koji se odnose na ponovnu primjenu lijeka CELSENTRI kod bolesnika koji trenutno imaju detektabilan samo CCR5-tropni HIV-1, a koji u anamnezi imaju podatak o neuspjehu liječenja lijekom CELSENTRI (ili drugim CCR5 antagonistima) infekcije s CXCR4 ili dvojno/miješano tropnim virusom. Nema podataka o prebacivanju virološki suprimiranih bolesnika liječenih lijekom neke druge antiretrovirusne skupine na CELSENTRI. Potrebno je razmotriti druge mogućnosti liječenja.

Odrasli

Preporučena doza lijeka CELSENTRI je 150 mg (u kombinaciji sa snažnim inhibitorom CYP3A, uz snažan induktor CYP3A ili bez njega), 300 mg (bez snažnih inhibitora ili induktora CYP3A) ili 600 mg dva puta na dan (u kombinaciji sa snažnim induktorom CYP3A, ali bez snažnog inhibitora CYP3A), ovisno o interakcijama s istodobno primijenjenim antiretrovirusnim i ostalim lijekovima (vidjeti dio 4.5).

Djeca u dobi od 2 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 10 kg

Preporučena doza lijeka CELSENTRI treba se temeljiti na tjelesnoj težini (kg) i ne smije biti veća od preporučene doze za odrasle. Ako nije sigurno da dijete može progutati CELSENTRI tablete, treba propisati CELSENTRI oralnu otopinu (20 mg/ml).

Preporučena doza lijeka CELSENTRI razlikuje se ovisno o interakcijama s istodobno primijenjenim antiretrovirusnim i drugim lijekovima. Vidjeti dio 4.5 za odgovarajuće doze za odrasle.

Zbog interakcija između lijekova, mnogi lijekovi značajno utječu na izloženost maraviroku. Prije nego što odredite dozu lijeka CELSENTRI na temelju tjelesne težine, pogledajte Tablicu 2 u dijelu 4.5 i pažljivo odredite odgovarajuću dozu za odrasle. Odgovarajuća pedijatrijska doza može se zatim utvrditi iz Tablice 1 u nastavku. Ako i dalje niste sigurni, obratite se ljekarniku za savjet.

Tablica 1 Preporučeni režim doziranja za djecu u dobi od 2 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 10 kg

Doza za odrasle*	Istodobno primijenjeni lijekovi	Doza lijeka CELSENTRI za djecu na temelju tjelesne težine			
		od 10 do manje od 20 kg	od 20 do manje od 30 kg	od 30 do manje od 40 kg	najmanje 40 kg
150 mg dva puta na dan	CELSENTRI u kombinaciji s lijekovima koji su snažni inhibitori CYP3A (uz induktor CYP3A ili bez njega)	50 mg dva puta na dan	75 mg dva puta na dan	100 mg dva puta na dan	150 mg dva puta na dan
300 mg dva puta na dan	CELSENTRI u kombinaciji s lijekovima koji nisu snažni inhibitori CYP3A ni snažni induktori CYP3A	Nema dovoljno podataka koji bi poduprli ove doze		300 mg dva puta na dan	300 mg dva puta na dan
600 mg dva puta na dan	CELSENTRI u kombinaciji s lijekovima koji su induktori CYP3A (bez snažnog inhibitora CYP3A)	Nema dovoljno podataka koji bi poduprli ove doze, pa se primjena lijeka CELSENTRI ne preporučuje u djece koja istodobno uzimaju lijekove koji bi u odraslih zahtijevali primjenu doze od 600 mg dva puta na dan.			

*Na temelju interakcija između lijekova (vidjeti dio 4.5)

Posebne populacije

Starije osobe

Iskustva s primjenom lijeka u bolesnika starijih od 65 godina su ograničena (vidjeti dio 5.2), stoga se CELSENTRI treba oprezno primjenjivati u ovoj populaciji bolesnika.

Oštećenje bubrega

U odraslih bolesnika s klirensom kreatinina < 80 ml/min koji istodobno primaju snažne inhibitore CYP3A4, interval doziranja maraviroka treba prilagoditi na 150 mg jedanput na dan (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Primjeri lijekova/režima koji djeluju kao snažni inhibitori CYP3A4:

- inhibitori proteaza pojačani ritonavinom (osim tipranavira/ritonavira)
- kobicistat
- itrakonazol, vorikonazol, klaritromicin i telitromicin
- telaprevir i boceprevir

CELSENTRI treba primjenjivati uz oprez u odraslih bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) koji uzimaju snažne inhibitore CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Nema dostupnih podataka na temelju kojih bi se preporučila specifična doza za pedijatrijske bolesnike s oštećenjem bubrega. Stoga CELSENTRI treba primjenjivati uz oprez u toj populaciji.

Oštećenje jetre

Podaci o primjeni lijeka u odraslih bolesnika s oštećenom jetrom su ograničeni i nema dostupnih podataka na temelju kojih bi se preporučila specifična doza za pedijatrijske bolesnike. Stoga CELSENTRI treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijski bolesnici (djeca mlađa od 2 godine ili tjelesne težine manje od 10 kg)

Sigurnost i djelotvornost lijeka CELSENTRI u djece mlađe od 2 godina ili tjelesne težine manje od 10 kg nisu ustanovljene (vidjeti dio 5.2). Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Peroralna primjena.

CELSENTRI se može uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Jetrena bolest

Sigurnost i djelotvornost maraviroka nije posebno ispitivana kod bolesnika sa značajnijim postojećim poremećajima jetre.

Prijavljeni su slučajevi hepatotoksičnosti i zatajenja jetre, uzrokovani alergijskom reakcijom na maravirok. Osim toga, uočen je povećan broj jetrenih nuspojava povezan s uzimanjem maraviroka tijekom ispitivanja na već liječenim bolesnicima s HIV infekcijom, iako treba napomenuti da nije bilo ukupnog povećanja oštećenja jetrenih funkcija stupnja 3/4 ACTG klasifikacije (vidjeti dio 4.8). Hepatobilijarni poremećaji zabilježeni u prethodno neličenim bolesnika bili su rijetki i podjednako raspoređeni u svim liječenim skupinama (vidjeti dio 4.8). Kod bolesnika s od ranije postojećim oštećenjem funkcije jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, primijećena je povećana učestalost poremećaja jetrene funkcije tijekom primjene kombinirane antiretrovirusne terapije i stoga ih je potrebno nadzirati sukladno standardnoj medicinskoj praksi.

Kod svakog bolesnika kod kojeg se pojave znakovi ili simptomi akutnog hepatitisa, posebice ako se sumnja na reakciju preosjetljivosti na lijek, odnosno u slučaju povišenja jetrenih transaminaza u kombinaciji s kožnim osipom ili drugim sistemskim znakovima potencijalne preosjetljivosti (npr.

osipa praćenog svrbežom, eozinofilije ili povišenog IgE), treba svakako razmotriti prekid primjene maraviroka.

Ograničeni su podaci u bolesnika s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C (vidjeti dio 5.1). Treba biti posebno oprezan u liječenju tih bolesnika. U slučaju istodobne primjene antivirusnih lijekova za hepatitis B i/ili C, molimo obratite pozornost na relevantne informacije o svojstvima tih lijekova.

Iskustva su ograničena kod bolesnika sa smanjenom funkcijom jetre zbog čega se maravirok treba oprezno primjenjivati u toj populaciji bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Teške kožne reakcije i reakcije preosjetljivosti

U bolesnika koji su uzimali maravirok prijavljene su reakcije preosjetljivosti, uključujući teške i potencijalno po život opasne događaje, najčešće pri istodobnoj primjeni s drugim lijekovima povezanim s tim reakcijama. Navedene reakcije uključivale su osip, vrućicu te ponekad disfunkciju organa i zatajenje jetre. Ako se pojave znakovi ili simptomi teških kožnih reakcija ili reakcija preosjetljivosti, odmah prekinite primjenu maraviroka i drugih suspektih lijekova. Potrebno je nadzirati klinički status i relevantne biokemijske parametre te uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

Sigurnost za kardiovaskularni sustav

Podaci o primjeni maraviroka kod bolesnika s teškim bolestima kardiovaskularnog sustava su ograničeni, zbog toga je potreban poseban oprez kad se maravirok primjenjuje u liječenju ovih bolesnika. U pivotalnim studijama prethodno liječenih bolesnika događaji koronarne bolesti srca bili su češći u bolesnika liječenih maravirokom nego u bolesnika na placebo (11 slučajeva tijekom 609 PY naspram 0 slučajeva tijekom 111 PY ili tijekom razdoblja praćenja). U prethodno neličenih bolesnika takvi su se događaji javljali s usporedivo niskom stopom kako u skupini liječenoj maravirokom, tako i u kontrolnoj skupini (efavirenz).

Posturalna hipotenzija

Kad je maravirok primjenjivan u dozama višim od preporučenih, tijekom studija na zdravim ispitanicima, učestalost simptomatske posturalne hipotenzije bila je veća nego pri primjeni placeba. Potrebno je oprez kada se maravirok primjenjuje u bolesnika koji istodobno primaju lijekove za koje se zna da snižuju krvni tlak. Maravirok treba primjenjivati uz oprez i u bolesnika s teškom bubrežnom insuficijencijom te u bolesnika koji imaju faktore rizika za posturalnu hipotenziju ili posturalnu hipotenziju u anamnezi. U bolesnika s popratnim kardiovaskularnim bolestima može postojati povećan rizik od kardiovaskularnih nuspojava izazvanih posturalnom hipotenzijom.

Oštećenje bubrega

U bolesnika s teškom bubrežnom insuficijencijom može doći do povećanog rizika posturalne hipotenzije ako se liječe snažnim inhibitorima izoenzima CYP3A ili inhibitorima proteaze (IP) pojačanog djelovanja i maravirokom. Taj je rizik rezultat potencijalnog porasta maksimalnih koncentracija maraviroka u slučaju istodobne primjene maraviroka i snažnih inhibitora CYP3A ili inhibitora proteaze (IP) pojačanog djelovanja.

Sindrom ponovnog uspostavljanja imunosti

Kod HIV zaraženih bolesnika sa znakovima teške imunodeficijencije može, nakon započinjanja kombinirane antiretrovirusne terapije (CART), doći do pojave jake upalne reakcije na asimptomatske ili oportunističke patogene uzročnike uz ozbiljnu kliničku sliku odnosno pogoršanje znakova bolesti. Takve se reakcije obično viđaju tijekom prvih tjedana ili mjeseci po početku primjene CART. Najvažniji primjeri su citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili žarišne infekcije mikobakterijom te pneumonija uzrokovana s *Pneumocystis jiroveci* (ranije poznata pod nazivom *Pneumocystis carinii*).

Svaki simptom upale treba dobro procijeniti i u slučaju potrebe započeti liječenje. U uvjetima imunološke reaktivacije prijavljeni su i autoimuni poremećaji (kao što je Gravesova bolest i autoimuni hepatitis); međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa bolesti je varijabilnije pa se ti događaji mogu javiti i mjesecima nakon započinjanja liječenja.

Tropizam

Maravirok treba primjenjivati samo onda kada je utvrđen jedino CCR5-tropni HIV-1 (tj. kada nisu detektabilni CXCR4 ili dvostruko/miješani tropni virus), korištenjem primjereno validirane i osjetljive metode detekcije (vidjeti dijelove 4.1, 4.2 i 5.1). U kliničkim ispitivanjima maraviroka korištena je Monogram Trofile metoda. Tropizam virusa nije moguće sa sigurnošću odrediti prema podacima o liječenju kao niti analizom ranije pohranjenih uzoraka krvi.

Promjene tropizma virusa događaju se tijekom vremena kod bolesnika zaraženih s HIV-1. Zbog toga liječenje treba započeti u kratkom vremenu nakon utvrđivanja tropizma virusa.

Prethodna rezistencija na ostale skupine antiretrovirusnih lijekova pokazala se sličnom kod prethodno neutvrđenog CXCR4 tropnog virusa iz manje virusne populacije, kao i kod CCR5 tropnog virusa.

Maravirok se ne preporučuje bolesnicima koji nisu prethodno liječeni, temeljem rezultata kliničke studije provedene na toj populaciji (vidjeti dio 5.1).

Prilagođavanje doze

Liječnici trebaju voditi računa o odgovarajućem prilagođavanju doze kad se maravirok primjenjuje istodobno sa snažnim inhibitorima i/ili induktorima CYP3A4 jer može doći do promjene koncentracije i terapijskog učinka maraviroka (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5). Molimo također obratiti pozornost na odgovarajuće Sažetke opisa svojstava lijeka drugih antiretrovirusnih lijekova koji se primjenjuju u kombinaciji.

Osteonekroza

Iako se pretpostavlja da nastaje zbog više uzroka (primjena kortikosteroida, konzumacija alkohola, teška imunosupresija, povišeni indeks tjelesne mase), osteonekroza je najčešće uočena kod bolesnika s uznapredovalom bolešću uzrokovanom HIV-om i/ili onih kod kojih je kroz dulje razdoblje primjenjivana kombinirana antiretrovirusna terapija (CART). Bolesnike treba savjetovati da se obrate liječniku ako primijete pojavu stalnih tupih i povremeno jačih bolova u zglobovima, ukočenost zglobova ili otežanu pokretljivost zglobova.

Potencijalni učinak na imunitet

Antagonisti CCR5 mogu utjecati na slabljenje imunološkog odgovora na neke infekcije. O tome treba voditi računa kod liječenja infekcija poput aktivne tuberkuloze ili invazivnih gljivičnih infekcija. Incidencija infekcija koje ukazuju na AIDS, utvrđena tijekom pivotalnih studija bila je slična i u skupinama bolesnika koji su uzimali maravirok i u skupinama u kojima je primjenjivan placebo.

Pomoćne tvari

CELSENTRI sadrži 1 mg natrijevog benzoata (E211) po jednom ml.

CELSENTRI sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po jednom ml tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Maravirok metaboliziraju enzimi CYP3A4 i CYP3A5 citokroma P450. Istodobna primjena maraviroka s lijekovima koji induciraju CYP3A4 može sniziti koncentraciju maraviroka i umanjiti njegov terapijski učinak. Istodobna primjena maraviroka s lijekovima koji inhibiraju CYP3A4 može dovesti do povišenja koncentracije maraviroka u plazmi. Preporučuje se prilagoditi dozu maraviroka

kod istodobne primjene sa snažnim inhibitorima i/ili induktorima CYP3A4. Dodatne pojedinosti o istodobno primijenjenim lijekovima navedene su u Tablici 2.

Maravirok je supstrat P-glikoproteina i OATP1B1 prijenosnika, ali učinak tih prijenosnika na izloženost maraviroku nije poznat.

Prema *in vitro* i kliničkim podacima, maravirok ima slab potencijal da utječe na farmakokinetiku istodobno primijenjenih lijekova. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da maravirok u klinički relevantnim koncentracijama ne inhibira OATP1B1, MRP2 ni glavne enzime P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4). Maravirok nije pokazao klinički značajan učinak na farmakokinetiku midazolama, oralnih kontraceptiva etinilestradiola i levonorgestrela, ili na omjer 6 β -hidroksikortizol / kortizol u mokraći, što govori u prilog nepostojanja inhibicije odnosno indukcije CYP3A4 *in vivo*. Pri višim koncentracijama maraviroka ne može se isključiti potencijalna inhibicija CYP2D6.

Renalni klirens maraviroka iznosi približno 23% od ukupnog klirensa maraviroka u slučaju kad nema istodobne primjene CYP3A4 inhibitora. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da maravirok u klinički relevantnim koncentracijama ne inhibira nijedan od glavnih prijenosnika za unos tvari u bubrežima (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 i OCTN2). Osim toga, istodobna primjena maraviroka s tenofovirom (izlučuje se bubrežima) i kotrimoksazolom (sadrži trimetoprim, inhibitor transporta kationa u bubrežima) nije dovela do promjene farmakokinetike maraviroka. K tome, niti istodobna primjena maraviroka s lamivudinom/zidovudinom nije pokazala utjecaj maraviroka na farmakokinetiku lamivudina (primarno se uklanja putem bubrega) ni zidovudina (ne metabolizira se preko P450 i uklanja se bubrežima). Maravirok inhibira P-glikoprotein *in vitro* (IC₅₀ iznosi 183 μ M). Međutim, maravirok ne utječe značajno na farmakokinetiku digoksina *in vivo*. Ne može se isključiti mogućnost da maravirok može povećati izloženost dabigatran eteksilatu, supstratu za P-glikoprotein.

Tablica 2: Interakcije i preporuke za doziranje u odraslih^a kod primjene s drugim lijekovima

Lijekovi prema terapijskim područjima (doza lijeka CELSENTRI primijenjena u studiji)	Učinci na koncentraciju djelatne tvari Promjena geometrijske sredine, ako nije drugačije navedeno	Preporuke pri istodobnoj primjeni s drugim lijekovima u odraslih
ANTIMIKROBNI LIJEKOVI		
Antiretrovirusni lijekovi		
Farmakokinetički pojačivači		
Kobicistat	Interakcija nije ispitivana. Kobicistat je snažan inhibitor CYP3A4.	Kada se primjenjuje istodobno s režimom koji sadrži kobicistat, dozu lijeka CELSENTRI treba smanjiti na 150 mg dvaput na dan.
Nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI)		
Lamivudin 150 mg 2x dnevno (maravirok 300 mg 2x dnevno)	Lamivudin AUC ₁₂ : ↔ 1,13 Lamivudin C _{max} : ↔ 1,16 Koncentracije maraviroka nisu određivane, učinak nije očekivan.	Nisu primijećene/očekivane značajne interakcije. CELSENTRI 300 mg 2x dnevno i NRTI mogu se primjenjivati istodobno bez prilagođavanja doze.
Tenofovir 300 mg 1x dnevno (maravirok 300 mg 2x dnevno)	Maravirok AUC ₁₂ : ↔ 1,03 Maravirok C _{max} : ↔ 1,03 Koncentracije tenofovira nisu određivane, učinak nije očekivan.	
Zidovudin 300 mg 2x dnevno (maravirok 300 mg 2x dnevno)	Zidovudin AUC ₁₂ : ↔ 0,98 Zidovudin C _{max} : ↔ 0,92 Koncentracije maraviroka nisu određivane, učinak nije očekivan.	
Inhibitori integraze		

Elvitegravir/ritonavir 150/100 mg 1x dnevno (maravirok 150 mg 2x dnevno)	Maravirok AUC ₁₂ : ↑ 2,86 (2,33-3,51) Maravirok C _{max} : ↑ 2,15 (1,71-2,69) Maravirok C ₁₂ : ↑ 4,23 (3,47-5,16) Elvitegravir AUC ₂₄ : ↔ 1,07 (0,96-1,18) Elvitegravir C _{max} : ↔ 1,01 (0,89-1,15) Elvitegravir C ₂₄ : ↔ 1,09 (0,95-1,26)	Elvitegravir je u monoterapiji indiciran samo u kombinaciji s određenim inhibitorima proteaze pojačanima ritonavinom. Ne očekuje se da će elvitegravir sam po sebi utjecati na izloženost maraviroku u klinički značajnoj mjeri, pa se primijećeni učinak pripisuje ritonaviru. Stoga dozu lijeka CELSENTRI treba prilagoditi sukladno preporukama za istodobnu primjenu s odgovarajućom kombinacijom inhibitora proteaze/ritonavira (vidjeti 'inhibitori proteaze').
Raltegravir 400 mg 2x dnevno (maravirok 300 mg 2x dnevno)	Maravirok AUC ₁₂ : ↓ 0,86 Maravirok C _{max} : ↓ 0,79 Raltegravir AUC ₁₂ : ↓ 0,63 Raltegravir C _{max} : ↓ 0,67 Raltegravir C ₁₂ : ↓ 0,72	Nisu primijećene klinički značajne interakcije. CELSENTRI 300 mg dva puta na dan i raltegravir mogu se primjenjivati istodobno bez prilagođavanja doze.
Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg 1x dnevno (maravirok 100 mg 2x dnevno)	Maravirok AUC ₁₂ : ↓ 0,55 Maravirok C _{max} : ↓ 0,49 Koncentracije efavirenza nisu određivane, učinak nije očekivan.	Dozu lijeka CELSENTRI treba povisiti na 600 mg 2x dnevno kada se primjenjuje istodobno s efavirenzom, a bez IP ili drugih snažnih inhibitora CYP3A4. Za kombinaciju s efavirenzom + IP, vidjeti niže u tablici.
Etravirin 200 mg 2x dnevno (maravirok 300 mg 2x dnevno)	Maravirok AUC ₁₂ : ↓ 0,47 Maravirok C _{max} : ↓ 0,40 Etravirin AUC ₁₂ : ↔ 1,06 Etravirin C _{max} : ↔ 1,05 Etravirin C ₁₂ : ↔ 1,08	Etravirin je odobren samo za primjenu s pojačanim inhibitorima proteaze. Za kombinaciju s etravirinom + IP vidjeti dolje.
Nevirapin 200 mg 2x dnevno (maravirok 300 mg pojedinačna doza)	Maravirok AUC ₁₂ : ↔ u usporedbi s ranije provedenim liječenjem Maravirok C _{max} : ↑ u usporedbi s ranije provedenim liječenjem Koncentracije nevirapina nisu određivane, učinak nije očekivan.	Usporedba s podacima iz ranije provedenih liječenja upućuje da CELSENTRI 300 mg 2x dnevno i nevirapin mogu biti istodobno primijenjeni bez prilagođavanja doze.
Inhibitori proteaze (IP)		
Atazanavir 400 mg 1x dnevno (maravirok 300 mg 2x dnevno)	Maravirok AUC ₁₂ : ↑ 3,57 Maravirok C _{max} : ↑ 2,09 Koncentracije atazanavira nisu određivane, učinak nije očekivan.	Dozu lijeka CELSENTRI treba smanjiti na 150 mg 2x dnevno kad se primjenjuje istodobno s IP; osim u kombinaciji s tipranavirom/ritonavinom gdje doza treba biti 300 mg 2x dnevno.
Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg 1x dnevno (maravirok 300 mg 2x dnevno)	Maravirok AUC ₁₂ : ↑ 4,88 Maravirok C _{max} : ↑ 2,67 Koncentracije atazanavira/ritonavira nisu određivane, učinak nije očekivan.	
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg 2x dnevno	Maravirok AUC ₁₂ : ↑ 3,95 Maravirok C _{max} : ↑ 1,97	

(maravirok 300 mg 2x dnevno)	Koncentracije lopinavira/ritonavira nisu određivane, učinak nije očekivan.	
Sakvinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg 2x dnevno (maravirok 100 mg 2x dnevno)	Maravirok AUC ₁₂ : ↑ 9,77 Maravirok C _{max} : ↑ 4,78 Koncentracije sakvinavira/ritonavira nisu određivane, učinak nije očekivan.	
Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg 2x dnevno (maravirok 150 mg 2x dnevno)	Maravirok AUC ₁₂ : ↑ 4,05 Maravirok C _{max} : ↑ 2,29 Koncentracije darunavira/ritonavira bile su u skladu s podacima iz prethodnih ispitivanja.	
Nelfinavir	Podaci o primjeni s nelfinavirom su ograničeni. Nelfinavir je snažan inhibitor CYP3A4 i moglo bi se očekivati povišenje koncentracija maraviroka.	
Indinavir	Podaci o istodobnoj primjeni s indinavirom su ograničeni. Indinavir je snažan CYP3A4 inhibitor. Populacijska PK analiza u ispitivanju faze 3 ukazuje da smanjivanje doze maraviroka pri istodobnoj primjeni s indinavirom, osigurava primjerenu koncentraciju maraviroka.	
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg 2x dnevno (maravirok 150 mg 2x dnevno)	Maravirok AUC ₁₂ : ↔ 1,02 Maravirok C _{max} : ↔ 0,86 Koncentracije tipranavira/ritonavira bile su u skladu s podacima od ranije.	
Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg 2x dnevno (maravirok 300 mg 2x dnevno)	Maravirok AUC ₁₂ : ↑ 2,49 Maravirok C _{max} : ↑ 1,52 Maravirok C ₁₂ : ↑ 4,74 Amprenavir AUC ₁₂ : ↓ 0,65 Amprenavir C _{max} : ↓ 0,66 Amprenavir C ₁₂ : ↓ 0,64 Ritonavir AUC ₁₂ : ↓ 0,66 Ritonavir C _{max} : ↓ 0,61 Ritonavir C ₁₂ : ↔ 0,86	Ne preporučuje se istodobna primjena. Uočena značajna smanjenja C _{min} amprenavira kod bolesnika mogu dovesti do neuspješnog virološkog djelovanja.
NNRTI + IP		
Efavirenz 600 mg 1x dnevno + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg 2x dnevno (maravirok 300 mg 2x dnevno)	Maravirok AUC ₁₂ : ↑ 2,53 Maravirok C _{max} : ↑ 1,25 Koncentracije efavirena, lopinavira/ritonavira nisu određivane, učinak nije očekivan.	Dozu lijeka CELSENTRI treba smanjiti na 150 mg 2x dnevno, pri istodobnoj primjeni s efavirenzom u prisustvu IP (osim tipranavira/ritonavira gdje doza treba biti 600 mg dva puta dnevno).
Efavirenz 600 mg 1x dnevno + sakvinavir/ritonavir 1000 mg/ 100 mg 2x dnevno (maravirok 100 mg 2x dnevno)	Maravirok AUC ₁₂ : ↑ 5,00 Maravirok C _{max} : ↑ 2,26 Koncentracije efavirena, sakvinavira/ritonavira nisu određivane, učinak nije očekivan.	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka CELSENTRI i fosamprenavira/ritonavira.

Efavirenz i atazanavir/ritonavir ili darunavir/ritonavir	Nije istraživano. Temeljem stupnja inhibicije atazanavira/ritonavira ili darunavira/ritonavira u odsutnosti efavirenza, očekuje se povišenje koncentracije.	
Etravirin i darunavir/ritonavir (maravirok 150 mg 2x dnevno)	Maravirok AUC_{12}: $\uparrow 3,10$ Maravirok C_{max}: $\uparrow 1,77$ Etravirin $AUC_{12} \leftrightarrow 1,00$ Etravirin $C_{max} \leftrightarrow 1,08$ Etravirin $C_{12} \downarrow 0,81$ Darunavir $AUC_{12} \downarrow 0,86$ Darunavir $C_{max} \leftrightarrow 0,96$ Darunavir $C_{12} \downarrow 0,77$ Ritonavir $AUC_{12} \leftrightarrow 0,93$ Ritonavir $C_{max} \leftrightarrow 1,02$ Ritonavir $C_{12} \downarrow 0,74$	Doza lijeka CELSENTRI se mora smanjiti na 150 mg dva puta na dan kad se primjenjuje istodobno s etravirinom, u prisutnosti IP. Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka CELSENTRI i fosamprenavira/ritonavira.
Etravirin i lopinavir/ritonavir, sakvinavir/ritonavir ili atazanavir/ritonavir	Nije ispitivano. Temeljem stupnja inhibicije od strane lopinavira/ritonavira, sakvinavira/ritonavira ili atazanavira/ritonavira u odsutnosti etravirina, očekuje se povišenje koncentracije.	
ANTIBIOTICI		
Sulfametoksazol/trimetoprim 800 mg/160 mg 2x dnevno (maravirok 300 mg 2x dnevno)	Maravirok AUC_{12}: $\leftrightarrow 1,11$ Maravirok C_{max}: $\leftrightarrow 1,19$ Koncentracije sulfametoksazol/trimetoprima nisu određivane, učinak nije očekivan.	CELSENTRI 300 mg 2x dnevno i sulfametoksazol/trimetoprim mogu se istodobno primijeniti bez prilagođavanja doze.
Rifampicin 600 mg 1x dnevno (maravirok 100 mg 2x dnevno)	Maravirok AUC: $\downarrow 0,37$ Maravirok C_{max}: $\downarrow 0,34$ Koncentracije rifampicina nisu određivane, učinak nije očekivan.	Dozu lijeka CELSENTRI treba povećati na 600 mg 2x dnevno kad se primjenjuje istodobno s rifampicinom bez prisustva snažnih CYP3A4 inhibitora. Ova prilagodba doze nije istraživana kod bolesnika s HIV-om. Vidjeti također dio 4.4.
Rifampicin + efavirenz	Kombinacija s dva induktora nije ispitivana. Postoji rizik subterapijskih koncentracija s posljedičnim gubitkom osjetljivosti virusa i razvojem rezistencije.	Istodobna primjena CELSENTRI i rifampicina + efavirenz se ne preporučuje.
Rifabutin + IP	Nije ispitivano. Rifabutin se smatra slabijim induktorom od rifampicina. Pri kombiniranju rifabutina s inhibitorima proteaza koji su snažni inhibitori CYP3A4 očekuje se čisti inhibični učinak na maravirok.	Dozu lijeka CELSENTRI treba smanjiti na 150 mg 2x dnevno pri istodobnoj primjeni rifabutina u prisustvu IP (osim tipranavira/ritonavira kada doza treba biti 300 mg 2x dnevno). Vidjeti također dio 4.4. Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka CELSENTRI i fosamprenavira/ritonavira.

Klaritromicin, telitromicin	Ne postoje ispitivanja, ali su oba snažni inhibitori CYP3A4 i očekuje se povećanje koncentracije maraviroka.	Dozu lijeka CELSENTRI treba smanjiti na 150 mg 2x dnevno kad se primjenjuje istodobno s klaritromicinom ili telitromicinom.
ANTIKONVULZIVI		
Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin	Nisu provedena ispitivanja, no ti su lijekovi snažni induktori CYP3A4, pa se očekuje da će sniziti koncentraciju maraviroka.	Dozu lijeka CELSENTRI treba povećati na 600 mg 2x dnevno kada se primjenjuje istodobno s karbamazepinom, fenobarbitalom ili fenitoinom, a bez snažnog inhibitora CYP3A4.
ANTIMIKOTICI		
Ketokonazol 400 mg 1x dnevno (maravirok 100 mg 2x dnevno)	Maravirok AUC_{tau} : ↑ 5,00 Maravirok C_{max} : ↑ 3,38 Koncentracije ketokonazola nisu određivane, učinak nije očekivan.	Dozu lijeka CELSENTRI treba smanjiti na 150 mg 2x dnevno kada se primjenjuje istodobno s ketokonazolom.
Itrakonazol	Ispitivanja nisu provedena. Itrakonazol je snažan CYP3A4 inhibitor i očekuje se povećanje koncentracije maraviroka.	Dozu lijeka CELSENTRI treba smanjiti na 150 mg 2x dnevno kod istodobne primjene s itrakonazolom.
Flukonazol	Flukonazol se smatra umjerenim CYP3A4 inhibitorom. Populacijska farmakokinetička ispitivanja ukazuju da nije potrebno prilagođavanje doze maraviroka.	Doza lijeka CELSENTRI je 300 mg 2x dnevno kod istodobne primjene s flukonazolom uz pojačani oprez.
ANTIVIROTICI		
Lijekovi za hepatitis B		
Pegilirani interferon	Nisu provedena ispitivanja pegiliranog interferona, ali se interakcije ne očekuju.	Moguće je istodobno primijeniti CELSENTRI 300 mg 2x dnevno i pegilirani interferon bez prilagodbe doze.
Lijekovi za hepatitis C		
Ribavirin	Nisu provedena ispitivanja ribavirina, ali se interakcije ne očekuju.	Moguće je istodobno primijeniti CELSENTRI 300 mg 2x dnevno i ribavirin bez prilagodbe doze.
ZLOUPORABA LIJEKOVA		
Metadon	Nije ispitivan, ne očekuju se interakcije.	CELSENTRI 300 mg 2x dnevno i metadon se mogu istodobno primijeniti bez prilagodbe doze.
Buprenorfin	Nije ispitivan, ne očekuju se interakcije.	CELSENTRI 300 mg 2x dnevno i buprenorfin se mogu istodobno primijeniti bez prilagodbe doze.
HIPOLIPEMICI		
Statini	Nije ispitivan, ne očekuju se interakcije.	CELSENTRI 300 mg 2x dnevno i statini se mogu istodobno primijeniti bez prilagođavanja doze.
ANTIARITMICI		
Digoksin 0,25 mg jednokratna doza (maravirok 300 mg 2x dnevno)	Digoksin: AUC_t : ↔ 1,00 Digoksin: C_{max} : ↔ 1,04 Koncentracije maraviroka nisu određivane, ne očekuju se interakcije.	CELSENTRI 300 mg 2x dnevno i digoksin mogu se istodobno primijeniti bez prilagodbe doze. Nije ispitivan učinak maraviroka na digoksin pri dozi od 600 mg 2x dnevno.
ORALNI KONTRACEPTIVI		

Etinilestradiol 30 mcg 1x dnevno (maravirok 100 mg 2x dnevno)	Etinilestradiol AUC _t : ↔ 1,00 Etinilestradiol C _{max} : ↔ 0,99 Koncentracije maraviroka nisu određivane, ne očekuju se interakcije.	CELTENTRI 300 mg 2x dnevno i etinilestradiol se mogu istodobno primijeniti bez prilagođavanja doze.
Levonorgestrel 150 mcg 1x dnevno (maravirok 100 mg 2x dnevno)	Levonorgestrel AUC ₁₂ : ↔ 0,98 Levonorgestrel. C _{max} : ↔ 1,01 Koncentracije maraviroka nisu određivane, ne očekuju se interakcije.	CELTENTRI 300 mg 2x dnevno i levonorgestrel se mogu istodobno primijeniti bez prilagođavanja doze.
SEDATIVI		
Benzodiazepini		
Midazolam 7,5 mg jednokratna doza (maravirok 300 mg 2x dnevno)	Midazolam. AUC: ↔ 1,18 Midazolam. C _{max} : ↔ 1,21 Koncentracije maraviroka nisu određivane, ne očekuju se interakcije.	CELTENTRI 300 mg 2x dnevno i midazolam se mogu istodobno primijeniti bez prilagođavanja doze.
BILJNI PRIPRAVCI		
Gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	Istodobna primjena maraviroka i gospine trave mogla bi dovesti do značajnog sniženja koncentracija maraviroka, što bi moglo rezultirati subterapijskim koncentracijama i dovesti do gubitka osjetljivosti virusa i moguće rezistencije na maravirok.	Ne preporučuje se istodobna primjena maraviroka i gospine trave ili proizvoda koji sadrže gospinu travu.

^aVidjeti Tablicu 1 za preporuke za doziranje maraviroka u pedijatrijskih bolesnika pri istodobnoj primjeni s antiretrovirusnim i drugim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primjeni maraviroka u trudnica. Učinak maraviroka na trudnoću u ljudi nije poznat. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost pri izloženosti visokim dozama. Osnovni farmakološki učinak (afinitet za CCR5 receptore) kod ispitivanih vrsta bio je ograničen (vidjeti dio 5.3). Maravirok se smije primjenjivati u trudnoći samo ako očekivana korist od njegove primjene nadilazi potencijalni rizik za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se maravirok u majčino mlijeko. Dostupni toksikološki podaci prikupljeni u životinja pokazali su visok stupanj lučenja maraviroka u mlijeko. Osnovni farmakološki učinak (afinitet za CCR5 receptore) kod ispitivanih vrsta bio je ograničen (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad.

Preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje svoju dojenčad kako bi se izbjegao prijenos HIV-a.

Plodnost

Nema podataka o učincima maraviroka na plodnost u ljudi. U štakora nije bilo štetnih učinaka na mušku ili žensku plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Maravirok može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba obavijestiti da je tijekom liječenja maravirom prijavljena omaglica. Kada se razmatra bolesnikova sposobnost upravljanja vozilom, vožnje bicikla ili rada sa strojevima, treba uzeti u obzir njegov klinički status i profil nuspojava maraviroka.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Odrasli

Procjena nuspojava vezanih za uzimanje lijeka temelji se na skupnim podacima iz dvaju ispitivanja faze 2b/3 na prethodno liječenim odraslim bolesnicima (MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2) te jednog ispitivanja na prethodno neliječenim bolesnicima (MERIT) zaraženima CCR5-tropnim virusom HIV-1 (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Najčešće prijavljene nuspojave zabilježene tijekom ispitivanja faze 2b/3 bile su mučnina, proljev, umor i glavobolja. Ove nuspojave su bile česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene prema organskim sustavima (SOC) i učestalosti. U svakoj frekvencijskoj skupini nuspojave su prikazane redoslijedom od najozbiljnijih prema manje ozbiljnim. Učestalost je definirana kategorijama vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Prilikom procjene nuspojava i patoloških laboratorijskih nalaza navedenih u tablicama nisu u obzir uzimane doze lijeka kojima su bolesnici bili izloženi.

Tablica 3: Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja lijeka u promet

Organski sustav	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	Pneumonija, ezofagealna kandidijaza	manje često
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Karcinom žučnih vodova, difuzni limfom velikih B-stanica, Hodgkinova bolest, metastaze kostiju, metastaze jetre, peritonealne metastaze, nazofaringealni karcinom, ezofagealni karcinom	rijetko
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Anemija	često
	Pancitopenija, granulocitopenija	rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	Anoreksija	često
Psihijatrijski poremećaji	Depresija, nesanica	često
Poremećaji živčanog sustava	Napadaji, epileptični poremećaji	manje često
Srčani poremećaji	Angina pectoris	rijetko
Krvožilni poremećaji	Posturalna hipotenzija (vidjeti dio 4.4)	manje često
Poremećaji probavnog sustava	Bol u trbuhu, flatulencija, mučnina	često
Poremećaji jetre i žuči*	Porast alanin aminotransferaze, porast aspartat aminotransferaze	često
	Hiperbilirubinemija, porast gama-glutamilttransferaze	manje često
	Toksični hepatitis, zatajenje jetre, ciroza jetre, porast alkalne fosfataze	rijetko
	Zatajenje jetre s alergijskim značajkama	vrlo rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva*	Osip	često
	Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza	rijetko/nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Miozitis, porast kreatinin fosfokinaze u krvi	manje često
	Atrofija mišića	rijetko
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Zatajenje bubrega, proteinurija	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija	često

Opis odabranih nuspojava

Prijavljene su reakcije preosjetljivosti kasnog tipa, koje su obično nastupile unutar 2 – 6 tjedana nakon početka liječenja, a uključivale su osip, vrućicu, eozinofiliju i jetrene reakcije (vidjeti i dio 4.4). Kožne i jetrene reakcije mogu se javiti kao pojedinačni događaji ili u kombinaciji.

Kod bolesnika inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom tijekom početka kombinirane antiretrovirusne terapije (CART) može se javiti upalni odgovor na asimptomatske i zaostale oportunističke infekcije. Prijavljeni su i autoimuni poremećaji (kao što je Gravesova bolest i autoimuni hepatitis); međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa bolesti je varijabilnije pa se ti događaji mogu javiti i mjesecima nakon započinjanja liječenja (vidjeti dio 4.4).

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, posebice kod bolesnika s opće poznatim čimbenicima rizika, uznapređovalom HIV bolešću ili dugotrajnoj izloženosti kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Učestalost nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Prijavljeni su slučajevi sinkope izazvane posturalnom hipotenzijom.

Laboratorijska patološka odstupanja

Tablica 4 prikazuje patološka odstupanja 3-4 stupnja (prema ACTG kriterijima) s incidencijom $\geq 1\%$, koja se odnose na maksimalna odstupanja od normalnih laboratorijskih vrijednosti bez obzira na početne vrijednosti.

Tablica 4: Patološka odstupanja 3-4 stupnja (prema ACTG kriterijima) čija je incidencija bila $\geq 1\%$, a koja se odnose na maksimalna odstupanja od normalnih laboratorijskih vrijednosti bez obzira na početne vrijednosti u ispitivanjima MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2 (skupna analiza, do 48 tjedana)

Laboratorijski parametar	Granice	Maravirok 300 mg 2 x dnevno + OBT N=421* (%)	Placebo + OBT N=207* (%)
Poremećaji jetre i žuči			
Aspartat aminotransferaza	$>5,0 \times \text{GGN}$	4,8	2,9
Alanin aminotransferaza	$>5,0 \times \text{GGN}$	2,6	3,4
Ukupni bilirubin	$>5,0 \times \text{GGN}$	5,5	5,3
Poremećaji probavnog sustava			
Amilaza	$>2,0 \times \text{GGN}$	5,7	5,8
Lipaza	$>2,0 \times \text{GGN}$	4,9	6,3
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
Apsolutni broj neutrofila	$<750/\text{mm}^3$	4,3	1,9

GGN: gornja granica normale

OBT: optimizirana osnovna terapija („optimised background therapy“)

*Postoci temeljeni na ukupnom broju bolesnika kod kojih je određivan svaki od laboratorijskih parametara.

Ispitivanja MOTIVATE su produžena iza 96. tjedna, a uključivala su opservacijsku fazu produženu na 5 godina, kojoj je cilj bio ocijeniti dugoročnu sigurnost maraviroka. Mjere ishoda povezane s dugoročnom sigurnošću/odabrane mjere ishoda (engl. *Long Term Safety/Selected Endpoints*, LTS/SE) uključivale su smrt, događaje koji ukazuju na AIDS, zatajenje jetre, infarkt miokarda/srčanu ishemiju, zloćudne bolesti, rabdomiolizu i druge ozbiljne infekcije koje se javljaju kod liječenja maravirokom. Incidencija tih odabranih ishoda u ispitanika liječenih maravirokom u sklopu spomenute opservacijske faze bila je u skladu s incidencijom primijećenom u ranijim vremenskim točkama tijekom ispitivanja.

U prethodno neličenih bolesnika, incidencija laboratorijskih patoloških odstupanja 3-4 stupnja (prema ACTG kriterijima) bila je slična u skupini liječenoj maravirokom kao i u onoj liječenoj efavirenzom.

Pedijatrijska populacija

Profil nuspojava u pedijatrijskih bolesnika temelji se na 48-tjednim podacima o sigurnosti iz ispitivanja A4001031, u kojem su 103 prethodno liječena bolesnika u dobi od 2 do < 18 godina zaražena virusom HIV-1 primala maravirok dva puta na dan u kombinaciji s optimiziranom osnovnom terapijom. Sveukupno je sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika bio sličan onom opaženom u kliničkim ispitivanjima provedenima u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V***.

4.9. Predoziranje

Simptomi

Najviša primijenjena doza u kliničkim ispitivanjima bila je 1200 mg. Nuspojava koja je ograničavala dozu bila je posturalna hipotenzija.

Kod pasa i majmuna je uočeno produljenje QT intervala kod koncentracija u plazmi koje su 6 odnosno 12 puta više od onih očekivanih kod ljudi pri primjeni maksimalne preporučene doze od 300 mg dvaput dnevno. Međutim, u kliničkim ispitivanjima faze 3, u kojima je primjenjivana preporučena doza maraviroka kao i u specifičnim farmakokinetičkim ispitivanjima u kojima je ispitivan eventualni potencijal maraviroka da uzrokuje produljenje QT intervala, nije uočena klinički značajna razlika u odnosu na bolesnike koji su dobivali placebo + OBT.

Liječenje

Ne postoji specifični antidot u slučaju predoziranja maravirokom. Predoziranje se liječi općim potpornim mjerama, koje uključuju stavljanje bolesnika u ležeći položaj, pažljivo praćenje vitalnih znakova, mjerenje krvnog tlaka i EKG.

Ako je to indicirano, neresorbirani maravirok se može iz tijela ukloniti izazivanjem povraćanja ili ispiranjem želuca. Primjena aktivnog ugljena također može pomoći uklanjanju neresorbirane aktivne tvari. Budući da se maravirok umjereno veže na proteine plazme, dijaliza može biti korisna u njegovom odstranjivanju. Daljnje zbrinjavanje mora biti u skladu s preporukama državnog centra za trovanje, ako postoji.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirolici za sustavnu primjenu, ostali antivirolici; ATK oznaka: J05AX09.

Mehanizam djelovanja

Maravirok pripada terapijskoj skupini antagonista CCR5. Maravirok se selektivno veže na ljudski kemokinski receptor CCR5, sprječavajući pritom ulazak CCR5-trojnog HIV-1 u stanice.

Antivirusna aktivnost *in vitro*

Maravirok ne pokazuje antivirusnu aktivnost *in vitro* protiv virusa koji mogu koristiti CXCR4 kao ko-receptor ulaska (dvostruko-tropni ili CXCR4-tropni virusi, zajedničkim imenom nazvani „virusi koji koriste CXCR4“). Korigirana serumska vrijednost EC₉₀ kod 43 primarna HIV-1 klinička izolata iznosila je 0,57 (0,06 – 10,7) ng/ml, bez značajnih promjena među različitim testiranim podtipovima. Antivirusna aktivnost maraviroka protiv HIV-2 nije ispitivana. Za detalje molimo pogledati farmakološki dio Europskog javnog izvješća o ocjeni dokumentacije (EPAR) za lijek CELSENTRI na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove (EMA) .

Pri primjeni s drugim antiretrovirusnim lijekovima u kulturi stanica, kombinacija maraviroka s rasponom NRTI-a, NNRTI-a, IP-a ili s inhibitorom fuzije HIV-a enfuvirtidom nije pokazivala antagonistička svojstva.

Virusna rezistencija

Rezistencija virusa na maravirok može se razviti na dva načina: porastom broja kopija već postojećeg virusa koji može koristiti CXCR4 kao ko-receptor za ulaz (virus koji koristi CXCR4) ili selekcijom virusa koji i dalje koristi samo CCR5 receptor vezan za lijek (CCR5-tropni virus).

In vitro

In vitro su razvijeni HIV-1 oblici sa smanjenom osjetljivošću na maravirok i to nakon serijske pasaže dva CCR5-tropna virusa (0 laboratorijski sojevi, 2 klinička izolata). Virusi rezistentni na maravirok ostali su CCR5-tropni i nije bilo prijelaza s CCR5-tropnog virusa u virus koji koristi CXCR4.

Fenotipska rezistencija

Krivulje koncentracija/odgovor kod virusa rezistentnih na maravirok fenotipski su određene izostankom 100%-tne inhibicije tijekom analiza serijskih razrjeđenja maraviroka (maksimalna postotna inhibicija [MPI] <100%). Uobičajeni IC_{50}/IC_{90} odnos promjena nije se pokazao kao dobra mjera određivanja fenotipske rezistencije, budući da su te vrijednosti ponekad ostale nepromijenjene usprkos značajno smanjenoj osjetljivosti.

Genotipska rezistencija

Uočeno je da se mutacije nakupljaju u glikoproteinu ovojnice gp120 (virusni protein koji se veže na za CCR5 koreceptor). Mjesto ovih mutacija nije bilo isto kod različitih izolata. Stoga nije poznata važnost ovih mutacija za osjetljivost drugih virusa na maravirok.

Križna rezistencija in vitro

Klinički izolati HIV-1 rezistentni na NRTI, NNRTI, IP i enfuvirtid u kulturi stanica su bili osjetljivi na maravirok. Virusi s *in vitro* uočenom rezistencijom na maravirok ostali su osjetljivi na inhibitor fuzije enfuvirtid i IP sakvinavir.

In vivo

Prethodno liječeni odrasli bolesnici

U pivotalnim ispitivanjima (MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2) kod 7,6 % bolesnika primijećena je promjena tropizma virusa iz CCR5-tropnog u CXCR4-tropni ili dvostruko/miješano-tropni u razdoblju od prvog pregleda do početka ispitivanja (razdoblje od 4-6 tjedana).

Neuspjeh kod virusa koji koriste CXCR4

Virus koji koristi CXCR4 izoliran je kod neuspjeha liječenja kod približno 60% ispitanika kod kojih je liječenje maravirokom bilo neuspješno, u usporedbi sa 6% neuspješnih liječenja kod ispitanika iz skupine liječene kombinacijom placebo + OBT. Da bi se utvrdilo vjerojatno podrijetlo virusa koji koristi CXCR4, provedena je detaljna klonalna analiza virusa od 20 reprezentativnih ispitanika (16 ispitanika iz skupine koji su dobivali maravirok i 4 ispitanika iz skupine koji su dobivali placebo + OBT) kod kojih je virus koji koristi CXCR4 utvrđen kod neuspjeha liječenja. Analiza je pokazala da virusi koji koriste CXCR4 vjerojatnije potječu iz već ranije postojećeg rezervoara virusa koji koriste CXCR4, a koji nije otkriven na početku ispitivanja, nego od mutacija CCR5-tropnih virusa prisutnih na početku ispitivanja. Analiza tropizma nakon neuspjeha terapije maravirokom, s prisutnim virusom koji koristi CXCR4 kod bolesnika s CCR5 virusom na početku liječenja, pokazala je da se populacija virusa vratila ponovno na CCR5-tropizam u 33 od 36 bolesnika tijekom perioda praćenja od 35 dana.

Temeljem raspoloživih podataka, kod neuspjeha u liječenju kod virusa koji koriste CXCR4, uzorak rezistencije na ostale antiretrovirusne lijekove čini se sličnim onom populacije CCR5-tropnih virusa na

početku liječenja. Stoga pri odabiru načina liječenja, treba pretpostaviti da na početku neotkrivena populacija virusa koja koristi CXCR4 (tj. minorna populacija virusa) ima isti način razvoja rezistencije kao CCR5-tropni virusi.

Neuspjeh kod CCR5-trofnog virusa

Fenotipska rezistencija

Kod bolesnika kod kojih je u trenutku izostanka učinka maraviroka izoliran CCR5-tropni virus, njih 22 od 58 imalo je virus slabije osjetljiv na maravirok. Kod preostalih 36 bolesnika, metodama eksperimentalne virologije kod reprezentativne skupine bolesnika, nije ustanovljena prisutnost virusa smanjene osjetljivosti. Ova skupina bolesnika imala je markere koji ukazuju na lošu suradljivost (niske i varijabilne razine lijeka te često izračunati visoki rezultat rezidualne osjetljivosti OBT). U bolesnika sa samo CCR5-trofnim virusom u kojih je zabilježen terapijski neuspjeh, maravirok se može smatrati i dalje aktivnim ako je MPI $\geq 95\%$ (PhenoSense Entry test). Rezidualna aktivnost *in vivo* za viruse s MPI vrijednostima $<95\%$ još nije utvrđena.

Genotipska rezistencija

Relativno malen broj osoba liječenih terapijom koja je sadržavala maravirok doživjelo je terapijski neuspjeh zbog fenotipske rezistencije (tj. sposobnosti virusa da koristi CCR5 receptor vezan za lijek uz MPI $<95\%$). Zasad nisu pronađene karakteristične mutacije. Dosad utvrđene aminokiselinske supstitucije gp120 ovise o kontekstu te je njihova povezanost s osjetljivošću na maravirok inherentno nepredvidljiva.

Prethodno liječeni pedijatrijski bolesnici

U analizi provedenoj u 48. tjednu (N=103) virus koji nije CCR5-trofn izoliran je kod virološkog neuspjeha u 5/23 (22%) ispitanika. Jedan dodatni ispitanik imao je CCR5-tropni virus smanjene osjetljivosti na maravirok kod virološkog neuspjeha, ali se to nije zadržalo do kraja liječenja. Čini se da su se ispitanici s virološkim neuspjehom općenito slabo pridržavali i liječenja maravirokom i primjene osnovnih antiretrovirusnih lijekova u svom režimu. Sveukupno je mehanizam rezistencije na maravirok opažen u toj prethodno liječenoj pedijatrijskoj populaciji bio sličan onome primijećenom u odraslim populacijama.

Rezultati kliničkih ispitivanja

Ispitivanja u prethodno liječenih odraslih bolesnika zaraženih CCR5-trofnim virusom

Klinička djelotvornost maraviroka (u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima) na razinu HIV RNA u plazmi i broj CD4⁺ stanica ispitivani su u dva pivotalna randomizirana, dvostruko slijepa, multicentrična ispitivanja (MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2, n=1076), koja su se provodila kod bolesnika zaraženih CCR5-trofnim HIV-1 utvrđenim Monogram Trofile testom.

Da bi zadovoljili kriterije za uključivanje u ove studije bolesnici su trebali biti prethodno liječeni lijekovima iz najmanje tri skupine antiretrovirusnih lijekova [≥ 1 NRTI, ≥ 1 NNRTI, ≥ 2 IP-a i/ili enfurvirtid] ili su imali dokazanu rezistenciju na najmanje jedan lijek iz svake skupine. Bolesnici su randomizirani u omjeru 2:2:1 na maravirok 300 mg (ekvivalentna doza) jednom dnevno, dvaput dnevno ili placebo u kombinaciji s optimiziranom popratnom terapijom (OBT) koja je uključivala 3-6 antiretrovirusnih lijekova (ne uključujući ritonavir u niskim dozama). OBT je određen temeljem iskustava iz ranijeg liječenja bolesnika kao i određivanjem početne genotipske i fenotipske rezistencije virusa.

Tablica 5: Demografske značajke bolesnika i nalazi s početka ispitivanja (objedinjena ispitivanja MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2)

Demografske značajke i početna obilježja	Maravirok 300 mg 2x dnevno +OBT N = 426	Placebo + OBT N = 209
Dob (godine) (raspon, godine)	46,3 21-73	45,7 29-72
Muški spol	89,7%	88,5%
Rasa (bijela/crna/ostale)	85,2% / 12% / 2,8%	85,2% / 12,4% / 2,4%
Srednja početna vrijednost HIV-1 RNA (log ₁₀ kopija/ml)	4,85	4,86
Medijan početnog broja CD4+ stanica (stanice/mm ³) (raspon, stanice/mm ³)	166,8 (2,0-820,0)	171,3 (1,0-675,0)
Količina virusa kod prvog pregleda ≥ 100 000 kopija/ml	179 (42,0%)	84 (40,2%)
Početni broj CD4+ stanica ≤200 stanica/mm ³	250 (58,7%)	118 (56,5%)
Broj (postotak) bolesnika s GSS skorom ¹ :		
0	102 (23,9%)	51 (24,4%)
1	138 (32,4%)	53 (25,4%)
2	80 (18,8%)	41 (19,6%)
≥3	104 (24,4%)	59 (28,2%)

¹ Na temelju testa za određivanje rezistencije GeneSeq

Budući da je u ove pivotalne studije uključen mali broj pripadnika ostalih rasa izuzev bijelaca, podaci za ostale populacije bolesnika vrlo su ograničeni.

U bolesnika u kojih liječenje nije bilo uspješno, i u kojih je utvrđena promjena tropizma virusa u dvostruko/miješani tropni ili CXCR4, a koji su dobivali maravirok 300 mg dva puta dnevno + OBT (+56 stanica/mm³), srednja vrijednost porasta broja CD4+ stanica u odnosu na početni bila je viša nego u skupini bolesnika neuspješno liječenih kombinacijom placebo + OBT (+13,8 st/mm³), bez obzira na tropizam virusa.

Tablica 6: Ishodi djelotvornosti liječenja u 48. tjednu (zajednički podaci iz ispitivanja MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2)

Ishodi	Maravirok 300 mg 2x dnevno + OBT N=426	Placebo + OBT N=209	Razlika¹ (Interval pouzdanosti²)
HIV-1 RNA srednja promjena u odnosu na početne vrijednosti (log kopija/ml)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327; -0,783)
Postotak bolesnika s HIV-1 RNA < 400 kopija/ml	56,1%	22,5%	Omjer izgleda: 4,76 (3,24; 7,00)
Postotak bolesnika s HIV-1 RNA < 50 kopija/ml	45,5%	16,7%	Omjer izgleda: 4,49 (2,96; 6,83)
Broj CD4+ stanica srednja promjena u odnosu na početne vrijednosti (stanica/ μ l)	122,78	59,17	63,13 (44,28; 81,99) ²

¹p-vrijednosti < 0,0001

²Za sve mjere ishoda djelotvornosti, intervali pouzdanosti bili su 95% osim za promjenu HIV-1 RNA u odnosu na početnu vrijednost, gdje je iznosila 97,5%.

U retrospektivnoj analizi ispitivanja MOTIVATE, u kojoj se koristio osjetljiviji test za probir na tropizam (Trofile ES), stopa odgovora (< 50 kopija/ml u 48. tjednu) bolesnika u kojih je na početku ispitivanja otkriven samo CCR5-tropni virus iznosila je 48,2% u bolesnika liječenih maravirokom i OBT-om (n=328) te 16,3% u onih liječenih kombinacijom placebo + OBT (n=178).

U svim analiziranim podskupinama bolesnika maravirok 300 mg dva puta na dan + OBT su pokazali bolje rezultate u odnosu na primjenu kombinacije placebo + OBT (vidjeti Tablicu 7). Ishod liječenja bolesnika s vrlo niskim brojem CD4+ na početku ispitivanja (tj. <50 stanica/ μ l) bio je lošiji. Ova podskupina bolesnika imala je više prognostički negativnih pokazatelja tj. jako izraženu rezistenciju i veliki početni rezervoar virusa. Usprkos tome, prikazana je značajna korist od liječenja maravirokom u odnosu na liječenje kombinacijom placebo + OBT (vidjeti Tablicu 7.).

Tablica 7: Udio bolesnika u pojedinim podskupinama u kojih je u 48. tjednu postignuto <50 kopija/ml (zajednički podaci ispitivanja MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2)

Podskupine	HIV-1 RNA <50 kopija/ml	
	Maravirok 300 mg 2 x dnevno + OBT N=426	Placebo + OBT N=209
HIV-1 RNA na probiru (kopija/ml):		
<100 000	58,4%	26,0%
≥100 000	34,7%	9,5%
Početni broj CD4+ (stanice/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%
Broj aktivnih ARV (antiretro- virusnih lijekova) u OBT ¹ :		
0	32,7%	2,0%
1	44,5%	7,4%
2	58,2%	31,7%
≥3	62%	38,6%

¹Temeljem GSS.

Ispitivanja u prethodno liječenih odraslih bolesnika zaraženih virusima koji nisu CCR5-tropni

Ispitivanje A4001029 bilo je eksploratorno ispitivanje u bolesnika zaraženih dvostruko/miješanim ili CXCR4 tropnim HIV-1, dizajna sličnog ispitivanjima MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2. U tih ispitanika primjena maraviroka nije bila povezana sa značajnim smanjenjem vrijednosti HIV-1 RNK u odnosu na placebo i nije primijećen negativan učinak na broj CD4+ stanica.

Ispitivanja u odraslih bolesnika zaraženih CCR5-tropnim virusom koji nisu bili prethodno liječeni

Randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje (MERIT) ocjenjivalo je maravirok u usporedbi s efavirenzom, oboje u kombinaciji sa zidovudinom/lamivudinom (n=721, 1:1). Nakon 48 tjedana liječenja, maravirok nije postigao ne-inferiornost u odnosu na efavirenz za mjeru ishoda HIV-1 RNA <50 kopija/ml (65,3 prema 69,3%, donja granica pouzdanosti -11,9%). Više bolesnika koji su dobivali maravirok prekinulo je liječenje zbog izostanka djelotvornosti (43 prema 15), a među bolesnicima kod kojih nije bilo djelotvornosti više je onih koji su stekli otpornost prema NRTI (uglavnom lamivudin) iz skupine koja je dobivala maravirok. Manje je bolesnika koji su prekinuli uzimati maravirok zbog nuspojava (15 prema 49).

Ispitivanja u odraslih bolesnika koji su istodobno zaraženi virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C

U multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju, ispitivana je sigurnost za jetru kod primjene maraviroka u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima u ispitanika zaraženih CCR5-tropnim virusom HIV-1 kod kojih je HIV RNK <50 kopija/ml, a koji su istodobno zaraženi virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C. Sedamdeset ispitanika (Child-Pugh stadij A, n=64; Child-Pugh stadij B, n=6) bilo je randomizirano u skupinu koja je primala maravirok i 67 ispitanika (Child-Pugh stadij A, n=59; Child-Pugh stadij B, n=8) u skupinu koja je primala placebo.

Primarni cilj bio je procjena incidencije odstupanja ALT-a stupnja 3 i 4 (>5x od gornje granice normale (GGN) ako je početni ALT ≤ GGN; ili >3,5x početna vrijednost ako je početni ALT > GGN)

u 48. tjednu. Po jedan ispitanik u svakoj liječenoj skupini postigao je primarni cilj do 48. tjedna (u 8. tjednu u placebo skupini i u 36. tjednu u maravirok skupini).

Ispitivanja u prethodno liječenih pedijatrijskih bolesnika zaraženih CCR5-tropnim virusom

Ispitivanje A4001031 bilo je otvoreno, multicentrično ispitivanje provedeno u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 2 do manje od 18 godina) zaraženih CCR5-tropnim virusom HIV-1, što je utvrđeno testom Trofile pojačane osjetljivosti. Ispitanicima je HIV-1 RNK pri probiru morao biti iznad 1000 kopija/ml.

Svi ispitanici (n = 103) primali su maravirok dva puta na dan i OBT. Doza maraviroka temeljila se na tjelesnoj površini, a prilagođavala se ovisno o tome je li ispitanik primao snažne inhibitore i/ili induktore CYP3A.

Među pedijatrijskim bolesnicima kod kojih je uspješno utvrđen tropizam, dvostruko miješani/CXCR4-tropni virus pronađen je u približno 40% uzoraka prikupljenih pri probiru (8/27 [30%] bolesnika u dobi od 2 do 6 godina, 31/81 [38%] bolesnika u dobi od 6 do 12 godina te 41/90 [46%] bolesnika u dobi od 12 do 18 godina), što naglašava važnost određivanja tropizma i u pedijatrijskoj populaciji.

U populaciji je 52% ispitanika bilo ženskog spola, a 69% crne rase, dok je srednja vrijednost dobi iznosila 10 godina (raspon: 2 – 17 godina). Srednja plazmatska vrijednost HIV-1 RNK na početku ispitivanja iznosila je 4,3 log₁₀ kopija/ml (raspon: 2,4 – 6,2 log₁₀ kopija/ml), srednja vrijednost broja CD4+ stanica iznosila je 551 stanicu/mm³ (raspon: 1 – 1654 stanica/mm³), dok je srednji postotak CD4+ stanica iznosio 21% (raspon: 0 – 42%).

Prema analizi u kojoj su se bolesnici za koje su nedostajali podaci, oni koji su prešli na drugo liječenje i oni koji su prekinuli liječenje uvrštavali u kategoriju neuspješnog liječenja, u 48. tjednu je plazmatsku razinu HIV-1 RNK manju od 48 kopija/ml ostvarilo 48% ispitanika liječenih maravirokom i OBT-om, dok je 65% ispitanika postiglo razinu HIV-1 RNK manju od 400 kopija/ml. Srednja vrijednost porasta broja (postotka) CD4+ stanica od početka ispitivanja do 48. tjedna iznosila je 247 stanica/mm³ (5%).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsorpcija maraviroka je varijabilna s nekoliko vršnih vrijednosti. Medijan vršne koncentracije maraviroka u plazmi postiže se za dva sata (raspon 0,5–4 sata) nakon jednokratne primjene komercijalne tablete od 300 mg zdravim dobrovoljcima. Farmakokinetika peroralno primijenjenog maraviroka nije proporcionalna primijenjenim dozama unutar raspona doziranja. Apsolutna bioraspoloživost doze od 100 mg iznosi 23%, a pretpostavlja se da iznosi 33% za dozu od 300 mg. Maravirok je supstrat P-glikoproteina, transportera pri izbacivanju tvari iz stanice.

Kod odraslih zdravih ispitanika uzimanje tablete od 300 mg istodobno s doručkom s visokim sadržajem masnoća dovodi do smanjenja C_{max} i AUC za 33%, dok primjena 75 mg oralne otopine istodobno s doručkom s visokim sadržajem masnoća smanjuje AUC maraviroka za 73%. Ispitivanja s tabletama pokazala su smanjen utjecaj hrane pri većim dozama.

Nije bilo nikakvih ograničenja u prehrani tijekom ispitivanja u odraslih (u kojima su se primjenjivale tablete) ni tijekom ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika (u kojima su se primjenjivale i tablete i oralna otopina). Rezultati nisu ukazali ni na kakav važan problem s djelotvornošću ili sigurnošću povezan s primjenom nakon obroka ili natašte. Zbog toga se u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 2 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 10 kg preporučene doze maravirok tableta i oralne otopine mogu uzimati bez jela ili uz jelo (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Maravirok je vezan (približno 76%) na humane proteine plazme i pritom pokazuje umjereni afinitet za albumine i kiseli alfa-1 glikoprotein. Volumen distribucije maraviroka je približno 194 L.

Biotransformacija

Ispitivanja u ljudi kao i *in vitro* ispitivanja na humanim mikrosomima jetre i pojedinim enzimskim sustavima pokazala su da se maravirok pretežno metabolizira putem sustava citokroma P450 u metabolite koji su u osnovi inaktivni prema HIV-1. *In vitro* ispitivanja su pokazala da je CYP3A4 ključni enzim u metaboliziranju maraviroka. *In vitro* studije su također pokazale da polimorfni enzimi CYP2C9, CYP2D6 i CYP2C19 nemaju značajniji doprinos u metaboliziranju maraviroka.

Maravirok predstavlja najveću komponentu lijeka u cirkulaciji (približno 42% radioaktivnosti) nakon primjene jednokratne oralne doze od 300 mg. Najznačajniji metabolit u cirkulaciji čovjeka je sekundarni amin (približno 22% radioaktivnosti) koji nastaje N-dealkilacijom. Ovaj polarni metabolit nema značajniju farmakološku aktivnost. Ostali metaboliti nastaju monooksidacijom i predstavljaju samo mali dio radioaktivnosti plazme.

Eliminacija

Ispitivanje masene bilance/eliminacije provedeno je primjenom jednokratne doze od 300 mg maraviroka obilježenog ^{14}C -radioaktivnim izotopom. Približno 20% radioaktivnosti izmjereno je u urinu, a 76% u fecesu tijekom 168 sati. Nepromijenjen lijek činio je najveći udio kako u urinu (srednja vrijednost 8% doze) tako i u fecesu (srednja vrijednost 25% doze). Ostatak je izlučen u obliku metabolita. Nakon intravenske primjene (30 mg) vrijeme poluživota maraviroka iznosilo je 13,2 h, 22% doze izlučeno je u obliku nepromijenjenog lijeka u urinu, a vrijednosti ukupnog klirensa i bubrežnog klirensa iznosile su 44,0 l/h, odnosno 10,17 l/h.

Posebne populacije bolesnika

Pedijatrijska populacija

Intenzivno ocjenjivanje farmakokinetike maraviroka provodilo se u 50 prethodno liječenih pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do 18 godina (tjelesne težine od 10,0 do 57,6 kg) zaraženih CCR5-tropnim virusom HIV-1 u razdoblju kliničkog ispitivanja A4001031 u kojem se utvrđivala doza. Onih dana kada se provodilo intenzivno ocjenjivanje farmakokinetike, doze su se primjenjivale s hranom te su se optimizirale radi postizanja prosječne koncentracije tijekom intervala doziranja (C_{avg}) veće od 100 ng/ml; inače se maravirok primjenjivao s hranom ili bez nje. Početna doza maraviroka određivala se umanjivanjem doze za odrasle, utvrđene na temelju tjelesne površine od 1,73 m², prema odgovarajućim kategorijama tjelesne površine za djecu i adolescente (m²). Osim toga, doziranje se temeljilo i na tome jesu li ispitanici u sklopu OBT-a primali snažne inhibitore CYP3A (38/50), snažne induktore CYP3A (2/50) ili druge istodobno primijenjene lijekove koji nisu snažni inhibitori CYP3A ni snažni induktori CYP3A (10/50). Povremeno ocjenjivanje farmakokinetike provodilo se u svih ispitanika, uključujući dodatnih 47 ispitanika koji su primali snažne inhibitore CYP3A, a nisu sudjelovali u dijelu ispitivanja u kojem se utvrđivala doza. Utjecaj snažnih inhibitora i/ili induktora CYP3A na farmakokinetičke parametre maraviroka u pedijatrijskih bolesnika bio je sličan onome opaženom u odraslih.

Kategorije utemeljene na tjelesnoj površini (m²) pretvorene su u kategorije prema tjelesnoj težini (kg) kako bi se olakšalo doziranje i smanjile pogreške pri doziranju (vidjeti dio 4.2). Primjena doza određenih na temelju tjelesne težine (kg) u prethodno liječenih pedijatrijskih bolesnika zaraženih virusom HIV-1 dovodi do razina izloženosti maraviroku sličnih onima opaženima u prethodno liječenih odraslih bolesnika koji su primali preporučene doze uz druge istodobno primijenjene lijekove. Nije utvrđena farmakokinetika maraviroka kod pedijatrijskih bolesnika mlađih od 2 godine (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe

Populacijska analiza provedena u studijama faze 1/2a i faze 3 (16-65 godina starosti) nije pokazala postojanje utjecaja dobi (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje bubrega

Provedeno je ispitivanje kojim se uspoređivala farmakokinetika jednokratne doze od 300 mg maraviroka u ispitanika s teškim bubrežnim oštećenjem ($CL_{Cr} < 30$ ml/min, $n=6$) i terminalnim stadijem bubrežne bolesti prema zdravim dobrovoljcima ($n=6$). Geometrijska srednja vrijednost AUC_{inf} (CV%) za maravirok bila je kako slijedi: zdravi dobrovoljci (normalna bubrežna funkcija) 1348,4 ng·h/ml (61%); teško oštećenje bubrežne funkcije 4367,7 ng·h/ml (52%); ESRD (doziranje nakon dijalize) 2677,4 ng·h/ml (40%); te ESRD (doziranje prije dijalize) 2805,5 ng·h/ml (45%). C_{max} (CV%) bila je 335,6 ng/ml (87%) u zdravih dobrovoljaca (normalna bubrežna funkcija); 801,2 ng/ml (56%) za teško oštećenje bubrežne funkcije; 576,7 ng/ml (51%) za ESRD (doziranje nakon dijalize) te 478,5 ng/ml (38%) za ESRD (doziranje prije dijalize). Dijaliza je imala minimalni učinak na ekspoziciju u ispitanika s ESRD. Ekspozicije zabilježene u ispitanika s teškim bubrežnim oštećenjem i ESRD kretale su se unutar raspona zabilježenog u ispitivanjima pri primjeni jednokratne doze maraviroka od 300 mg u zdravih dobrovoljaca s normalnom bubrežnom funkcijom. Stoga u bolesnika s oštećenjem bubrega koji dobivaju maravirok bez prisustva snažnog inhibitora CYP3A4 prilagodba doze nije potrebna (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5).

Pored toga, ispitivanjem se uspoređivala farmakokinetika višekratnih doza maraviroka u kombinaciji sa sakvinavirom/ritonavinom (snažni inhibitori CYP3A4) 1000/100 mg dva puta na dan tijekom 7 dana u ispitanika s blagim bubrežnim oštećenjem ($CL_{Cr} > 50$ i ≤ 80 ml/min, $n=6$) i ispitanika s umjerenim bubrežnim oštećenjem ($CL_{Cr} \geq 30$ i ≤ 50 ml/min, $n=6$) prema zdravim dobrovoljcima ($n=6$). Ispitanici su dobivali 150 mg maraviroka različitom učestalošću doziranja (zdravi dobrovoljci – svakih 12 sati; ispitanici s blagim bubrežnim oštećenjem – svaka 24 sata; ispitanici s umjerenim bubrežnim oštećenjem – svakih 48 sati). Prosječna koncentracija (C_{avg}) maraviroka tijekom 24 sata iznosila je 445,1 ng/ml (kod ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom), 338,3 ng/ml (kod blage bubrežne insuficijencije) te 223,7 ng/ml (kod umjerene bubrežne insuficijencije). C_{avg} maraviroka od 24 do 48 sati u bolesnika s umjerenim bubrežnim oštećenjem bila je niska (C_{avg} : 32,8 ng/ml). Stoga učestalost doziranja duža od 24 sata u ispitanika s oštećenjem bubrežne funkcije može rezultirati neadekvatnim ekspozicijama u razdoblju između 24-48 sati.

Potrebna je prilagodba doze kod bolesnika s oštećenjem bubrega koji dobivaju maravirok zajedno sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5).

Oštećenje jetre

Maravirok se pretežno metabolizira i eliminira putem jetre. U jednom ispitivanju uspoređivana je farmakokinetika jednokratne doze maraviroka od 300 mg u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadija A, $n=8$), umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadija B, $n=8$) i zdravih ispitanika ($n=8$). Geometrijske srednje vrijednosti C_{max} i AUC_{last} bile su 11%, odnosno 25% više kod ispitanika s blagim oštećenjem jetre te 32%, odnosno 46% više kod bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre u usporedbi s ispitanicima koji su imali normalnu funkciju jetre. Učinci umjerenog oštećenja jetre moguće su podcijenjeni zbog nedostatnih podataka u bolesnika sa smanjenim metaboličkim kapacitetom i povećanim bubrežnim klirensom kod tih bolesnika. Rezultate je stoga potrebno oprezno tumačiti. Farmakokinetika maraviroka nije ispitivana kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Rasa

Nisu primijećene značajne razlike među ispitanicima bijelcima, Azijcima i crncima. Kod pripadnika ostalih rasa farmakokinetika nije ispitivana.

Spol

Nisu primijećene značajnije razlike u farmakokinetici.

Farmakogenomika

Farmakokinetika maraviroka ovisi o aktivnosti i razini ekspresije CYP3A5, na koje mogu utjecati genske varijacije. Pokazalo se da je izloženost maraviroku u ispitanika s funkcionalnim enzimom CYP3A5 (alel CYP3A5*1) manja nego u ispitanika sa smanjenom aktivnošću CYP3A5 (npr. CYP3A5*3, CYP3A5*6 i CYP3A5*7). Učestalost alela CYP3A5 ovisi o etničkom podrijetlu: većina bijelaca (~90%) slabi su metabolizatori supstrata CYP3A5 (ispitanici bez kopija funkcionalnih alela CYP3A5), dok približno 40% Afroamerikanaca i 70% ispitanika podrijetlom iz supsaharske Afrike (ispitanici s dvije kopije funkcionalnih alela CYP3A5) opsežno metabolizira te supstrate.

U ispitivanju faze 1 provedenom u zdravih ispitanika, crnci s genotipom CYP3A5 koji dovodi do opsežnog metabolizma maraviroka (2 alela CYP3A5*1; n=12) imali su 37% odnosno 26% niži AUC kod primjene maraviroka u dozi od 300 mg dvaput na dan nego crnci (n=11) i bijelci (n=12) s genotipom CYP3A5 koji dovodi do slabog metabolizma maraviroka (ispitanici bez alela CYP3A5*1). Razlika u izloženosti maraviroku između opsežnih i slabih metabolizatora CYP3A5 bila je manja kada se maravirok primjenjivao zajedno sa snažnim inhibitorom CYP3A: opsežni metabolizatori CYP3A5 (n=12) imali su 17% niži AUC maraviroka nego slabi metabolizatori CYP3A5 (n=11) kod primjene maraviroka u dozi od 150 mg jedanput na dan u prisutnosti darunavira/kobicistata (800/150 mg).

Svi ispitanici u ispitivanju faze 1 postigli su koncentracije C_{avg} koje su bile povezane s gotovo maksimalnom virološkom djelotvornošću kod primjene maraviroka (75 ng/ml) u ispitivanju faze 3 provedenom u prethodno neliječenih odraslih bolesnika (MERIT). Dakle, unatoč razlikama u prevalenciji genotipa CYP3A5 u pojedinima rasama, učinak genotipa CYP3A5 na izloženost maraviroku ne smatra se klinički značajnim, pa nije potrebno prilagođavati dozu maraviroka na temelju genotipa CYP3A5, rase ni etničkog podrijetla.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Osnovna farmakološka aktivnost (afinitet za CCR5 receptore) bila je prisutna u majmuna (100%-tna zauzetost receptora), a ograničeno prisutna u miševa, štakora, kunića i pasa. U miševa i ljudi, koji nemaju CCR5 receptore zbog genskog nedostatka, nisu primijećene značajnije neželjene posljedice.

In vitro i *in vivo* ispitivanja pokazala su da maravirok ima sposobnost produženja QTc intervala u dozama višim od terapijskih, bez podataka o nastanku aritmije.

Ispitivanja toksičnosti opetovanih doza kod štakora pokazale su da je jetra organ izložen najvećem riziku (povišenje transaminaza, hiperplazija žučnih vodova i nekroza).

Karcinogenost maraviroka ispitivana je na transgeničnim miševima tijekom 6 mjeseci i na štakorima kroz 24 mjeseca. Kod miševa nije primijećen statistički značajan porast incidencije pojavljivanja tumora tijekom sistemske ekspozicije 7 do 39 puta veće od ekspozicije kod ljudi (mjerjenje AUC 0-24 sata slobodne frakcije) uz dozu od 300 mg dva puta dnevno. Kod štakora je sistemska ekspozicija dozi 21 puta većoj od ekspozicije očekivane kod ljudi dovela do nastanka adenoma štitnjače povezanih s adaptivnim promjenama u jetri. Smatra se da ovi nalazi imaju nizak značaj za primjenu kod ljudi. Dodatno je uočena pojava kolangiokarcinoma (2/60 mužjaka pri dozi od 900 mg/kg) i kolangioma (1/60 ženki pri dozi od 500 mg/kg) u ispitivanju na štakorima kod kojih je sistemska ekspozicija bila najmanje 15 puta viša od očekivane ekspozicije slobodnom lijeku kod ljudi.

Brojni *in vitro* i *in vivo* testovi (uključujući reverznu mutaciju bakterija, kromosomske aberacije u limfocitima čovjeka i mikronukleus koštane srži miša) nisu pokazali postojanje mutagenosti kao niti genotoksičnosti maraviroka.

Maravirok nije utjecao na sposobnost parenja, plodnost mužjaka i ženki štakora niti je imao učinka na spermu mužjaka tretiranih dozama do 1000 mg/kg. Ekspozicija ovim razinama doze odgovarala je 39 puta procijenjenoj AUC slobodne frakcije nakon kliničke primjene doze od 300 mg dva puta na dan.

Ispitivanja embriofetalnog razvoja provedena su u štakora i kunića primjenom doza koje su bile do 39, odnosno 34 puta više od procijenjenog AUC slobodne frakcije nakon kliničke primjene doze od 300 mg dva puta na dan. Kod kunića je 7 fetusa imalo vanjske anomalije pri dozama toksičnim za majku, a kod jednog fetusa i pri primjeni srednje doze od 75 mg/kg.

Pre- i postnatalne studije razvoja provedene su na štakorima s dozama do 27 puta većim od predviđenih za AUC slobodne frakcije kod ljudi za kliničku dozu od 300 mg dva puta na dan. Lagani porast motoričke aktivnosti je uočen u mladim i u odraslim štakorima muškog spola, dok kod ženki ovaj učinak nije primijećen. Maternalna primjena maraviroka nije utjecala na druge razvojne parametre kod potomstva, uključujući plodnost i reproduktivnu sposobnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

citratna kiselina (bezvodna)
natrijev citrat dihidrat
sukraloza
natrijev benzoat (E211)
aroma jagode
pročišćena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

Nakon prvog otvaranja: 60 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C. Baciti 60 dana nakon prvog otvaranja. Datum kada treba baciti oralnu otopinu treba upisati na za to predviđeno mjesto na kutiji. Datum treba upisati čim se boca otvori za prvu uporabu.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa sigurnosnim zatvaračem za djecu, koja sadrži 230 ml otopine maraviroka od 20 mg/ml. Pakiranje uključuje i termoplastičan elastomerni nastavak koji se utisne u grlo boce te aplikator za usta volumena 10 ml, koji se sastoji od polipropilenskog tijela (s oznakama za ml) i polietilenskog klipa.

Aplikator za usta služi za točno odmjeravanje propisane doze oralne otopine.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/418/013

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. rujna 2007.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. srpnja 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Tablete

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Njemačka

Oralna otopina

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B 1930 Zaventem
Belgija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija za bocu koja sadrži maravirok 25 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

CElSENTRI 25 mg filmom obložene tablete
maravirok

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg maraviroka.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sojin lecitin: vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

120 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP {MM-GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/418/011

13. BROJ SERIJE

Lot {broj}

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

celsentri 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

Naljepnica na boci - 25 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

CELSENTRI 25 mg filmom obložene tablete
maravirok

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg maraviroka.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sojin lecitin: vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

120 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP {MM-GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/07/418/011

13. BROJ SERIJE

Lot {broj}

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija za bocu koja sadrži maravirok 75 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

CElSENTRI 75 mg filmom obložene tablete
maravirok

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg maraviroka.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sojin lecitin: vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

120 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP {MM-GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/418/012

13. BROJ SERIJE

Lot {broj}

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

celsentri 75 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

Naljepnica na boci - 75 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

CELSENTRI 75 mg filmom obložene tablete
maravirok

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg maraviroka.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sojin lecitin: vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

120 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP {MM-GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/07/418/012

13. BROJ SERIJE

Lot {broj}

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija za bocu koja sadrži maravirok 150 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

CElSENTRI 150 mg filmom obložene tablete
maravirok

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg maraviroka.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sojin lecitin: vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP {MM-GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/418/001

13. BROJ SERIJE

Lot {broj}

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

celsentri 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

Naljepnica na boci - 150 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

CELSENTRI 150 mg filmom obložene tablete
maravirok

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg maraviroka.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sojin lecitin: vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP {MM-GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/418/001

13. BROJ SERIJE

Lot {broj}

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

celsentri 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija za bocu koja sadrži maravirok 300 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

CELSENTRI 300 mg filmom obložene tablete
maravirok

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg maraviroka.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sojin lecitin: vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP {MM-GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/418/006

13. BROJ SERIJE

Lot {broj}

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

celsentri 300 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

Naljepnica na boci - 300 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

CELSENTRI 300 mg filmom obložene tablete
maravirok

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg maraviroka.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sojin lecitin: vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP {MM-GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/418/006

13. BROJ SERIJE

Lot {broj}

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

celsentri 300 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija za blister pakiranja koja sadrži filmom obložene tablete od 150 mg maraviroka

1. NAZIV LIJEKA

CESENTRI 150 mg filmom obložene tablete
maravirok

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg maraviroka.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sojin lecitin: vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP {MM-GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot {broj}

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

celsentri 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija za blister pakiranja koja sadrži filmom obložene tablete od 300 mg maraviroka

1. NAZIV LIJEKA

CELSENTRI 300 mg filmom obložene tablete
maravirok

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg maraviroka.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sojin lecitin: vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP {MM-GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot {broj}

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

celsentri 300 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Naljepnica na vanjskom omotu višestrukog pakiranja od 180 (2 pakiranja od 90 filmom obloženih tableta) omotanih u prozirnu foliju - uključujući plavi okvir – 150 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

Celsentri 150 mg filmom obložene tablete
maravirok

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg maraviroka.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sojin lecitin: vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 180 (2 pakiranja od 90) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP {MM-GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/418/005

13. BROJ SERIJE

Lot {broj}

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

celsentri 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Naljepnica na vanjskom omotu višestrukog pakiranja od 180 (2 pakiranja od 90 filmom obloženih tableta) omotanih u prozirnu foliju - uključujući plavi okvir – 300 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

Celsentri 300 mg filmom obložene tablete
maravirok

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg maraviroka.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sojin lecitin: vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 180 (2 pakiranja od 90) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP {MM-GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/418/010

13. BROJ SERIJE

Lot {broj}

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

celsentri 300 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

2x kutija za blister pakiranja koja sadrži filmom obložene tablete od 150 mg maraviroka – bez plavog okvira

1. NAZIV LIJEKA

Celsentri 150 mg filmom obložene tablete
maravirok

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg maraviroka.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sojin lecitin: vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

90 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP {MM-GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/418/005

13. BROJ SERIJE

Lot {broj}

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

celsentri 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

2x kutija za blister pakiranja koja sadrži filmom obložene tablete od 300 mg maraviroka – bez plavog okvira

1. NAZIV LIJEKA

Celsentri 300 mg filmom obložene tablete
maravirok

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg maraviroka.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sojin lecitin: vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

90 filmom obloženih
tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP {MM-GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/418/010

13. BROJ SERIJE

Lot {broj}

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

celsentri 300 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister strip od 10 tableta koji sadrži filmom obložene tablete od 150 mg maraviroka

1. NAZIV LIJEKA

CESENTRI 150 mg filmom obložene tablete
maravirok

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ViiV Healthcare (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP {MM-GGGG}

4. BROJ SERIJE

Lot {broj}

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister strip od 10 tableta koji sadrži filmom obložene tablete od 300 mg maraviroka

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

CELSENTRI 300 mg filmom obložene tablete
maravirok

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ViiV Healthcare (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP {MM-GGGG}

4. BROJ SERIJE

Lot{broj}

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija za bocu koja sadrži maravirok 20 mg/ml oralnu otopinu

1. NAZIV LIJEKA

CELSENTRI 20 mg/ml oralna otopina
maravirok

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml oralne otopine sadrži 20 mg maraviroka.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrijev benzoat (E211) : vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Sadržaj boce:
230 ml oralne otopine
Pakiranje sadrži aplikator za usta i nastavak za bocu.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP {MM-GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.
Baciti 60 dana nakon prvog otvaranja.
Baciti do:

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/418/013

13. BROJ SERIJE

Lot {broj}

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

celsentri 20 mg/ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

Naljepnica na boci - marvirok 20 mg/ml oralna otopina

1. NAZIV LIJEKA

CELSENTRI 20 mg/ml oralna otopina
maravirok

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml oralne otopine sadrži 20 mg maraviroka.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrijev benzoat (E211) : vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Sadržaj boce:
230 ml oralne otopine

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP {MM-GGGG}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.
Baciti 60 dana nakon prvog otvaranja.
Baciti do:

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/418/013

13. BROJ SERIJE

Lot {broj}

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

CESENTRI 25 mg filmom obložene tablete
CESENTRI 75 mg filmom obložene tablete
CESENTRI 150 mg filmom obložene tablete
CESENTRI 300 mg filmom obložene tablete
maravirok

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je CESENTRI i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati CESENTRI
3. Kako uzimati CESENTRI
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati CESENTRI
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je CESENTRI i za što se koristi

CESENTRI sadrži lijek koji se zove maravirok. Maravirok pripada skupini lijekova koji se nazivaju *antagonistima CCR5*. CESENTRI djeluje tako da blokira receptor CCR5, koji HIV koristi kako bi ušao u krvne stanice i zarazio ih.

CESENTRI se koristi za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1) u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 2 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 10 kg.

CESENTRI se mora primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima koji se također koriste za liječenje HIV infekcije. Ti se lijekovi nazivaju *lijekovima protiv HIV-a* ili *antiretroviroticima*.

CESENTRI, kao dio kombinirane terapije, smanjuje količinu virusa u tijelu i održava razinu virusa niskom. Na taj način pomaže tijelu da poveća broj CD4 stanica u krvi. CD4 stanice su jedna vrsta bijelih krvnih stanica koje su važne jer pomažu tijelu u borbi protiv infekcije.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati CESENTRI

Nemojte uzimati CESENTRI:

- ako ste Vi (ili Vaše dijete, ako je ono bolesno) **alergični** na maravirok, kikiriki, soju ili neki drugi sastojak lijeka CESENTRI (*naveden u dijelu 6.*).

➔ **Provjerite sa svojim liječnikom** ako mislite da se to odnosi na Vas ili Vaše dijete.

Upozorenja i mjere opreza

Razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije uzimanja ili davanja lijeka CELSENTRI.

Da bi procijenio je li CELSENTRI primjeren lijek za Vas (ili Vaše dijete, ako je ono bolesno), liječnik će Vam morati uzeti uzorak krvi.

U nekih ljudi koji su uzimali CELSENTRI javile su se ozbiljne alergijske reakcije ili kožne reakcije (*pogledajte i odlomak 'Ozbiljne nuspojave' u dijelu 4.*)

Prije uzimanja ovog lijeka obavezno recite svome liječniku ako Vi (ili Vaše dijete) imate ili ste u prošlosti imali nešto od sljedećega:

- **jetrene tegobe**, uključujući kronični **hepatitis B** ili **C**. CELSENTRI je uzimao samo ograničen broj ljudi s jetrenim tegobama. Možda će Vam trebati pažljivo pratiti funkciju jetre. (*Pogledajte i odlomak 'Jetrene tegobe' u dijelu 4.*)
 - **nizak krvni tlak**, uključujući omaglicu pri naglom ustajanju ili sjedanju, ili uzimanje bilo kakvih lijekova za snižavanje krvnog tlaka. To je posljedica naglog pada krvnog tlaka. Ako se to dogodi, ležite i ostanite ležati dok se ne budete osjećali bolje (odnosno dok se dijete ne bude osjećalo bolje). Ustajati treba što polaganije.
 - **tuberkulozu (TBC)** ili ozbiljne **gljivične infekcije**. CELSENTRI bi teoretski mogao povećati rizik od nastanka infekcija.
 - **bubrežne tegobe**. To je **osobito važno** ako uzimate i neke druge lijekove (*pogledajte odlomak 'Drugi lijekovi i CELSENTRI' u nastavku dijela 2.*).
 - **tegobe sa srcem ili cirkulacijom**. Samo je ograničen broj ljudi s ozbiljnim tegobama sa srcem ili cirkulacijom uzimao lijek CELSENTRI.
- ➔ **Obavijestite svog liječnika** prije početka liječenja ako mislite da se nešto od navedenoga odnosi na Vas (ili Vaše dijete).

Stanja na koja morate pripaziti

U nekih osoba koje uzimaju lijekove za liječenje infekcije HIV-om mogu se razviti i neka druge bolesti, koje mogu biti ozbiljne. One uključuju:

- simptome infekcija i upale
- bol u zglobovima, ukočenost i tegobe s kostima

Morate se upoznati s važnim znakovima i simptomima na koje trebate pripaziti tijekom liječenja lijekom CELSENTRI.

- ➔ **Pročitajte informacije navedene u odlomku 'Druge moguće nuspojave kombinirane terapije za HIV' u dijelu 4. ove upute.**

Starije osobe

CELSENTRI se primjenjivao samo kod malog broja osoba u dobi od 65 ili više godina. Ako pripadate ovoj dobnoj skupini, razgovarajte sa svojim liječnikom o tome smijete li primjenjivati CELSENTRI.

Djeca

Primjena lijeka CELSENTRI nije se ispitivala u djece mlađe od 2 godine ni one čija je tjelesna težina manja od 10 kg. Zbog toga se ne preporučuje primjena lijeka CELSENTRI kod djece mlađe od 2 godine ili tjelesne težine manje od 10 kg.

Drugi lijekovi i CELSENTRI

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi (ili Vaše dijete) uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Recite svom liječniku ili ljekarniku ako tijekom liječenja lijekom CELSENTRI Vi (ili Vaše dijete) počnete uzimati neki novi lijek.

Lijekovi koji sadrže **gospinu travu** (*Hypericum perforatum*) vjerojatno će onemogućiti pravilno djelovanje lijeka CELSENTRI. **Ne smijete ih uzimati dok se liječite lijekom CELSENTRI.**

Neki lijekovi mogu utjecati na razinu lijeka CELSENTRI u tijelu ako se uzimaju istodobno kad i CELSENTRI. Oni uključuju:

- druge lijekove za liječenje **HIV infekcije** ili **infekcije virusom hepatitisa C** (kao što su atazanavir, kobicistat, darunavir, efavirenz, etravirin, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, boceprevir, telaprevir)
- **antibiotike** (klaritromicin, telitromicin, rifampicin, rifabutin)
- **antimikotike** (ketokonazol, itrakonazol, flukonazol)
- **antikonvulzive** (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital)

➔ **Recite svom liječniku** ako Vi (ili Vaše dijete) uzimate neki od navedenih lijekova. To će omogućiti liječniku da propiše točnu dozu lijeka CELSENTRI.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, ako zatrudnite ili ako planirate imati dijete:

➔ **Razgovarajte sa svojim liječnikom** o rizicima i koristima liječenja lijekom CELSENTRI.

Dojenje se **ne preporučuje** u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Nije poznato mogu li sastojci lijeka CELSENTRI također prijeći u majčino mlijeko. Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati** sa svojim liječnikom **što je prije moguće**.

Upravljanje vozilima i strojevima

CELSENTRI može uzrokovati omaglicu.

➔ **Nemojte upravljati vozilima, voziti bicikl ni raditi s alatima ili strojevima** ako niste sigurni da lijek tako ne djeluje na Vas.

CELSENTRI sadrži sojin lecitin i natrij.

Ako ste alergični na kikiriki ili soju, ne smijete uzimati ovaj lijek.

CELSENTRI sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati CELSENTRI

Uvijek uzmite ili dajte ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječnik će Vam reći je li bolje da uzimate CELSENTRI oralnu otopinu ako Vi (ili Vaše dijete) ne možete progutati tablete.

Koliko lijeka uzeti

Odrasli

Preporučena doza lijeka CELSENTRI je 150 mg, 300 mg ili 600 mg dva puta na dan, ovisno o ostalim lijekovima koje istodobno primjenjujete. Uvijek uzimajte dozu koju Vam je preporučio Vaš liječnik.

Osobe s bubrežnim tegobama

Ako imate bubrežnih tegoba, liječnik će Vam možda promijeniti dozu.

➔ **Razgovarajte sa svojim liječnikom** ako se to odnosi na Vas.

Adolescenti i djeca od navršene 2 godine i tjelesne težine od najmanje 10 kg

Liječnik će odrediti točnu dozu lijeka CELSENTRI na temelju tjelesne težine i drugih lijekova koji se istodobno primjenjuju.

CELSENTRI se može uzimati s hranom ili bez nje. CELSENTRI se uvijek primjenjuje kroz usta.

CELSENTRI morate primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje HIV-a. Pročitajte upute o drugim lijekovima da biste znali kako ih uzimati.

Ako uzmete ili date više lijeka CELSENTRI nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete ili date previše lijeka CELSENTRI:

➔ **Odmah se obratite svom liječniku ili otidite u najbližu bolnicu.**

Ako ste zaboravili uzeti ili dati CELSENTRI

Ako Vi (ili Vaše dijete) propustite dozu lijeka CELSENTRI, uzmite ili dajte propuštenu dozu što prije, a zatim nastavite uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu.

Ako je ubrzo vrijeme za sljedeću dozu, nemojte uzeti/dati propuštenu dozu. Pričekajte i sljedeću dozu uzmite/dajte u za to predviđeno vrijeme.

Nemojte uzeti/dati dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu.

Ako Vi ili Vaše dijete prestanete uzimati CELSENTRI

Nastavite uzimati CELSENTRI dok Vam liječnik ne kaže da prestanete.

Uzimanje lijeka svakoga dana u pravo vrijeme je važno jer sprječava pogoršanje HIV infekcije. Zbog toga je važno da Vi (ili Vaše dijete) nastavite pravilno uzimati CELSENTRI kako je ranije opisano, osim ako Vam liječnik ne savjetuje da prekinete liječenje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo što neuobičajeno u svezi s Vašim zdravljem ili zdravljem Vašeg djeteta.

Ozbiljne nuspojave – odmah potražite liječničku pomoć

Ozbiljne alergijske ili kožne reakcije

U nekih osoba koje su uzimale CELSENTRI javile su se teške i po život opasne kožne reakcije i alergijske reakcije. One su rijetke, a mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba koje uzimaju CELSENTRI.

Ako tijekom liječenja lijekom CELSENTRI primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

- oticanje lica, usana ili jezika
- otežano disanje
- proširen kožni osip
- vrućicu (visoku tjelesnu temperaturu)
- mjehuriće na koži i ljuštenje kože, osobito oko usta, nosa, očiju i genitalija

➔ **Odmah potražite liječničku pomoć** ako primijetite ove simptome. **Prestanite uzimati CELSENTRI.**

Jetrene tegobe

One su rijetke, a mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba koje uzimaju CELSENTRI. Znakovi uključuju:

- gubitak apetita
- mučninu ili povraćanje
- žutilo kože ili očiju
- kožni osip ili svrbež
- osjećaj jakog umora
- bol ili osjetljivost u trbuhu
- tamnu mokraću
- omamljenost i smetenost
- vrućicu (visoku tjelesnu temperaturu)

➔ **Odmah se obratite liječniku** ako primijetite ove simptome. **Prestanite uzimati CELSENTRI.**

Ostale nuspojave

Česte nuspojave

Mogu se javiti u **1 do 10 na 100 osoba**:

- proljev, mučnina, bol u trbuhu, vjetrovi (*flatulencija*)
- gubitak teka
- glavobolja, problemi sa spavanjem, depresija
- osip (*pogledajte i odlomak 'Ozbiljne alergijske ili kožne reakcije' prethodno u dijelu 4.*)
- osjećaj slabosti ili nedostatka energije, anemija (vidljivo u nalazima krvnih pretraga)
- povišenje vrijednosti jetrenih enzima (vidljivo u nalazima krvnih pretraga), koje može biti znak jetrenih tegoba (*pogledajte i dio 'Jetrene tegobe' prethodno u dijelu 4.*).

Manje česte nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 100 osoba**:

- plućna infekcija
- gljivična infekcija jednjaka
- napadaji
- omaglica, nesvjestica ili ošamućenost pri ustajanju
- zatajenje bubrega, izlučivanje bjelancevina u mokraću
- povišena razina tvari koja se zove CPK (vidljivo u nalazima krvnih pretraga), koja je znak upale ili oštećenja mišića

Rijetke nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 1000 bolesnika**:

- bol u prsnoj koži (uzrokovana smanjenim protokom krvi prema srcu)

- smanjenje veličine mišića
- neke vrste raka, kao što je rak jednjaka i žučovoda
- smanjenje broja krvnih stanica (vidljivo u nalazima krvnih pretraga)

Ostale moguće nuspojave kombinirane terapije za HIV

U osoba koje uzimaju kombiniranu terapiju za HIV možda će se javiti neke druge nuspojave.

Simptomi infekcije i upale

Osobe s uznapredovalom HIV infekcijom (AIDS) imaju oslabljen imunosni sustav, pa su sklonije razvoju ozbiljnih infekcija (*oportunističke infekcije*). Kada te osobe započnu liječenje, njihov imunosni sustav jača, pa se tijelo počne boriti protiv infekcija.

Mogu se razviti **simptomi infekcije i upale** uzrokovani:

- starim, prikrivenim infekcijama koje se ponovno razbuktaju kad se tijelo počne boriti protiv njih
- napadom imunosnog sustava na vlastito, zdravo tkivo (*autoimuni poremećaji*)

Simptomi autoimunih poremećaja mogu se razviti mjesecima nakon početka uzimanja lijeka za liječenje HIV-a, a mogu uključivati:

- mišićnu slabost
- slabost koja počinje u šakama i stopalima i širi se prema trupu
- osjećaj lupanja srca ili nevoljno drhtanje
- hiperaktivnost (prekomjeran nemir i kretanje)

Ako primijetite bilo koji simptom infekcije ili bilo koji od gore navedenih simptoma:

➔ **Odmah obavijestite svog liječnika.** Nemojte uzimati druge lijekove za infekciju bez prethodnog savjetovanja s liječnikom.

Bol u zglobovima, ukočenost i tegobe s kostima

Neki bolesnici koji uzimaju kombiniranu terapiju za HIV razvijaju stanje koje se zove *osteonekroza*. U tom stanju dijelovi koštanog tkiva odumiru zbog smanjene opskrbe kosti krvlju.

Nije poznato koliko je ovo stanje često, ali veća je vjerojatnost da će se razviti:

- ako već dulje uzimate kombiniranu terapiju
- ako uz to uzimate i protuupalne lijekove zvane kortikosteroidi
- ako konzumirate alkohol
- ako Vam je imunološki sustav oslabljen
- ako ste pretili

Znakovi na koje trebate obratiti pažnju uključuju:

- ukočenost u zglobovima
- bolovi (posebice u kuku, koljenu ili ramenu)
- otežano kretanje

Ako primijetite bilo koji od tih simptoma:

➔ **Obavijestite svog liječnika.**

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati CELSENTRI

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

CELSENTRI se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, blisteru ili naljepnici boce iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što CELSENTRI sadrži

- Djelatna tvar je maravirok. Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg, 75 mg, 150 mg ili 300 mg maraviroka.

- Drugi sastojci su:

Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza, bezvodni kalcijev hidrogenfosfat, natrijev škroboglikolat, magnezijev stearat.

Film ovojnice: poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), makrogol 3350, talk, sojin lecitin, bojilo "indigo carmine aluminium lake" (E132).

Kako CELSENTRI izgleda i sadržaj pakiranja

CELSENTRI filmom obložene tablete su plave s oznakom „MVC 25“, „MVC 75“, „MVC 150“ ili „MVC 300“.

CELSENTRI 25 mg i 75 mg filmom obložene tablete dostupne su u bocama od 120 tableta. CELSENTRI 150 mg i 300 mg filmom obložene tablete dostupne su u bocama od 60 tableta ili u blisterima od 30, 60, 90 filmom obloženih tableta i višestrukom pakiranju koji sadrži 180 (2 pakiranja od 90) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Mooswaldallee 1, 79108 Freiburg Im Breisgau, Njemačka.

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: +359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: +370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: +36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: +356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: +357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: +371 80205045

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: +421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

CELSENTRI 20 mg/ml oralna otopina maravirok

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je CELSENTRI i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati CELSENTRI
3. Kako uzimati CELSENTRI
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati CELSENTRI
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je CELSENTRI i za što se koristi

CELSENTRI sadrži lijek koji se zove maravirok. Maravirok pripada skupini lijekova koji se nazivaju *antagonistima CCR5*. CELSENTRI djeluje tako da blokira receptor CCR5, koji HIV koristi kako bi ušao u krvne stanice i zarazio ih.

CELSENTRI se koristi za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1) u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 2 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 10 kg.

CELSENTRI se mora primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima koji se također koriste za liječenje HIV infekcije. Ti se lijekovi nazivaju *lijekovima protiv HIV-a* ili *antiretroviroticima*.

CELSENTRI, kao dio kombinirane terapije, smanjuje količinu virusa u tijelu i održava razinu virusa niskom. Na taj način pomaže tijelu da poveća broj CD4 stanica u krvi. CD4 stanice su jedna vrsta bijelih krvnih stanica koje su važne jer pomažu tijelu u borbi protiv infekcije.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati CELSENTRI

Nemojte uzimati CELSENTRI:

- ako ste Vi (ili Vaše dijete, ako je ono bolesno) **alergični** na maravirok ili neki drugi sastojak lijeka CELSENTRI (naveden u dijelu 6.).

➔ **Provjerite sa svojim liječnikom** ako mislite da se to odnosi na Vas ili Vaše dijete.

Upozorenja i mjere opreza

Razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije uzimanja ili davanja lijeka CELSENTRI. Da bi procijenio je li CELSENTRI primjeren lijek za Vas (ili Vaše dijete, ako je ono bolesno), liječnik će Vam morati uzeti uzorak krvi.

U nekih ljudi koji su uzimali CELSENTRI javile su se ozbiljne alergijske reakcije ili kožne reakcije (*pogledajte i odlomak 'Ozbiljne nuspojave' u dijelu 4.*)

Prije uzimanja ovog lijeka obavezno recite svome liječniku ako Vi (ili Vaše dijete) imate ili ste u prošlosti imali nešto od sljedećega:

- **jetrene tegobe**, uključujući kronični **hepatitis B** ili **C**. CELSENTRI je uzimao samo ograničen broj ljudi s jetrenim tegobama. Možda će Vam trebati pažljivo pratiti funkciju jetre. (*Pogledajte i odlomak 'Jetrene tegobe' u dijelu 4.*)
 - **nizak krvni tlak**, uključujući omaglicu pri naglom ustajanju ili sjedanju, ili uzimanje bilo kakvih lijekova za snižavanje krvnog tlaka. To je posljedica naglog pada krvnog tlaka. Ako se to dogodi, ležite i ostanite ležati dok se ne budete osjećali bolje (odnosno dok se dijete ne bude osjećalo bolje). Ustajati treba što polaganije.
 - **tuberkulozu (TBC)** ili ozbiljne **gljivične infekcije**. CELSENTRI bi teoretski mogao povećati rizik od nastanka infekcija.
 - **bubrežne tegobe**. To je **osobito važno** ako uzimate i neke druge lijekove (*pogledajte odlomak 'Drugi lijekovi i CELSENTRI' u nastavku dijela 2.*).
 - **tegobe sa srcem ili cirkulacijom**. Samo je ograničen broj ljudi s ozbiljnim tegobama sa srcem ili cirkulacijom uzimao lijek CELSENTRI.
- ➔ **Obavijestite svog liječnika** prije početka liječenja ako mislite da se nešto od navedenoga odnosi na Vas (ili Vaše dijete).

Stanja na koja morate pripaziti

U nekih osoba koje uzimaju lijekove za liječenje infekcije HIV-om mogu se razviti i neka druge bolesti, koje mogu biti ozbiljne. One uključuju:

- simptome infekcija i upale
- bol u zglobovima, ukočenost i tegobe s kostima

Morate se upoznati s važnim znakovima i simptomima na koje trebate pripaziti tijekom liječenja lijekom CELSENTRI.

- ➔ **Pročitajte informacije navedene u odlomku 'Druge moguće nuspojave kombinirane terapije za HIV' u dijelu 4. ove upute.**

Starije osobe

CELSENTRI se primjenjivao samo kod malog broja osoba u dobi od 65 ili više godina. Ako pripadate ovoj dobnoj skupini, razgovarajte sa svojim liječnikom o tome smijete li primjenjivati CELSENTRI.

Djeca

Primjena lijeka CELSENTRI nije se ispitivala u djece mlađe od 2 godine ni one čija je tjelesna težina manja od 10 kg. Zbog toga se ne preporučuje primjena lijeka CELSENTRI kod djece mlađe od 2 godine ili tjelesne težine manje od 10 kg.

Drugi lijekovi i CELSENTRI

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi (ili Vaše dijete) uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Recite svom liječniku ili ljekarniku ako tijekom liječenja lijekom CELSENTRI Vi (ili Vaše dijete) počnete uzimati neki novi lijek.

Lijekovi koji sadrže **gospinu travu** (*Hypericum perforatum*) vjerojatno će onemogućiti pravilno

djelovanje lijeka CELSENTRI. **Ne smijete ih uzimati dok se liječite lijekom CELSENTRI.**

Neki lijekovi mogu utjecati na razinu lijeka CELSENTRI u tijelu ako se uzimaju istodobno kad i CELSENTRI. Oni uključuju:

- druge lijekove za liječenje **HIV infekcije** ili **infekcije virusom hepatitisa C** (kao što su atazanavir, kobicistat, darunavir, efavirenz, etravirin, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, boceprevir, telaprevir)
- **antibiotike** (klaritromicin, telitromicin, rifampicin, rifabutin)
- **antimikotike** (ketokonazol, itrakonazol, flukonazol)
- **antikonvulzive** (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital)

➔ **Recite svom liječniku** ako Vi (ili Vaše dijete) uzimate neki od navedenih lijekova. To će omogućiti liječniku da propiše točnu dozu lijeka CELSENTRI.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, ako zatrudnite ili ako planirate imati dijete:

➔ **Razgovarajte sa svojim liječnikom** o rizicima i koristima liječenja lijekom CELSENTRI.

Dojenje se **ne preporučuje** u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Nije poznato mogu li sastojci lijeka CELSENTRI također prijeći u majčino mlijeko. Ako dojite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati** sa svojim liječnikom **što je prije moguće**.

Upravljanje vozilima i strojevima

CELSENTRI može uzrokovati omaglicu.

➔ **Nemojte upravljati vozilima, voziti bicikl ni raditi s alatima ili strojevima** ako niste sigurni da lijek tako ne djeluje na Vas.

CELSENTRI sadrži natrij benzoat i natrij.

CELSENTRI sadrži 1 mg natrijevog benzoata (E211) po jednom ml.

CELSENTRI sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po jednom ml tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati CELSENTRI

Uvijek uzmite ili dajte ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječnik će Vam reći je li bolje da uzimate CELSENTRI oralnu otopinu ako Vi (ili Vaše dijete) ne možete progutati tablete.

Koliko lijeka uzeti

Odrasli

Preporučena doza lijeka CELSENTRI je **150 mg (7,5 ml), 300 mg (15 ml) ili 600 mg (30 ml) dva puta na dan**, ovisno o ostalim lijekovima koje istodobno primjenjujete. Uvijek uzimajte dozu koju Vam je preporučio Vaš liječnik.

Osobe s bubrežnim tegobama

Ako imate bubrežnih tegoba, liječnik će Vam možda promijeniti dozu.

➔ **Razgovarajte sa svojim liječnikom** ako se to odnosi na Vas.

Adolescenti i djeca od navršene 2 godine i tjelesne težine od najmanje 10 kg

Liječnik će odrediti točnu dozu lijeka CELSENTRI na temelju tjelesne težine i drugih lijekova koji se istodobno primjenjuju.

Pogledajte grafikon i upute na kraju ovog dijela da saznate kako odmjeriti i uzeti (ili dati) dozu lijeka.

CELSENTRI se može uzimati s hranom ili bez nje. CELSENTRI se uvijek primjenjuje kroz usta.

CELSENTRI morate primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje HIV-a. Pročitajte upute o drugim lijekovima da biste znali kako ih uzimati.

Ako uzmete ili date više lijeka CELSENTRI nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete ili date previše lijeka CELSENTRI:

➔ **Odmah se obratite svom liječniku ili otidite u najbližu bolnicu.**

Ako ste zaboravili uzeti ili dati CELSENTRI

Ako Vi (ili Vaše dijete) propustite dozu lijeka CELSENTRI, uzmite ili dajte propuštenu dozu što prije, a zatim nastavite uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu.

Ako je ubrzo vrijeme za sljedeću dozu, nemojte uzeti/dati propuštenu dozu. Pričekajte i sljedeću dozu uzmite/dajte u za to predviđeno vrijeme.

Nemojte uzeti/dati dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu.

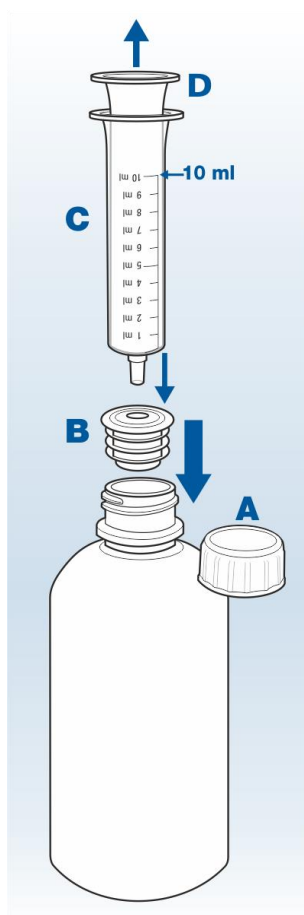
Ako Vi ili Vaše dijete prestanete uzimati CELSENTRI

Nastavite uzimati CELSENTRI dok Vam liječnik ne kaže da prestanete.

Uzimanje lijeka svakoga dana u pravo vrijeme je važno jer sprječava pogoršanje HIV infekcije. Zbog toga je važno da Vi (ili Vaše dijete) nastavite pravilno uzimati CELSENTRI kako je ranije opisano, osim ako Vam liječnik ne savjetuje da prekinete liječenje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

Kako odmjeriti dozu i uzeti lijek



Da biste točno odmjerili dozu, upotrijebite aplikator za usta priložen u pakiranju.

1. **Skinite zatvarač s boce (A).** Odložite ga na sigurno.
2. Čvrsto držite bocu. **Utisnite plastični nastavak (B) u grlo boce** cijelom dužinom.
3. **Umetnite aplikator (C)** čvrsto u nastavak za bocu.
4. Okrenite bocu naopako.
5. **Izvlačite klip aplikatora (D)** sve dok ne uvučete prvi dio cijele doze u aplikator.
6. Postavite bocu uspravno. **Izvucite aplikator** iz nastavka.
7. **Stavite aplikator u svoja (ili djetetova) usta** tako da vrh aplikatora dodiruje unutrašnju stranu obraza. **Polako pritišćite klip**, ostavljajući dovoljno vremena za gutanje. **Nemojte** ga pritisnuti prejako i istisnuti otopinu u stražnji dio grla jer tada može doći do gušenja.
8. **Ponavljajte korake 3 – 7** na isti način sve dok ne primijenite cijelu dozu. Primjerice, ako doza iznosi 15 ml, morate primijeniti jedan i pol aplikator lijeka.
9. Nakon što završite s primjenom, **skinite aplikator** i dobro ga **operite** u čistoj vodi. Pustite da se potpuno osuši prije ponovne upotrebe.
10. **Čvrsto zatvorite bocu** zatvaračem, a nastavak za bocu ostavite u grlu boce.

Bacite svu neupotrijebljenu oralnu otopinu 60 dana nakon prvog otvaranja boce.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo što neuobičajeno u svezi s Vašim zdravljem ili zdravljem Vašeg djeteta.

Ozbiljne nuspojave – odmah potražite liječničku pomoć

Ozbiljne alergijske ili kožne reakcije

U nekih osoba koje su uzimale CELSENTRI javile su se teške i po život opasne kožne reakcije i alergijske reakcije. One su rijetke, a mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba koje uzimaju CELSENTRI.

Ako tijekom liječenja lijekom CELSENTRI primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

- oticanje lica, usana ili jezika
- otežano disanje
- proširen kožni osip
- vrućicu (visoku tjelesnu temperaturu)
- mjehuriće na koži i ljuštenje kože, osobito oko usta, nosa, očiju i genitalija

➔ **Odmah potražite liječničku pomoć** ako primijetite ove simptome. **Prestanite uzimati CELSENTRI.**

Jetrene tegobe

One su rijetke, a mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba koje uzimaju CELSENTRI. Znakovi uključuju:

- gubitak apetita
- mučninu ili povraćanje
- žutilo kože ili očiju
- kožni osip ili svrbež
- osjećaj jakog umora
- bol ili osjetljivost u trbuhu
- tamnu mokraću
- omamljenost i smetenost
- vrućicu (visoku tjelesnu temperaturu)

➔ **Odmah se obratite liječniku** ako primijetite ove simptome. **Prestanite uzimati CELSENTRI.**

Ostale nuspojave

Česte nuspojave

Mogu se javiti u **1 do 10 na 100 osoba**:

- proljev, mučnina, bol u trbuhu, vjetrovi (*flatulencija*)
- gubitak teka
- glavobolja, problemi sa spavanjem, depresija
- osip (*pogledajte i odlomak 'Ozbiljne alergijske ili kožne reakcije' prethodno u dijelu 4.*)
- osjećaj slabosti ili nedostatka energije, anemija (vidljivo u nalazima krvnih pretraga)
- povišenje vrijednosti jetrenih enzima (vidljivo u nalazima krvnih pretraga), koje može biti znak jetrenih tegoba (*pogledajte i dio 'Jetrene tegobe' prethodno u dijelu 4.*).

Manje česte nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 100 osoba**:

- plućna infekcija
- gljivična infekcija jednjaka
- napadaji
- omaglica, nesvjestica ili ošamućenost pri ustajanju
- zatajenje bubrega, izlučivanje bjelancevina u mokraću
- povišena razina tvari koja se zove CPK (vidljivo u nalazima krvnih pretraga), koja je znak upale ili oštećenja mišića

Rijetke nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 1000 bolesnika**:

- bol u prsnoj koži (uzrokovana smanjenim protokom krvi prema srcu)

- smanjenje veličine mišića
- neke vrste raka, kao što je rak jednjaka i žučovoda
- smanjenje broja krvnih stanica (vidljivo u nalazima krvnih pretraga)

Ostale moguće nuspojave kombinirane terapije za HIV

U osoba koje uzimaju kombiniranu terapiju za HIV možda će se javiti neke druge nuspojave.

Simptomi infekcije i upale

Osobe s uznapredovalom HIV infekcijom (AIDS) imaju oslabljen imunosni sustav, pa su sklonije razvoju ozbiljnih infekcija (*oportunističke infekcije*). Kada te osobe započnu liječenje, njihov imunosni sustav jača, pa se tijelo počne boriti protiv infekcija.

Mogu se razviti **simptomi infekcije i upale** uzrokovani:

- starim, prikrivenim infekcijama koje se ponovno razbuktaju kad se tijelo počne boriti protiv njih
- napadom imunosnog sustava na vlastito, zdravo tkivo (*autoimuni poremećaji*)

Simptomi autoimunih poremećaja mogu se razviti mjesecima nakon početka uzimanja lijeka za liječenje HIV-a, a mogu uključivati:

- mišićnu slabost
- slabost koja počinje u šakama i stopalima i širi se prema trupu
- osjećaj lupanja srca ili nevoljno drhtanje
- hiperaktivnost (prekomjeran nemir i kretanje)

Ako primijetite bilo koji simptom infekcije ili bilo koji od gore navedenih simptoma:

➔ **Odmah obavijestite svog liječnika.** Nemojte uzimati druge lijekove za infekciju bez prethodnog savjetovanja s liječnikom.

Bol u zglobovima, ukočenost i tegobe s kostima

Neki bolesnici koji uzimaju kombiniranu terapiju za HIV razvijaju stanje koje se zove *osteonekroza*. U tom stanju dijelovi koštanog tkiva odumiru zbog smanjene opskrbe kosti krvlju.

Nije poznato koliko je ovo stanje često, ali veća je vjerojatnost da će se razviti:

- ako već dulje uzimate kombiniranu terapiju
- ako uz to uzimate i protuupalne lijekove zvane kortikosteroidi
- ako konzumirate alkohol
- ako Vam je imunološki sustav oslabljen
- ako ste pretili

Znakovi na koje trebate obratiti pažnju uključuju:

- ukočenost u zglobovima
- bolovi (posebice u kuku, koljenu ili ramenu)
- otežano kretanje

Ako primijetite bilo koji od tih simptoma:

➔ **Obavijestite svog liječnika.**

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati CELSENTRI

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

CELSENTRI se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci i kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvajte oralnu otopinu na temperaturi ispod 30°C.

Bacite je 60 dana nakon prvog otvaranja. Upišite datum kada trebate baciti oralnu otopinu na za to predviđeno mjesto na kutiji. Upišite datum čim otvorite bocu za prvu uporabu.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što CELSENTRI sadrži

- Djelatna tvar je 20 mg maraviroka u jednom ml otopine.
- Drugi sastojci su: citratna kiselina (bezvodna), natrijev citrat dihidrat, sukraloza, natrijev benzoat (E211), aroma jagode (501440T), pročišćena voda

Kako CELSENTRI izgleda i sadržaj pakiranja

CELSENTRI oralna otopina dolazi u kutiji koja sadrži bocu od polietilena visoke gustoće sa sigurnosnim zatvaračem za djecu. Otopina je bezbojna i ima okus jagode. Boca sadrži 230 ml otopine maraviroka (20 mg/ml). Pakiranje uključuje aplikator za usta i nastavak koji treba utisnuti u grlo boce prije prve uporabe.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: +370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: +359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: +36 80088309

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: +357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: +371 80205045

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: +356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: +421 800500589

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.