ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

CELSENTRI 25 mg comprimate filmate

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

CELSENTRI 75 mg comprimate filmate

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

CELSENTRI 150 mg comprimate filmate

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

CELSENTRI 300 mg comprimate filmate

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

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

CELSENTRI 25 mg comprimate filmate

Comprimatele filmate sunt de culoare albastră, ovale, biconvexe, cu dimensiuni de aproximativ 4,6 mm x 8,0 mm şi inscripţionate cu “MVC 25”.

CELSENTRI 75 mg comprimate filmate

Comprimatele filmate sunt de culoare albastră, ovale, biconvexe, cu dimensiuni de aproximativ 6,74 mm x 12,2 mm şi inscripţionate cu “MVC 75”.

CELSENTRI 150 mg comprimate filmate

Comprimatele filmate sunt de culoare albastră, ovale, biconvexe, cu dimensiuni de aproximativ 8,56 mm x 15,5 mm şi inscripţionate cu “MVC 150”.

CELSENTRI 300 mg comprimate filmate

Comprimatele filmate sunt de culoare albastră, ovale, biconvexe, cu dimensiuni de aproximativ 10,5 mm x 19,0 mm şi inscripţionate cu “MVC 300”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

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

4.2 Doze şi mod de administrare

Tratamentul trebuie iniţiat de un medic cu experienţă în abordarea terapeutică a infecţiei cu HIV.

Doze

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

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

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

Copii cu vârsta începând de la 2 ani și greutate corporală de cel puțin 10 kg
Doza recomandată de CELSENTRI trebuie să se bazeze pe greutatea corporală (kg) și nu trebuie să depășească doza recomandată la adult. Dacă un copil nu poate înghiți CELSENTRI comprimate, trebuie prescrisă soluția orală (20 mg per ml) (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru CELSENTRI soluție orală).

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

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

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

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

* Pe baza interacțiunilor medicamentoase (vezi pct. 4.5)

Grupe speciale de pacienți

Vârsnici
Există experienţă limitată în utilizarea la pacienţi cu vârsta peste 65 de ani (vezi pct. 5.2), astfel încât CELSENTRI trebuie utilizat cu precauţie la această grupă de vârstă.

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

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

- inhibitori de protează (cu excepţia tipranavir/ritonavir) cu acţiune amplificată de ritonavir,
- cobicistat,
- itraconazol, voriconazol, claritromicină şi telitromicină,
- telaprevir şi boceprevir.

CELSENTRI trebuie utilizat cu precautie la pacienţi adulți cu insuficienţă renală severă (Cl_{cr} < 30 mL/minut) cărora li se administrează inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4 (vezi pct. 4.4 şi 5.2).

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

Insuficienţă hepatică
Există experienţă limitată la pacienţi adulți cu insuficiență hepatică și nu sunt disponibile date pentru a recomanda o doză specifică la copii și adolescenți. Prin urmare, CELSENTRI trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 şi 5.2).

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

Mod de administrare

Administrare orală
CELSENTRI poate fi luat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la arahide sau soia sau la oricare dintre excipienţii enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Insuficienţă hepatică

Siguranţa şi eficacitatea administrării maraviroc la pacienţii cu boli hepatice subiacente semnificative nu au fost specific studiate.

Au fost raportate cazuri de hepatotoxicitate şi insuficienţă hepatică, cu caracteristici alergice, asociate cu maraviroc. În plus, a fost observată o creştere a reacţiilor adverse hepatice cu maraviroc în timpul studiilor la pacienţi cu infecţie HIV care au primit tratament antiretroviral anterior, deşi nu a fost observată o creştere globală a anomaliilor rezultatelor testelor funcţionale hepatice de Grad 3/4 (AIDS Clinical Trial Group ACTG) (vezi pct. 4.8). Tulburările hepatobiliare raportate la pacienţi netrataţi anterior au fost mai puţin frecvente şi echilibrate între grupurile de tratament (vezi pct. 4.8). Pacienţii cu boli hepatice pre-existente, incluzând hepatită cronică activă, pot avea pe durata terapiei antiretrovirale combinate o frecvenţă crescută a anomaliilor funcţiei hepatice şi este necesar să fie monitorizaţi în conformitate cu practica clinică standard locală.

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

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

Există date limitate la pacienţi cu funcţie hepatică redusă. De aceea, se recomandă utilizarea maraviroc cu precauţie la acest grup de pacienţi (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

Reacţii cutanate şi de hipersensibilitate severe

La pacienţii trataţi cu maraviroc au fost raportate reacţii de hipersensibilitate, incluzând evenimente severe şi cu potenţial de a pune viaţa în pericol, în cele mai multe cazuri atunci când maraviroc a fost

administat concomitent cu alte medicamente care pot provoca aceste reacţii adverse. Aceste reacţii adverse includ erupţii cutanate, febră şi, uneori, disfuncţie de organ şi insuficienţă hepatică. Dacă apar semne şi simptome ale reacţiilor cutanate sau de hipersensibilitate severe, se va întrerupe imediat administrarea de maraviroc şi altor medicamente care pot fi implicate. Starea clinică şi analizele chimice sanguine relevante trebuie monitorizate şi trebuie iniţiat un tratament simptomatic.

Siguranţa cardiovasculară

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

Hipotensiune arterială posturală

Când maraviroc a fost administrat în studii clinice la voluntari sănătoşi cărora le-au fost administrate doze mai mari decât doza zilnică recomandată, a fost observată o frecvenţă mai mare de cazuri simptomatice de hipotensiune arterială posturală comparativ cu grupul format din voluntari sănătoşi cărora le-a fost administrat placebo. Administrarea maraviroc la pacienţii cărora li se administrează concomitent medicamente care scad tensiunea arterială trebuie efectuată cu prudenţă. De asemenea, maraviroc trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală severă şi cu factori de risc favorizanţi sau cu istoric de hipotensiune arterială posturală. Pacienţii cu co-morbiditate cardiovasculară pot avea un risc crescut de reacţii adverse cardiovasculare, declanşate de hipotensiunea arterială posturală.

Insuficienţă renală

La pacienţii cu insuficienţă renală severă care sunt trataţi cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A sau inhibitori de protează (IP) cu acţiune amplificată şi maraviroc, poate apărea un risc crescut de hipotensiune arterială posturală. Acest risc este datorat unor potenţiale creşteri ale concentraţiilor maxime de maraviroc atunci când la aceşti pacienţi maraviroc este administrat concomitent cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A sau IP cu acţiune amplificată.

Sindromul de reactivare imună

S-a observat că în cazul pacienţilor infectaţi cu virusul HIV şi care prezintă deficienţă imună severă la iniţierea tratamentului antiretroviral combinat (TARC), este posibilă apariţia unei reacţii inflamatorii la germeni patogeni asimptomatici sau oportunişti reziduali care poate determina tulburări clinice grave sau agravarea simptomelor. Tipic, aceste reacţii au fost observate în primele săptămâni sau luni de la iniţierea TARC. Exemple relevante sunt retinita determinată de virusul citomegalic, infecţiile generalizate şi/sau localizate cu micobacterii şi pneumonia determinată de *Pneumocystis jiroveci* (cunoscut iniţial sub denumirea de *Pneumocystis carinii).* Trebuie evaluat orice simptom de inflamaţie şi trebuie iniţiat tratamentul corespunzător atunci când este necesar. De asemenea, a fost raportată apariţia de afecţiuni autoimune (cum ar fi boala Graves şi hepatita autoimună) în stabilirea reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat faţă de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului.

Tropism

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

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

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

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

Ajustarea dozei zilnice

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

Osteonecroză

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

Potenţiale efecte asupra imunităţii

Antagoniştii CCR5 pot afecta răspunsul imun la anumite infecţii. Aceasta trebuie luată în considerare în cazul tratamentului infecţiilor de exemplu tuberculoza activă și infecţiile fungice invazive. Incidenţa infecţiilor în contextul SIDA a fost similară între grupurile cu maraviroc şi placebo în studiile pivot.

Excipienți

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

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

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

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

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

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

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

Aproximativ 23% din clearance-ul total al maravirocul se efectuează pe cale renală în cazul administrării maraviroc fără inhibitori ai izoenzimei CYP3A4. Studiile *in vitro* au arătat că, la concentraţii relevante clinic, maraviroc nu inhibă activitatea niciunuia dintre transportorii majori de captare renală (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 şi OCTN2). În plus, administrarea concomitentă a maraviroc cu tenofovir (substrat renal) sau cotrimoxazol (conţine trimetoprim, un inhibitor al transportorului cationic renal) nu a avut efect asupra farmacocineticii maravirocului. De asemenea, administrarea concomitentă a maraviroc cu lamivudină/zidovudină nu a demonstrat un efect al maraviroc asupra farmacocineticii lamivudinei (eliminată în principal renal) sau zidovudinei (clearance renal şi fără metabolizare la nivel P450). *In vitro*, maraviroc inhibă glicoproteina P,(CI_{50} este 183 µM). Cu toate acestea, *in vivo*, maraviroc nu influenţează semnificativ farmacocinetica digoxinei. Nu este exclus faptul ca maraviroc să crească expunerea la substratul glicoproteic-P dabigatran etexilat.

Tabelul 2: Interacţiuni cu alte medicamente şi recomandări privind doza la adulţi[a]

Medicamentul conform clasei terapeutice (doza de CELSENTRI utilizată în studiu)	**Efectul asupra concentraţiilor plasmatice de substanţă activă Modificarea mediei geometrice, dacă nu este stabilit altfel**	**Recomandări referitoare la administrarea în asociere la adulţi**
MEDICAMENTE ANTIINFECŢIOASE		
Medicamente antiretrovirale		
Potenţiatori farmacocinetici		
Cobicistat	Interacţiunea nu a fost studiată Cobicistat este un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A.	Doza de CELSENTRI trebuie scăzută la 150 mg de două ori pe zi atunci când se administrează concomitent cu un tratament care conţine cobicistat.
Inhibitori nucleotidici/ Inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei (INRT)		
Lamivudină 150 mg de două ori pe zi (maraviroc 300 mg de două ori pe zi)	Lamivudină ASC_{12}: ↔ 1,13 Lamivudină C_{max}: ↔ 1,16 Concentraţiile de maraviroc nu au fost măsurate, nu este aşteptat un efect.	Nu au fost observate/nu se aşteaptă interacţiuni semnificative. CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi şi INRT pot fi administraţi în asociere fără necesitatea ajustării dozei.
Tenofovir 300 mg o dată pe zi (maraviroc 300 mg de două ori pe zi)	Maraviroc ASC_{12}: ↔ 1,03 Maraviroc C_{max}: ↔ 1,03 Concentraţiile de tenofovir nu au fost măsurate, nu este aşteptat un efect.	
Zidovudină 300 mg de două ori pe zi (maraviroc 300 mg de două ori pe zi)	Zidovudină ASC_{12}: ↔ 0,98 Zidovudină C_{max}: ↔ 0,92 Concentraţiile de maraviroc nu au fost măsurate, nu este aşteptat un efect	
Inhibitori de Integrază		
Elvitegravir/ritonavir 150/100 mg o dată pe zi (maraviroc 150 mg de două ori pe zi)	Maraviroc $ASC_{12:}$ ↑ 2,86 (2,33-3,51) Maraviroc C_{max}: ↑ 2,15 (1,71-2,69) Maraviroc C_{12}: ↑ 4,23 (3,47-5,16)	Elvitegravir singur ca şi substanţă activă este indicat doar în combinaţie

	Elvitegravir ASC_{24}: ↔ 1,07 (0,96-1,18) Elvitegravir C_{max}: ↔ 1,01 (0,89-1,15) Elvitegravir C_{24}: ↔ 1,09 (0,95-1,26)	cu anumiţi inhibitori de protează cu acţiune amplificată de ritonavir. Elvitegravirul ca atare nu se aşteaptă să influenţeze expunerea sistemică a maraviroc-ului într-o măsură relevantă clinic. Efectul observat este atribuit ritonavirului. Aşadar, doza de CELSENTRI trebuie modificată în linie cu recomandarea pentru administrarea concomitentă de combinaţie IP/ritonavir (vezi "Inhibitori de protează").
Raltegravir 400 mg de două ori pe zi (maraviroc 300 mg de două ori pe zi)	Maraviroc ASC_{12}: ↓ 0,86 Maraviroc C_{max}: ↓ 0,79 Raltegravir ASC_{12}: ↓ 0,63 Raltegravir C_{max}: ↓ 0,67 Raltegravir C_{12}: ↓ 0,72	Nu au fost observate interacţiuni semnificative. CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi şi raltegravir pot fi administrate în asociere fără necesitatea ajustării dozei.
Inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei (INNRT)		
Efavirenz 600 mg o dată pe zi (maraviroc 100 mg de două ori pe zi)	Maraviroc ASC_{12}: ↓ 0,55 Maraviroc C_{max}: ↓ 0,49 Concentraţiile de efavirenz nu au fost măsurate, nu este aşteptat un efect	Doza de CELSENTRI trebuie crescută la 600 mg de două ori pe zi în cazul asocierii cu efavirenz în absenţa unui inhibitor puternic al CYP3A4. Pentru administrarea în asociere cu efavirenz şi un IP, vezi recomandările separate mai jos.
Etravirină 200 mg de două ori pe zi (maraviroc 300 mg de două ori pe zi)	Maraviroc ASC_{12}: ↓ 0,47 Maraviroc C_{max}: ↓ 0,40 Etravirină ASC_{12}: ↔ 1,06 Etravirină C_{max}: ↔ 1,05 Etravirină C_{12}: ↔ 1,08	Etravirina este aprobată numai pentru utilizare cu inhibitori de protează potenţaţi. Pentru asocierea cu etravirină şi IP, vezi mai jos.
Nevirapină 200 mg de două ori pe zi (maraviroc 300 mg Doză Unică)	Maraviroc ASC_{12}: ↔ comparativ cu valorile de referinţă din grupul de control în antecedente Maraviroc C_{max}: ↑ comparativ cu valorile de referinţă din antecedente Concentraţiile de nevirapină nu au fost măsurate, nu este aşteptat un efect.	Comparaţia cu valorile expunerii în grupul de control în antecedente sugereaza că CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi şi nevirapină pot fi administrate în asociere fără necesitatea ajustării dozei.
***Inhibitori de protează* (IP)**		

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

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

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

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

MEDICAMENTE PE BAZĂ DE PLANTE		
Sunătoare (*Hypericum Perforatum*)	Administrarea concomitentă de sunătoare şi maraviroc se aşteaptă să scadă substanţial concentraţiile de maraviroc, putând determina concentraţii subterapeutice de maraviroc şi poate duce la pierderea răspunsului virusologic şi posibilă rezistenţă la maraviroc.	Utilizarea concomitentă a maraviroc cu sunătoare sau cu preparate conţinând sunătoare nu este recomandată.

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

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

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

Alăptarea

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

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

Fertilitatea

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

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

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

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă

Adulți
Evaluarea reacţiilor adverse legate de tratamentul cu maraviroc se bazează pe datele globale obţinute din două studii clinice de Fază 2b/3 la pacienţi adulţi trataţi anterior (MOTIVATE-1 şi MOTIVATE-2) şi un studiu la pacienţi adulţi netrataţi anterior (MERIT) infectaţi cu virusul HIV-1 cu tropism pentru CCR5 (vezi pct. 4.4 şi 5.1).

Cel mai frecvent raportate reacţii adverse pe perioada studiilor clinice de Fază 2b/3 au fost greaţa, diareea, oboseala şi cefaleea. Aceste reacţii adverse au fost frecvente (≥1/100 până la <1/10).

Lista tabelară a reacţiilor adverse

Reacţiile adverse sunt prezentate conform clasificării pe aparate, sisteme şi organe şi a frecvenţei de apariţie. În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii. Frecvenţele apariţiei sunt definite astfel: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10), mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100) rare (≥1/10000 şi <1/1000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Reacţiile adverse şi valorile anormale ale rezultatelor testelor de laborator prezentate mai jos nu sunt ajustate în funcţie de expunere.

Tabelul 3: Reacţii adverse observate în studiile clinice sau după punerea pe piaţă

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme şi organe	**Reacţia adversă**	**Frecvenţa**
Infecţii şi infestări	Pneumonie, candidoză esofagiană	mai puţin frecvente
Tumori benigne, maligne şi nespecificate (incluzând chisturi şi polipi)	Cancer al ductului biliar, limfom difuz cu celule mari B, boala Hodgkin, metastaze osoase, metastaze hepatice, metastaze peritoneale, cancer nazofaringian, carcinom esofagian	rare
Tulburări hematologice şi limfatice	Anemie	frecvente
	Pancitopenie, granulocitopenie	rare
Tulburări metabolice şi de nutriţie	Anorexie	frecvente
Tulburări psihice	Depresie, insomnie	frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Convulsii şi tulburări convulsive	mai puţin frecvente
Tulburări cardiace	Angină pectorală	rare
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială posturală (vezi pct. 4.4)	mai puţin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală, flatulenţă, greaţă	frecvente
Tulburări hepatobiliare	Creşterea valorilor alanin aminotransferazei, creşterea valorilor aspartat aminotransferazei	frecvente
	Hiperbilirubinemie, creşterea valorilor gamma-glutamiltransferazei	mai puţin frecvente
	Hepatită toxică, insuficienţă hepatică, ciroză hepatică, creşterea valorilor fosfatazei alkaline sanguine	rare
	Insuficienţă hepatică cu caracteristici alergice	foarte rare
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Erupţii cutanate	frecvente
	Sindrom Stevenes-Johnson/ Necroliză epidermică toxică	rare/cu frecvenţă necunoscută
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Miozită, creşterea valorilor creatinfosfokinazei sanguine	mai puţin frecvente
	Atrofie musculară	rare
Tulburări renale şi ale căilor urinare	Insuficienţă renală, proteinurie	mai puţin frecvente
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Astenie	frecvente

Descrierea reacţiilor adverse selectate

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

La pacienţii infectaţi cu HIV şi care prezintă deficienţă imună severă la iniţierea tratamentului antiretroviral combinat (TARC), poate să apară o reacţie inflamatorie la infecţii oportuniste asimptomatice sau reziduale. De asemenea, a fost raportată apariţia de afecţiuni autoimune (cum ar fi boala Graves şi hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat faţă de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

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

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

Valori anormale ale rezultatelor analizelor de laborator

Tabelul 4 prezintă valorile anormale de gradul 3-4 (în conformitate cu criteriul ACTG) cu incidenţa ≥1% pe baza modificării maxime a valorilor testelor de laborator fară a lua în considerare valorile iniţiale.

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

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

LSVN: Limita superioară a valorilor normale
TOB: Terapia optimizată de bază
* Procentajele sunt bazate pe numărul total al pacienţilor evaluaţi pentru fiecare parametru de laborator

Studiile MOTIVATE au fost extinse peste 96 de săptămâni, cu o fază observaţională extinsă la 5 ani pentru a evalua siguranţa pe termen lung a maravirocului. Siguranţa pe termen lung/Criteriile finale de evaluare (STL/CFE) au inclus decesul, evenimente definitorii SIDA, insuficienţa hepatică, infarctul miocardic/ischemia cardiacă, malignitatea, rabdomioliza şi alte evenimente grave infecţioase asociate tratamentului cu maraviroc. Incidenţa acestor criterii finale de evaluare selectate la pacienţii trataţi cu maraviroc în această fază observaţională a fost în concordanţă cu incidenţa observată în momentele timpurii ale studiilor.

La pacienţii netrataţi anterior, incidenţa valorilor anormale, de grad 3 şi 4, ale testelor de laborator, utilizând criteriul ACTG, a fost asemănătoare în rândul grupurilor de tratament cu maraviroc şi efavirenz.

Copii și adolescenți

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

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Simptome

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

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

Conduită terapeutică

Nu există un antidot specific pentru tratamentul supradozajului cu maraviroc. Tratamentul supradozajului trebuie să includă măsuri suportive generale, incluzând menţinerea pacientului în poziţie supină, evaluarea atentă a funcţiilor vitale, a tensiunii arteriale şi ECG.

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

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

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

Mecanism de acţiune

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

Activitatea antivirală *in vitro*

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

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

Eludarea activităţii antivirale

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

In vitro

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

Rezistenţa fenotipică

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

Rezistenţa genotipică

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

Rezistenţa încrucişată in vitro

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

In vivo
Pacienţi adulţi cărora li s-a administrat anterior tratament

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

Eşecul tratamentului în cazul virusurilor care folosesc CXCR4

La eşecul tratamentului, virusurile care folosesc CXCR4 au fost detectate la aproximativ 60% dintre pacienţii la care tratamentul cu maraviroc a eşuat comparativ cu 6% dintre pacienţii la care tratamentul a eşuat în braţul de studiu cu placebo + TOB. Pentru a investiga originea probabilă a virusurilor care folosesc CXCR4 apărute în timpul tratamentului, a fost realizată o analiză clonală detaliată a virusurilor recoltate de la 20 subiecţi reprezentativi (16 subiecţi din braţul cu maraviroc şi 4 subiecţi din braţul cu placebo + TOB) la care virusurile care folosesc CXCR4 au fost detectate la eşecul tratamenului. Această analiză a demonstrat că virusul care foloseşte CXCR4 a apărut mai curând dintr-un rezervor preexistent de virusuri care folosesc CXCR4, nedetectat iniţial, decât din mutaţia virusului cu tropism pentru CCR5 prezent iniţial. O analiză a tropismului după eşecul tratamentului cu maraviroc la pacienţi cu virus care utilizează CXCR4 şi care iniţial au avut virus CCR5, a demonstrat că populaţia virală a revenit la tropismul pentru CCR5 la 33 din 36 de pacienţi care au beneficiat de o perioadă de monitorizare de peste 35 de zile.

La momentul eşecului tratamentului în cazul virusurilor care folosesc CXCR4, caracteristicile de rezistenţă la alte medicamente antiretrovirale sunt similare cu cele ale populaţiei virale cu tropism pentru CCR5 la momentul iniţial, conform datelor disponibile. Astfel, pentru selectarea unui regim terapeutic trebuie acceptat că virusurile care sunt parte a populaţiei care utilizează CXCR4, nedetectată iniţial (adică populaţia virală minoră) prezintă aceleaşi caracteristici de rezistentă ca populaţia virală cu tropism pentru CCR5.

Eşecul tratamentului în cazul virusurilor cu tropism pentru CCR5

Rezistenţa fenotipică

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

Rezistenta genotipică

Un număr relativ mic de pacienţi care au primit terapie conţinând maraviroc au prezentat eşec la tratament, asociat cu rezistenţă fenotipică (mai exact, capacitatea de utilizare a CCR5 legat de medicament, cu valori PIM sub 95%). Până în prezent nu a fost identificată nicio semnătură a mutaţiei/mutaţiilor. Substituţiile de aminoacizi de pe gp120 care au fost depistate până la momentul actual sunt dependente de context şi, în mod inerent, imprevizibile în ceea ce priveşte sensibilitatea la maraviroc.

Copii și adolescenți cărora li s-a administrat anterior tratament

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

Rezultate clinice

Studii efectuate la pacienţi adulţi trataţi anterior, infectaţi cu virus cu tropism pentru CCR5

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

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

Tabelul 5: Caracteristicile demografice şi iniţiale ale pacienţilor (analiza comună a studiilor MOTIVATE-1 şi MOTIVATE-2)

Caracteristici Demografice şi Iniţiale	**Maraviroc 300 mg de două ori pe zi + TOB N = 426**	**Placebo + TOB N = 209**
Vârsta (ani) (interval, ani)	46,3 21-73	45,7 29-72
Sex masculin	89,7%	88,5%
Rasa (Caucaziană/De culoare/Altele)	85,2% / 12% / 2,8%	85,2% / 12,4% / 2,4%
Media valorilor plasmatice iniţiale ARN HIV-1 (log_{10} copii/ml)	4,85	4,86
Valoarea mediană a numărului iniţial de celule CD4+ (celule/mm^3) (interval, celule/mm^3)	166,8 (2,0-820,0)	171,3 (1,0-675,0)
Pacienţi cu încărcătură virală la momentul selectării ≥100 000 copii/ml	179 (42,0%)	84 (40,2%)
Pacienţi cu numărul iniţial al celulelor CD4+ ≤200 celule/mm^3	250 (58,7%)	118 (56,5%)
Numărul (Procentul) pacienţilor cu scor GSS[1]: 0 1 2 ≥3	 102 (23,9%) 138 (32,4%) 80 (18,8%) 104 (24,4%)	 51 (24,4%) 53 (25,4%) 41 (19,6%) 59 (28,2%)

[1]Pe baza testului de evaluare a rezistenţei GeneSeq™

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

Creşterea medie a numărului celulelor CD4+ faţă de valorile iniţiale, la pacienţi la care terapia a eşuat şi la care a apărut o modificare a rezultatelor testului de tropism către tropism dual/mixt sau CXCR4, în grupul de pacienţi care a primit maraviroc 300 mg de două ori pe zi + TOB (+56 celule/mm^3) a fost mai mare decât creşterea observată la pacienţii la care terapia placebo + TOB a eşuat (+13,8 celule/mm^3), indiferent de rezultatul testului de tropism.

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

Rezultate	Maraviroc 300 mg de două ori pe zi + TOB N=426	Placebo + TOB N=209	Diferenţa între tratamente[1] (Intervalul de Incredere[2])
ARN HIV-1 Modificare medie faţă de valoarea iniţială (log_{10} copii/ml)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327; -0,783)
Procentul de pacienţi cu ARN HIV-1 <400 copii/ml)	56,1%	22,5%	Odds Ratio : 4,76 (3,24; 7,00)
Procentul pacienţilor cu ARN HIV-1 <50 copii/ml	45,5%	16,7%	Odds Ratio : 4,49 (2,96; 6,83)
Numărul celulelor CD4+ Modificare medie faţa de valoarea iniţială (celule/µl)	122,78	59,17	63,13 (44,28; 81,99)[2]

[1] valoare p<0,0001
[2] Pentru toate obiectivele de eficacitate intervalele de încredere au fost 95%, cu excepţia modificării faţa de valoarea iniţială a ARN HIV-1 care a fost 97,5%.

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

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

Tabelul 7: Proporţia pacienţilor care au atins <50 copii/ml la săptămâna 48 divizaţi în sub-grupuri (date cumulate din studiile MOTIVATE-1 şi MOTIVATE -2)

Subgrupuri	ARN HIV-1 <50 copii/ml	
	Maraviroc 300 mg de două ori pe zi + TOB N=426	Placebo + TOB N=209
Detecţia nivelului ARN HIV-1 (copii/ml):		
< 100 000	58,4%	26,0%
≥100 000	34,7%	9,5%
Valoarea iniţiala a CD4+ (celule/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%
Numărul de ARV active în TOB[1]:		
0	32,7%	2,0%
1	44,5%	7,4%
2	58,2%	31,7%
≥3	62%	38,6%

[1]Bazat pe scorul GSS.

Studii efectuate la pacienţi adulţi trataţi anterior, infectaţi cu virus fără tropism pentru CCR5

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

Studii efectuate la pacienţi adulţi netrataţi anterior, infectaţi cu virus cu tropism pentru CCR5

Un studiu randomizat, dublu-orb (MERIT), a cercetat maraviroc comparativ cu efavirenz, ambele în asociere cu zidovudină/lamivudină (n=721, 1 :1). După 48 săptămâni de tratament, maraviroc nu a atins non-inferioritate comparativ cu evafirenz pentru criteriul final de evaluare ARN HIV-1<50 copii/ml (65,3 comparativ cu 69,3, respectiv, interval de încredere mai mic -11,9%). Mai mulţi pacienţi trataţi cu maraviroc au întrerupt tratamentul din cauza lipsei de eficacitate (43 comparativ cu 15), iar printre pacienţii la care s-a constatat lipsa eficacităţii, proporţia celor care au atins rezistenţa INRT (în principal la lamivudină) a fost mai mare în braţul de tratament asociat cu maraviroc. Câţiva pacienţi au întrerupt tratamentul din cauza evenimentelor adverse (15 comparativ cu 49).

Studii efectuate la pacienţi adulţi co-infectaţi cu virusul hepatitei B şi/sau C

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

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

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

Studii la copii şi adolescenţi trataţi anterior, infectaţi cu virus cu tropism pentru CCR5

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

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

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

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

La 48 de săptămâni, folosind analiza în care subiecţii cu date lipsă, care au schimbat sau care au întrerupt tratamentul au fost consideraţi eşecuri terapeutice, 48% dintre subiecții tratați cu maraviroc și TOB au atins o valoare a ARN HIV-1 plasmatic mai mică de 48 copii/ml și 65% dintre subiecți au atins o valoare a ARN HIV-1 plasmatic sub 400 copii pe ml. Creșterea medie a numărului de celule CD4 + (în procente) de la momentul inițial până la săptămâna 48 a fost de 247 celule/mm^3 (5%).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbție

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

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

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

Distribuţie

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

Metabolizare

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

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

Eliminare

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

Grupe speciale de pacienți:

Copii şi adolescenţi

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

SC (m^2) a fost modificată în greutate (kg) pentru a simplifica și a reduce erorile de stabilire a dozelor (vezi pct. 4.2). Utilizarea dozelor în funcție de greutatea corporală (kg) în tratamentul copiilor și adolescenților cu infecție cu HIV-1 tratați anterior determină expuneri la maraviroc similare cu cele observate la adulții tratați anterior și care sunt tratați cu dozele recomandate de medicamente

administrate concomitent. Nu au fost stabiliţi parametrii farmacocinetici ai maraviroc la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 2 ani (vezi pct. 4.2).

Pacienţi vârstnici

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

Insuficienţă renală

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

În plus, studiul clinic a comparat parametrii farmacocinetici în urma administrării de doze multiple de maraviroc în asociere cu saquinavir/ritonavir 1000/100 mg de două ori pe zi (un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A4) timp de 7 zile, la pacienţi cu insuficienţă renală uşoară (Cl_{cr} >50 şi ≤80 mL/minut, n=6) şi cu insuficienţă renală moderată (Cl_{cr}≥30 şi ≤50 mL/minut, n=6) faţă de voluntari sănătoşi (n=6). Subiecţilor li s-a administrat maraviroc 150 mg cu frecvenţe de administrare diferite (voluntari sănătoşi – la fiecare 12 ore; pacienţi cu insuficienţă renală uşoară – la fiecare 24 ore; pacienţi cu insuficienţă renală moderată – la fiecare 48 ore). Concentraţia medie (C_{med}) pentru maraviroc pe parcursul a 24 de ore a fost de 445,1 ng/ml la pacienţi cu funcţie renală normală, 338,3 ng/ml la pacienţi cu insuficienţă renală uşoară şi respectiv 223,7 ng/ml la pacienţi cu insuficienţă renală moderată. C_{med} pentru maraviroc în intervalul 24-48 ore a fost scăzută la pacienţii cu insuficienţă renală moderată (C_{med}: 32,8 ng/ml). Ca urmare, la pacienţii cu insuficienţă renală, frecvenţele de administrare mai mari de 24 ore pot determina expuneri inadecvate în intervalul 24-48 ore.

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

Insuficienţă hepatică

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

Rasa

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

Sexul

Nu au fost observate diferenţe relevante ale datelor farmacocinetice.

Farmacogenomică

Farmacogenomica maraviroc este dependentă de activitatea şi nivelul de expresie al CYP3A5, care pot fi modulate prin variaţie genetică. S-a evidenţiat faptul că subiecţii cu CYP3A5 funcţională (alela CYP3A5 *1) prezintă un nivel scăzut de expunere la maraviroc comparativ cu subiecţii la care activitatea CYP3A5 este deficitară (de exemplu CYP3A5*3, CYP3A5*6 şi CYP3A5*7). Frecvenţa alelelor CYP3A5 variază în funcţie de apartenenţa etnică: majoritatea populaţiei caucaziene (~90%) metabolizează lent substraturile CYP3A5 (subiecţi fără nicio copie funcţională a alelelor *CYP3A5*), în timp ce aproximativ 40% din populaţia afro-americană şi africană subsahariană este reprezentată de metabolizatori rapizi (subiecţi cu două copii funcţionale ale alelelor *CYP3A5*).

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

Toţi subiecţii din studiul de fază 1 au obţinut valori ale C_{med} care s-au corelat ulterior cu niveluri aproape maximale de eficacitate virusologică la utilizarea maraviroc (75 ng/ml) în cadrul studiului de fază 3 la pacienţi adulţi netrataţi anterior (MERIT). Prin urmare, în pofida variaţiilor prevalenţei genotipului CYP3A5 în funcţie de rasă, efectul genotipului CYP3A5 asupra expunerii la maraviroc nu este considerat semnificativ din punct de vedere clinic, nefiind necesară nicio ajustare a dozei în funcţie de genotipul CYP3A5, de rasă sau apartenenţa etnică.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Activitatea farmacologică principală (afinitatea pentru receptorul CCR5) a fost completă la maimuţă (ocuparea receptorilor în proporţie de 100%) şi limitată la şoarece, şobolan, iepure şi câine. În situaţia lipsei receptorului CCR5 la şoarece şi om prin îndepărtare genetică, nu au fost observate consecinţe adverse semnificative.

Studiile *in vitro* şi *in vivo* au demonstrat potenţialul maraviroc de a creşte durata intervalului QTc la doze supraterapeutice, fără dovezi de apariţie a aritmiei.

În cadrul studiilor de toxicitate a dozelor repetate la şobolan, ficatul a fost principala ţintă a toxicităţii de organ (creşterea valorilor transaminazelor, hiperplazia ductului biliar şi necroză).

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

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

Maraviroc nu a fost mutagen sau genotoxic în cadrul unei baterii de teste *in vitro* şi *in vivo,* incluzând testul mutaţiilor bacteriene, testul aberaţiilor cromozomiale în limfocite umane şi testul micronucleilor în măduva osoasă de şoarece.

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

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

Studiile de dezvoltare pre şi post-natală s-au desfăşurat la şobolan la valori al dozelor care determină o expunere sistemică de 27 ori mai mare decât ASC pentru maraviroc liber la o doză zilnică de 300 mg de două ori pe zi. A fost observată o uşoară creştere a activităţii motorii la masculi înţărcaţi şi adulti, la care s-au administrat doze mari, în timp ce nu au fost observate efecte la femele. Alţi parametrii de dezvoltare a acestor pui, incluzând fertilitatea şi performanţa reproductivă, nu au fost afectaţi de administrarea maternă de maraviroc.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Nucleu

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

Film

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

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

CELSENTRI 25 mg comprimate filmate

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

CELSENTRI 75 mg comprimate filmate

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

CELSENTRI 150 mg comprimate filmate

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), cu sistem de închidere din polietilenă securizat pentru copii şi sigilat cu o folie de aluminiu/polietilenă, conţinând 60 comprimate filmate.

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

CELSENTRI 300 mg comprimate filmate

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), cu sistem de închidere din polietilenă securizat pentru copii şi sigilat cu o folie de aluminiu/polietilenă, conţinând 60comprimate filmate.

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

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

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

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

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

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

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

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu/.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CELSENTRI 20 mg/ml soluție orală

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție orală conţine maraviroc 20 mg.

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

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală

Soluție orală limpede, incoloră

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

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

4.2 Doze şi mod de administrare

Tratamentul trebuie iniţiat de un medic cu experienţă în abordarea terapeutică a infecţiei cu HIV.

Doze

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

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

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

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

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

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

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

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

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

* Pe baza interacțiunilor medicamentoase (vezi pct. 4.5)

Grupe speciale de pacienţi

Vârsnici
Există experienţă limitată în utilizarea la pacienţi cu vârsta peste 65 de ani (vezi pct. 5.2), astfel încât CELSENTRI trebuie utilizat cu precauţie la această grupă de vârstă.

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

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

- inhibitori de protează (cu excepţia tipranavir/ritonavir) cu acţiune amplificată de ritonavir,
- cobicistat,
- itraconazol, voriconazol, claritromicină şi telitromicină,
- telaprevir şi boceprevir.

CELSENTRI trebuie utilizat cu precautie la pacienţi adulți cu insuficienţă renală severă (Cl_{cr} < 30 mL/minut) cărora li se administrează inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4 (vezi pct. 4.4 şi 5.2).

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

Insuficienţă hepatică
Există experienţă limitată la pacienţi adulți cu insuficienţă hepatică și nu sunt disponibile date pentru a recomanda o doză specifică la copii și adolescenți. Prin urmare, CELSENTRI trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 şi 5.2).

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

Mod de administrare

Administrare orală
CELSENTRI poate fi luat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Insuficienţă hepatică

Siguranţa şi eficacitatea administrării maraviroc la pacienţii cu boli hepatice subiacente semnificative nu au fost specific studiate.

Au fost raportate cazuri de hepatotoxicitate şi insuficienţă hepatică, cu caracteristici alergice, asociate cu maraviroc. În plus, a fost observată o creştere a reacţiilor adverse hepatice cu maraviroc în timpul studiilor la pacienţi cu infecţie HIV care au primit tratament antiretroviral anterior, deşi nu a fost observată o creştere globală a anomaliilor rezultatelor testelor funcţionale hepatice de Grad 3/4 (AIDS Clinical Trial Group ACTG) (vezi pct. 4.8). Tulburările hepatobiliare raportate la pacienţi netrataţi anterior au fost mai puţin frecvente şi echilibrate între grupurile de tratament (vezi pct. 4.8). Pacienţii cu boli hepatice pre-existente, incluzând hepatită cronică activă, pot avea pe durata terapiei antiretrovirale combinate o frecvenţă crescută a anomaliilor funcţiei hepatice şi este necesar să fie monitorizaţi în conformitate cu practica clinică standard locală.

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

de potenţială hipersensibilitate (de exemplu erupţii cutanate pruriginoase, eozinofilie sau valori crescute ale IgE).

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

Există date limitate la pacienţi cu funcţie hepatică redusă. De aceea, se recomandă utilizarea maraviroc cu precauţie la acest grup de pacienţi (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

Reacţii cutanate şi de hipersensibilitate severe

La pacienţii trataţi cu maraviroc au fost raportate reacţii de hipersensibilitate, incluzând evenimente severe şi cu potenţial de a pune viaţa în pericol, în cele mai multe cazuri atunci când maraviroc a fost administat concomitent cu alte medicamente care pot provoca aceste reacţii adverse. Aceste reacţii adverse includ erupţii cutanate, febră şi, uneori, disfuncţie de organ şi insuficienţă hepatică. Dacă apar semne şi simptome ale reacţiilor cutanate sau de hipersensibilitate severe, se va întrerupe imediat administrarea de maraviroc şi altor medicamente care pot fi implicate. Starea clinică şi analizele chimice sanguine relevante trebuie monitorizate şi trebuie iniţiat un tratament simptomatic.

Siguranţa cardiovasculară

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

Hipotensiune arterială posturală

Când maraviroc a fost administrat în studii clinice la voluntari sănătoşi cărora le-au fost administrate doze mai mari decât doza zilnică recomandată, a fost observată o frecvenţă mai mare de cazuri simptomatice de hipotensiune arterială posturală comparativ cu grupul format din voluntari sănătoşi cărora le-a fost administrat placebo. Administrarea maraviroc la pacienţii cărora li se administrează concomitent medicamente care scad tensiunea arterială trebuie efectuată cu prudenţă. De asemenea, maraviroc trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală severă şi cu factori de risc favorizanţi sau cu istoric de hipotensiune arterială posturală. Pacienţii cu co-morbiditate cardiovasculară pot avea un risc crescut de reacţii adverse cardiovasculare, declanşate de hipotensiunea arterială posturală.

Insuficienţă renală

La pacienţii cu insuficienţă renală severă care sunt trataţi cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A sau inhibitori de protează (IP) cu acţiune amplificată şi maraviroc, poate apărea un risc crescut de hipotensiune arterială posturală. Acest risc este datorat unor potenţiale creşteri ale concentraţiilor maxime de maraviroc atunci când la aceşti pacienţi maraviroc este administrat concomitent cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A sau IP cu acţiune amplificată.

Sindromul de reactivare imună

S-a observat că în cazul pacienţilor infectaţi cu virusul HIV şi care prezintă deficienţă imună severă la iniţierea tratamentului antiretroviral combinat (TARC), este posibilă apariţia unei reacţii inflamatorii la germeni patogeni asimptomatici sau oportunişti reziduali care poate determina tulburări clinice grave sau agravarea simptomelor. Tipic, aceste reacţii au fost observate în primele săptămâni sau luni de la iniţierea TARC. Exemple relevante sunt retinita determinată de virusul citomegalic, infecţiile

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

Tropism

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

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

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

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

Ajustarea dozei zilnice

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

Osteonecroză

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

Potenţiale efecte asupra imunităţii

Antagoniştii CCR5 pot afecta răspunsul imun la anumite infecţii. Aceasta trebuie luată în considerare în cazul tratamentului infecţiilor de exemplu tuberculoza activă și infecţiile fungice invazive. Incidenţa infecţiilor în contextul SIDA a fost similară între grupurile cu maraviroc şi placebo în studiile pivot.

Excipienți

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

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

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

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

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

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

Aproximativ 23% din clearance-ul total al maravirocul se efectuează pe cale renală în cazul administrării maraviroc fără inhibitori ai izoenzimei CYP3A4. Studiile *in vitro* au arătat că, la concentraţii relevante clinic, maraviroc nu inhibă activitatea niciunuia dintre transportorii majori de captare renală (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 şi OCTN2). În plus, administrarea concomitentă a maraviroc cu tenofovir (substrat renal) sau cotrimoxazol (conţine trimetoprim, un inhibitor al transportorului cationic renal) nu a avut efect asupra farmacocineticii maravirocului. De asemenea, administrarea concomitentă a maraviroc cu lamivudină/zidovudină nu a demonstrat un efect al maraviroc asupra farmacocineticii lamivudinei (eliminată în principal renal) sau zidovudinei (clearance renal şi fără metabolizare la nivel P450). *In vitro*, maraviroc inhibă glicoproteina P,(CI_{50} este 183 µM). Cu toate acestea, *in vivo,* maraviroc nu influenţează semnificativ farmacocinetica digoxinei. Nu este exclus faptul ca maraviroc să crească expunerea la substratul glicoproteic-P dabigatran etexilat.

Tabelul 2: Interacţiuni cu alte medicamente şi recomandări privind doza la adulți[a]

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

Lamivudină 150 mg de două ori pe zi (maraviroc 300 mg de două ori pe zi)	Lamivudină ASC_{12}: ↔ 1,13 Lamivudină C_{max}: ↔ 1,16 Concentraţiile de maraviroc nu au fost măsurate, nu este aşteptat un efect.	Nu au fost observate/nu se aşteaptă interacţiuni semnificative. CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi şi INRT pot fi administraţi în asociere fără necesitatea ajustării dozei.
Tenofovir 300 mg o dată pe zi (maraviroc 300 mg de două ori pe zi)	Maraviroc ASC_{12}: ↔ 1,03 Maraviroc C_{max}: ↔ 1,03 Concentraţiile de tenofovir nu au fost măsurate, nu este aşteptat un efect.	
Zidovudină 300 mg de două ori pe zi (maraviroc 300 mg de două ori pe zi)	Zidovudină ASC_{12}: ↔ 0,98 Zidovudină C_{max}: ↔ 0,92 Concentraţiile de maraviroc nu au fost măsurate, nu este aşteptat un efect	
Inhibitori de Integrază		
Elvitegravir/ritonavir 150/100 mg o dată pe zi (maraviroc 150 mg de două ori pe zi)	Maraviroc $ASC_{12:}$ ↑ 2,86 (2,33-3,51) Maraviroc C_{max}: ↑ 2,15 (1,71-2,69) Maraviroc C_{12}: ↑ 4,23 (3,47-5,16) Elvitegravir ASC_{24}: ↔ 1,07 (0,96-1,18) Elvitegravir C_{max}: ↔ 1,01 (0,89-1,15) Elvitegravir C_{24}: ↔ 1,09 (0,95-1,26)	Elvitegravir singur ca şi substanţă activă este indicat doar în combinaţie cu anumiţi inhibitori de protează cu acţiune amplificată de ritonavir. Elvitegravirul ca atare nu se aşteaptă să influenţeze expunerea sistemică a maraviroc-ului într-o măsură relevantă clinic. Efectul observat este atribuit ritonavirului. Aşadar, doza de CELSENTRI trebuie modificată în linie cu recomandarea pentru administrarea concomitentă de combinaţie IP/ritonavir (vezi “Inhibitori de protează”).
Raltegravir 400 mg de două ori pe zi (maraviroc 300 mg de două ori pe zi)	Maraviroc ASC_{12}: ↓ 0,86 Maraviroc C_{max}: ↓ 0,79 Raltegravir ASC_{12}: ↓ 0,63 Raltegravir C_{max}: ↓ 0,67 Raltegravir C_{12}: ↓ 0,72	Nu au fost observate interacţiuni semnificative. CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi şi raltegravir pot fi administrate în asociere fără necesitatea ajustării dozei.
Inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei (INNRT)		
Efavirenz 600 mg o dată pe zi (maraviroc 100 mg de două ori pe zi)	Maraviroc ASC_{12}: ↓ 0,55 Maraviroc C_{max}: ↓ 0,49 Concentraţiile de efavirenz nu au fost măsurate, nu este aşteptat un efect	Doza de CELSENTRI trebuie crescută la 600 mg de două ori pe zi în cazul asocierii cu efavirenz în absenţa unui inhibitor

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

	studiile de fază 3 sugerează că reducerea dozelor de maraviroc în cazul administrării în asociere cu indinavir, determină o expunere sistemică corectă la maraviroc.	
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg de două ori pe zi (maraviroc 150 mg de două ori pe zi)	Maraviroc ASC_{12} ↔ 1,02 Maraviroc C_{max}: ↔ 0,86 Concentraţiile plasmatice de tipranavir/ritonavir au corespuns cu datele anterioare.	
Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg de două ori pe zi (maraviroc 300 mg de două ori pe zi)	Maraviroc $ASC_{12:}$ ↑ 2,49 Maraviroc C_{max}: ↑ 1,52 Maraviroc C_{12}: ↑ 4,74 Amprenavir ASC_{12}: ↓ 0,65 Amprenavir C_{max}: ↓ 0,66 Amprenavir C_{12}: ↓ 0,64 Ritonavir ASC_{12}: ↓ 0,66 Ritonavir C_{max}: ↓ 0,61 Ritonavir C_{12}: ↔ 0.86	Nu este recomandată administrarea concomitentă. A fost observată o reducere semnificativă a C_{min} pentru amprenavir, care poate duce la eşec virusologic la pacienţi.
INNRT + IP		
Efavirenz 600 mg o dată pe zi + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg de două ori pe zi (maraviroc 300 mg de două ori pe zi)	Maraviroc $ASC_{12:}$ ↑ 2,53 Maraviroc C_{max}: ↑ 1,25 Concentraţiile de lopinavir/ritonavir nu au fost măsurate, nu este aşteptat un efect.	Doza de CELSENTRI va fi scăzută la 150 mg de două ori pe zi în cazul administrării în asociere cu efavirenz şi un IP (cu excepţia tipranavir/ritonavir când doza trebuie să fie 600 mg de două ori pe zi). Administrarea concomitentă a CELSENTRI cu fosamprenavir/ritonavir nu este recomandată.
Efavirenz 600 mg o dată pe zi + saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg de două ori pe zi (maraviroc 100 mg de două ori pe zi)	Maraviroc $ASC_{12:}$ ↑ 5,00 Maraviroc C_{max}: ↑ 2,26 Concentraţiile de efavirenz, saquinavir/ritonavir nu au fost măsurate, nu este aşteptat un efect.	
Efavirenz şi atazanavir/ritonavir sau darunavir/ritonavir	Nu au fost studiate. Pe baza dimensiunii inhibării de către atazanavir/ritonavir sau darunavir/ritonavir în absenţa efavirenz, se aşteaptă o creştere a expunerii.	
Etravirină şi darunavir/ritonavir (maraviroc 150 mg de două ori pe zi)	Maraviroc $ASC_{12:}$ ↑ 3,10 Maraviroc C_{max}: ↑ 1,77 Etravirină ASC_{12}: ↔ 1,00 Etravirină C_{max}: ↔ 1,08 Etravirină C_{12}: ↓ 0,81 Darunavir ASC_{12}: ↓ 0,86 Darunavir C_{max}: ↔ 0,96 Darunavir C_{12}: ↓ 0,77 Ritonavir ASC_{12}: ↔ 0,93 Ritonavir C_{max}: ↔ 1,02 Ritonavir C_{12}: ↓ 0,74	Doza de CELSENTRI trebuie scăzută la 150 mg de două ori pe zi când este administrată în asociere cu etravirină, şi un IP. Administrarea concomitentă a CELSENTRI cu fosamprenavir/ritonavir nu este recomandată.

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

		sau fenitoină, în absența unui inhibitor puternic al CYP3A4.
ANTIFUNGICE		
Ketoconazol 400 mg o dată pe zi (maraviroc 100 mg de două ori pe zi)	Maraviroc ASC_{tau}: ↑ 5,00 Maraviroc C_{max}: ↑ 3,38 Concentraţiile de ketoconazol nu au fost măsurate, nu este aşteptat un efect.	Doza de CELSENTRI trebuie scăzută la 150 mg de două ori pe zi în cazul administrării concomitentecu ketoconazol.
Itraconazol	Nu a fost studiat. Itraconazol este un inhibitor puternic al CYP3A4 şi se aşteaptă creşterea expunerii la maraviroc.	Doza de CELSENTRI trebuie scăzută la 150 mg de două ori pe zi în cazul administrării concomitente cu itraconazol.
Fluconazol	Fluconazol este considerat un inhibitor moderat al CYP3A4. Studiile farmacocinetice populaţionale sugerează că nu este necesară ajustarea dozei de maraviroc.	CELSENTRI 300 mg trebuie administrat cu precauţie în cazul administrării concomitente cu fluconazol.
ANTIVIRALE		
Anti-VHB		
Interferon pegilat	Interferonul pegilat nu a fost studiat, nu sunt asteptate interacţiuni	CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi şi interferon pegilat pot fi administrate concomitent fără necesitatea ajustării dozei
Anti-VHC		
Ribavirină	Ribavirina nu a fost studiată, nu sunt asteptate interacţiuni.	CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi şi ribavirina pot fi administrate concomitent fără necesitatea ajustării dozei
MEDICAMENTE CU POTENŢIAL DE ABUZ		
Metadona	Nu a fost studiată, nu se aşteaptă interacţiuni.	CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi şi metadona pot fi administrate concomitent fără necesiatea ajustării dozei.
Buprenorfina	Nu a fost studiată, nu se aşteaptă interacţiuni.	CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi şi buprenorfina pot fi administrate concomitent fără necesiatea ajustării dozei.
MEDICAMENTE CARE REDUC LIPIDELE SANGUINE		
Statine	Nu au fost studiate, nu se aşteaptă interacţiuni.	CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi şi statinele pot fi administrate concomitent fără necesitatea ajustării dozei.
ANTIARITMICE		
Digoxină 0,25 mg	Digoxină. $ASC_{t:}$ ↔ 1,00 Digoxină. C_{max}: ↔ 1,04	CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi şi digoxina pot

Doză unică (maraviroc 300 mg de două ori pe zi)	Concentraţiile plasmatice de maraviroc nu au fost măsurate, nu este aşteptat un efect.	fi administrate concomitent, fără necesitatea ajustării dozei. Efectul maraviroc asupra digoxinei la doza de 600 mg administrată de două ori pe zi nu a fost studiat.
CONTRACEPTIVE ORALE		
Etinilestradiol 30 µg o dată pe zi (maraviroc 100 mg de două ori pe zi)	Etinilestradiol. $ASC_{t:}$ ↔ 1,00 Etinilestradiol. C_{max}: ↔ 0,99 Concentraţiile de maraviroc nu au fost măsurate, nu este aşteptat un efect.	CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi şi etinilestradiol pot fi administrate concomitent fără necesitatea ajustării dozei.
Levonorgestrel 150 µg o dată pe zi (maraviroc 100 mg de două ori pe zi)	Levonorgestrel. $ASC_{12:}$ ↔ 0,98 Levonorgestrel. C_{max}: ↔ 1,01 Concentraţiile de maraviroc nu au fost măsurate, nu este aşteptat un efect.	CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi şi levonorgestrel pot fi administrate concomitent fără necesitatea ajustării dozei
SEDATIVE		
Benzodiazepine		
Midazolam 7,5 mg doză unică (maraviroc 300 mg de două ori pe zi)	Midazolam. ASC: ↔ 1,18 Midazolam. C_{max}: ↔ 1,21 Concentraţiile de maraviroc nu au fost măsurate, nu este aşteptat un efect.	CELSENTRI 300 mg de două ori pe zi şi midazolam pot fi administrate concomitent fără necesiatea ajustării dozei.
MEDICAMENTE PE BAZĂ DE PLANTE		
Sunătoare (*Hypericum Perforatum*)	Administrarea concomitentă de sunătoare şi maraviroc se aşteaptă să scadă substanţial concentraţiile de maraviroc, putând determina concentraţii subterapeutice de maraviroc şi poate duce la pierderea răspunsului virusologic şi posibilă rezistenţă la maraviroc.	Utilizarea concomitentă a maraviroc cu sunătoare sau cu preparate conţinând sunătoare nu este recomandată.

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

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

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

Alăptarea

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

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

Se recomandă ca femeile care sunt în evidențăcu HIV să nu îşi alăpteze copiii, pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitatea

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

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

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

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă

Adulți
Evaluarea reacţiilor adverse legate de tratamentul cu maraviroc se bazează pe datele globale obţinute din două studii clinice de Fază 2b/3 la pacienţi adulţi trataţi anterior (MOTIVATE-1 şi MOTIVATE-2) şi un studiu la pacienţi adulţi netrataţi anterior (MERIT) infectaţi cu virusul HIV-1 cu tropism pentru CCR5 (vezi pct. 4.4 şi 5.1).

Cel mai frecvent raportate reacţii adverse pe perioada studiilor clinice de Fază 2b/3 au fost greaţa, diareea, oboseala şi cefaleea. Aceste reacţii adverse au fost frecvente (≥1/100 până la <1/10).

Lista tabelară a reacţiilor adverse

Reacţiile adverse sunt prezentate conform clasificării pe aparate, sisteme şi organe şi a frecvenţei de apariţie. În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii. Frecvenţele apariţiei sunt definite astfel: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10), mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100) rare (≥1/10000 şi <1/1000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Reacţiile adverse şi valorile anormale ale rezultatelor testelor de laborator prezentate mai jos nu sunt ajustate în funcţie de expunere.

Tabelul 3: Reacţii adverse observate în studiile clinice sau după punerea pe piaţă

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme şi organe	Reacţia adversă	Frecvenţa
Infecţii şi infestări	Pneumonie, candidoză esofagiană	mai puţin frecvente
Tumori benigne, maligne şi nespecificate (incluzând chisturi şi polipi)	Cancer al ductului biliar, limfom difuz cu celule mari B, boala Hodgkin, metastaze osoase, metastaze hepatice, metastaze peritoneale, cancer nazofaringian, carcinom esofagian	rare
Tulburări hematologice şi limfatice	Anemie	frecvente
	Pancitopenie, granulocitopenie	rare
Tulburări metabolice şi de nutriţie	Anorexie	frecvente
Tulburări psihice	Depresie, insomnie	frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Convulsii şi tulburări convulsive	mai puţin frecvente
Tulburări cardiace	Angină pectorală	rare
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială posturală (vezi pct. 4.4)	mai puţin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală, flatulenţă, greaţă	frecvente
Tulburări hepatobiliare	Creşterea valorilor alanin aminotransferazei, creşterea valorilor aspartat aminotransferazei	frecvente
	Hiperbilirubinemie, creşterea valorilor gamma-glutamiltransferazei	mai puţin frecvente
	Hepatită toxică, insuficienţă hepatică, ciroză hepatică, creşterea valorilor fosfatazei alkaline sanguine	rare
	Insuficienţă hepatică cu caracteristici alergice	foarte rare
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Erupţii cutanate	frecvente
	Sindrom Stevenes-Johnson/ Necroliză epidermică toxică	rare/cu frecvenţă necunoscută
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Miozită, creşterea valorilor creatinfosfokinazei sanguine	mai puţin frecvente
	Atrofie musculară	rare
Tulburări renale şi ale căilor urinare	Insuficienţă renală, proteinurie	mai puţin frecvente
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Astenie	frecvente

Descrierea reacţiilor adverse selectate

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

La pacienţii infectaţi cu HIV şi care prezintă deficienţă imună severă la iniţierea tratamentului antiretroviral combinat (TARC), poate să apară o reacţie inflamatorie la infecţii oportuniste asimptomatice sau reziduale. De asemenea, a fost raportată apariţia de afecţiuni autoimune (cum ar fi boala Graves şi hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat faţă de momentul debutului este

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

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

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

Valori anormale ale rezultatelor analizelor de laborator

Tabelul 4 prezintă valorile anormale de gradul 3-4 (în conformitate cu criteriul ACTG) cu incidenţa ≥1% pe baza modificării maxime a valorilor testelor de laborator fară a lua în considerare valorile iniţiale.

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

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

LSVN: Limita superioară a valorilor normale
TOB: Terapia optimizată de bază
* Procentajele sunt bazate pe numărul total al pacienţilor evaluaţi pentru fiecare parametru de laborator

Studiile MOTIVATE au fost extinse peste 96 de săptămâni, cu o fază observaţională extinsă la 5 ani pentru a evalua siguranţa pe termen lung a maravirocului. Siguranţa pe termen lung/Criteriile finale de evaluare (STL/CFE) au inclus decesul, evenimente definitorii SIDA, insuficienţa hepatică, infarctul miocardic/ischemia cardiacă, malignitatea, rabdomioliza şi alte evenimente grave infecţioase asociate tratamentului cu maraviroc. Incidenţa acestor criterii finale de evaluare selectate la pacienţii trataţi cu maraviroc în această fază observaţională a fost în concordanţă cu incidenţa observată în momentele timpurii ale studiilor.

La pacienţii netrataţi anterior, incidenţa valorilor anormale, de grad 3 şi 4, ale testelor de laborator, utilizând criteriul ACTG, a fost asemănătoare în rândul grupurilor de tratament cu maraviroc şi efavirenz.

Copii și adolescenți

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

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

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Simptome

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

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

Conduită terapeutică

Nu există un antidot specific pentru tratamentul supradozajului cu maraviroc. Tratamentul supradozajului trebuie să includă măsuri suportive generale, incluzând menţinerea pacientului în poziţie supină, evaluarea atentă a funcţiilor vitale, a tensiunii arteriale şi ECG.

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

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

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

Mecanism de acţiune

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

Activitatea antivirală *in vitro*

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

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

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

Eludarea activităţii antivirale

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

In vitro

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

Rezistenţa fenotipică

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

Rezistenţa genotipică

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

Rezistenţa încrucişată in vitro

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

In vivo

Pacienţi adulţi cărora li s-a administrat anterior tratament

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

Eşecul tratamentului în cazul virusurilor care folosesc CXCR4

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

virusurilor recoltate de la 20 subiecţi reprezentativi (16 subiecţi din braţul cu maraviroc şi 4 subiecţi din braţul cu placebo + TOB) la care virusurile care folosesc CXCR4 au fost detectate la eşecul tratamenului. Această analiză a demonstrat că virusul care foloseşte CXCR4 a apărut mai curând dintr-un rezervor preexistent de virusuri care folosesc CXCR4, nedetectat iniţial decât din mutaţia virusului cu tropism pentru CCR5 prezent iniţial. O analiză a tropismului după eşecul tratamentului cu maraviroc la pacienţi cu virus care utilizează CXCR4 şi care iniţial au avut virus CCR5, a demonstrat că populaţia virală a revenit la tropismul pentru CCR5 la 33 din 36 de pacienţi care au beneficiat de o perioadă de monitorizare de peste 35 de zile.

La momentul eşecului tratamentului în cazul virusurilor care folosesc CXCR4, caracteristicile de rezistenţă la alte medicamente antiretrovirale sunt similare cu cele ale populaţiei virale cu tropism pentru CCR5 la momentul iniţial, conform datelor disponibile. Astfel, pentru selectarea unui regim terapeutic trebuie acceptat că virusurile care sunt parte a populaţiei care utilizează CXCR4, nedetectată iniţial (adică populaţia virală minoră) prezintă aceleaşi caracteristici de rezistentă ca populaţia virală cu tropism pentru CCR5.

Eşecul tratamentului în cazul virusurilor cu tropism pentru CCR5

Rezistenţa fenotipică

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

Rezistenta genotipică

Un număr relativ mic de pacienţi care au primit terapie conţinând maraviroc au prezentat eşec la tratament, asociat cu rezistenţă fenotipică (mai exact, capacitatea de utilizare a CCR5 legat de medicament, cu valori PIM sub 95%). Până în prezent nu a fost identificată nicio semnătură a mutaţiei/mutaţiilor. Substituţiile de aminoacizi de pe gp120 care au fost depistate până la momentul actual sunt dependente de context şi, în mod inerent, imprevizibile în ceea ce priveşte sensibilitatea la maraviroc

Copii şi adolescenţi cărora li s-a administrat anterior tratament

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

Rezultate clinice

Studii efectuate la pacienţi adulţi trataţi anterior, infectaţi cu virus cu tropism pentru CCR5

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

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

Tabelul 5: Caracteristicile demografice şi iniţiale ale pacienţilor (analiza comună a studiilor MOTIVATE-1 şi MOTIVATE-2)

Caracteristici Demografice şi Iniţiale	**Maraviroc 300 mg de două ori pe zi + TOB N = 426**	**Placebo + TOB N = 209**
Vârsta (ani) (interval, ani)	46,3 21-73	45,7 29-72
Sex masculin	89,7%	88,5%
Rasa (Caucaziană/De culoare/Altele)	85,2% / 12% / 2,8%	85,2% / 12,4% / 2,4%
Media valorilor plasmatice iniţiale ARN HIV-1 (log_{10} copii/ml)	4,85	4,86
Valoarea mediană a numărului iniţial de celule CD4+ (celule/mm^3) (interval, celule/mm^3)	166,8 (2,0-820,0)	171,3 (1,0-675,0)
Pacienţi cu încărcătură virală la momentul selectării ≥100 000 copii/ml	179 (42,0%)	84 (40,2%)
Pacienţi cu numărul iniţial al celulelor CD4+ ≤200 celule/mm^3	250 (58,7%)	118 (56,5%)
Numărul (Procentul) pacienţilor cu scor GSS[1]: 0 1 2 ≥3	 102 (23,9%) 138 (32,4%) 80 (18,8%) 104 (24,4%)	 51 (24,4%) 53 (25,4%) 41 (19,6%) 59 (28,2%)

[1]Pe baza testului de evaluare a rezistenţei GeneSeq™

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

Creşterea medie a numărului celulelor CD4+ faţă de valorile iniţiale, la pacienţi la care terapia a eşuat şi la care a apărut o modificare a rezultatelor testului de tropism către tropism dual/mixt sau CXCR4, în grupul de pacienţi care a primit maraviroc 300 mg de două ori pe zi + TOB (+56 celule/mm^3) a fost mai mare decât creşterea observată la pacienţii la care terapia placebo + TOB a eşuat (+13,8 celule/mm^3), indiferent de rezultatul testului de tropism.

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

Rezultate	Maraviroc 300 mg de două ori pe zi + TOB N=426	Placebo + TOB N=209	Diferenţa între tratamente[1] (Intervalul de Incredere[2])
ARN HIV-1 Modificare medie faţă de valoarea iniţială (log_{10} copii/ml)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327; -0,783)
Procentul de pacienţi cu ARN HIV-1 <400 copii/ml)	56,1%	22,5%	Odds Ratio : 4,76 (3,24; 7,00)
Procentul pacienţilor cu ARN HIV-1 <50 copii/ml	45,5%	16,7%	Odds Ratio : 4,49 (2,96; 6,83)
Numărul celulelor CD4+ Modificare medie faţa de valoarea iniţială (celule/µl)	122,78	59,17	63,13 (44,28; 81,99)[2]

[1] valoare p<0,0001
[2] Pentru toate obiectivele de eficacitate intervalele de încredere au fost 95%, cu excepţia modificării faţa de valoarea iniţială a ARN HIV-1 care a fost 97,5%.

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

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

Tabelul 7: Proporţia pacienţilor care au atins <50 copii/ml la săptămâna 48 divizaţi în sub-grupuri (date cumulate din studiile MOTIVATE-1 şi MOTIVATE -2)

Subgrupuri	ARN HIV-1 <50 copii/ml	
	Maraviroc 300 mg de două ori pe zi + TOB N=426	Placebo + TOB N=209
Detecţia nivelului ARN HIV-1 (copii/ml):		
< 100 000	58,4%	26,0%
≥100 000	34,7%	9,5%
Valoarea iniţiala a CD4+ (celule/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%
Numărul de ARV active în TOB[1]:		
0	32,7%	2,0%
1	44,5%	7,4%
2	58,2%	31,7%
≥3	62%	38,6%

[1]Bazat pe scorul GSS.

Studii efectuate la pacienţi adulţi trataţi anterior, infectaţi cu virus fără tropism pentru CCR5

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

Studii efectuate la pacienţi adulţi netrataţi anterior, infectaţi cu virus cu tropism pentru CCR5

Un studiu randomizat, dublu-orb (MERIT), a cercetat maraviroc comparativ cu efavirenz, ambele în asociere cu zidovudină/lamivudină (n=721, 1 :1). După 48 săptămâni de tratament, maraviroc nu a atins non-inferioritate comparativ cu evafirenz pentru criteriul final de evaluare ARN HIV-1<50 copii/ml (65,3 comparativ cu 69,3, respectiv, interval de încredere mai mic -11,9%). Mai mulţi pacienţi trataţi cu maraviroc au întrerupt tratamentul din cauza lipsei de eficacitate (43 comparativ cu 15), iar printre pacienţii la care s-a constatat lipsa eficacităţii, proporţia celor care au atins rezistenţa INRT (în principal la lamivudină) a fost mai mare în braţul de tratament asociat cu maraviroc. Câţiva pacienţi au întrerupt tratamentul din cauza evenimentelor adverse (15 comparativ cu 49).

Studii efectuate la pacienţi adulţi co-infectaţi cu virusul hepatitei B şi/sau C

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

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

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

Studii la copii şi adolescenţi trataţi anterior, infectaţi cu virus cu tropism pentru CCR5

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

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

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

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

La 48 de săptămâni, folosind analiza în care subiecţii cu date lipsă, care au schimbat sau care au întrerupt tratamentul au fost consideraţi eşecuri terapeutice, 48% dintre subiecții tratați cu maraviroc și TOB au atins o valoare a ARN HIV-1 plasmatic mai mică de 48 copii/ml și 65% dintre subiecți au atins o valoare a ARN HIV-1 plasmatic sub 400 copii pe ml. Creșterea medie a numărului de celule CD4 + (în procente) de la momentul inițial până la săptămâna 48 a fost de 247 celule/mm^3 (5%).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbție

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

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

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

Distribuţie

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

Metabolizare

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

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

Eliminare

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

Grupe speciale de pacienți

Copii şi adolescenţi

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

SC (m^2) a fost modificată în greutate (kg) pentru a simplifica și a reduce erorile de stabilire a dozelor (vezi pct. 4.2). Utilizarea dozelor în funcție de greutatea corporală (kg) în tratamentul copiilor și adolescenților cu infecție cu HIV-1 tratați anterior determină expuneri la maraviroc similare cu cele observate la adulții tratați anterior și care sunt tratați cu dozele recomandate de medicamente

administrate concomitent. Nu au fost stabiliţi parametrii farmacocinetici ai maraviroc la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 2 ani (vezi pct. 4.2).

Pacienţi vârstnici

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

Insuficienţă renală

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

În plus, studiul clinic a comparat parametrii farmacocinetici în urma administrării de doze multiple de maraviroc în asociere cu saquinavir/ritonavir 1000/100 mg de două ori pe zi (un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A4) timp de 7 zile, la pacienţi cu insuficienţă renală uşoară (Cl_{cr} >50 şi ≤80 mL/minut, n=6) şi cu insuficienţă renală moderată (Cl_{cr}≥30 şi ≤50 mL/minut, n=6) faţă de voluntari sănătoşi (n=6). Subiecţilor li s-a administrat maraviroc 150 mg cu frecvenţe de administrare diferite (voluntari sănătoşi – la fiecare 12 ore; pacienţi cu insuficienţă renală uşoară – la fiecare 24 ore; pacienţi cu insuficienţă renală moderată – la fiecare 48 ore). Concentraţia medie (C_{med}) pentru maraviroc pe parcursul a 24 de ore a fost de 445,1 ng/ml la pacienţi cu funcţie renală normală, 338,3 ng/ml la pacienţi cu insuficienţă renală uşoară şi respectiv 223,7 ng/ml la pacienţi cu insuficienţă renală moderată. C_{med} pentru maraviroc în intervalul 24-48 ore a fost scăzută la pacienţii cu insuficienţă renală moderată (C_{med}: 32,8 ng/ml). Ca urmare, la pacienţii cu insuficienţă renală, frecvenţele de administrare mai mari de 24 ore pot determina expuneri inadecvate în intervalul 24-48 ore.

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

Insuficienţă hepatică

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

Rasa

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

Sexul

Nu au fost observate diferenţe relevante ale datelor farmacocinetice.

Farmacogenomică

Farmacogenomica maraviroc este dependentă de activitatea şi nivelul de expresie al CYP3A5, care pot fi modulate prin variaţie genetică. S-a evidenţiat faptul că subiecţii cu CYP3A5 funcţională (alela CYP3A5 *1) prezintă un nivel scăzut de expunere la maraviroc comparativ cu subiecţii la care activitatea CYP3A5 este deficitară (de exemplu CYP3A5*3, CYP3A5*6 şi CYP3A5*7). Frecvenţa alelelor CYP3A5 variază în funcţie de apartenenţa etnică: majoritatea populaţiei caucaziene (~90%) metabolizează lent substraturile CYP3A5 (subiecţi fără nicio copie funcţională a alelelor *CYP3A5*), în timp ce aproximativ 40% din populaţia afro-americană şi africană subsahariană este reprezentată de metabolizatori rapizi (subiecţi cu două copii funcţionale ale alelelor *CYP3A5*).

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

Toţi subiecţii din studiul de fază 1 au obţinut valori ale C_{med} care s-au corelat ulterior cu niveluri aproape maximale de eficacitate virusologică la utilizarea maraviroc (75 ng/ml) în cadrul studiului de fază 3 la pacienţi adulţi netrataţi anterior (MERIT). Prin urmare, în pofida variaţiilor prevalenţei genotipului CYP3A5 în funcţie de rasă, efectul genotipului CYP3A5 asupra expunerii la maraviroc nu este considerat semnificativ din punct de vedere clinic, nefiind necesară nicio ajustare a dozei în funcţie de genotipul CYP3A5, de rasă sau apartenenţa etnică.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Activitatea farmacologică principală (afinitatea pentru receptorul CCR5) a fost completă la maimuţă (ocuparea receptorilor în proporţie de 100%) şi limitată la şoarece, şobolan, iepure şi câine. În situaţia lipsei receptorului CCR5 la şoarece şi om prin îndepărtare genetică, nu au fost observate consecinţe adverse semnificative.

Studiile *in vitro* şi *in vivo* au demonstrat potenţialul maraviroc de a creşte durata intervalului QTc la doze supraterapeutice, fără dovezi de apariţie a aritmiei.

În cadrul studiilor de toxicitate a dozelor repetate la şobolan, ficatul a fost principala ţintă a toxicităţii de organ (creşterea valorilor transaminazelor, hiperplazia ductului biliar şi necroză).

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

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

Maraviroc nu a fost mutagen sau genotoxic în cadrul unei baterii de teste *in vitro* şi *in vivo,* incluzând testul mutaţiilor bacteriene, testul aberaţiilor cromozomiale în limfocite umane şi testul micronucleilor în măduva osoasă de şoarece.

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

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

Studiile de dezvoltare pre şi post-natală s-au desfăşurat la şobolan la valori al dozelor care determină o expunere sistemică de 27 ori mai mare decât ASC pentru maraviroc liber la o doză zilnică de 300 mg de două ori pe zi. A fost observată o uşoară creştere a activităţii motorii la masculi înţărcaţi şi adulti, la care s-au administrat doze mari, în timp ce nu au fost observate efecte la femele. Alţi parametrii de dezvoltare a acestor pui, incluzând fertilitatea şi performanţa reproductivă, nu au fost afectaţi de administrarea maternă de maraviroc.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

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

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

După prima deschidere: 60 zile

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

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

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

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/07/418/013

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

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

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu/.

ANEXA II

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACEA MEDICAMENTULUI

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

Numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Comprimate
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldalle 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Germania

Soluție orală
Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B 1930 Zaventem
Belgia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menţioneze numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

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

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

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

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ SI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR-ul aprobat si prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

ANEXA III

ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU FLACON conținând maraviroc 25 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CELSENTRI 25 mg comprimate filmate
maraviroc

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține maraviroc 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

120 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL-AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/418/011

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

celsentri 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI - 25 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CELSENTRI 25 mg comprimate filmate
maraviroc

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține maraviroc 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

120 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL-AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/418/011

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU FLACOANE conținând maraviroc 75 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CELSENTRI 75 mg comprimate filmate
maraviroc

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține maraviroc 75 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

120 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL-AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/418/012

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

celsentri 75 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI - 75 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CELSENTRI 75 mg comprimate filmate
maraviroc

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține maraviroc 75 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

120 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL-AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/418/012

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU FLACON conținând maraviroc 150 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CELSENTRI 150 mg comprimate filmate
maraviroc

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține maraviroc 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL-AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/418/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

celsentri 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI - 150 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CELSENTRI 150 mg comprimate filmate
maraviroc

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conţine maraviroc 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Conţine lecitină din soia: a se vedea prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

60 comprimate filmate

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL-AAAA}

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/07/418/001

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

celsentri 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU FLACON conținând maraviroc 300 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CELSENTRI 300 mg comprimate filmate
maraviroc

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține maraviroc 300 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL-AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/418/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

celsentri 300 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI - 300 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CELSENTRI 300 mg comprimate filmate
maraviroc

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conţine maraviroc 300 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Conţine lecitină din soia: a se vedea prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

60 comprimate filmate

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL-AAAA}

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/07/418/006

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

celsentri 300 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE CU BLISTERE conţinând maraviroc 150 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CELSENTRI 150 mg comprimate filmate
maraviroc

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conţine maraviroc 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Conţine lecitină din soia: a se vedea prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

30 comprimate filmate
60 comprimate filmate
90 comprimate filmate

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL-AAAA}

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

celsentri 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE CU BLISTERE conţinând maraviroc 300 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CELSENTRI 300 mg comprimate filmate
maraviroc

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conţine maraviroc 300 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Conţine lecitină din soia: a se vedea prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

30 comprimate filmate
60 comprimate filmate
90 comprimate filmate

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL-AAAA}

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

celsentri 300 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Celsentri 150 mg comprimate filmate
maraviroc

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conţine maraviroc 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Conţine lecitină din soia: a se vedea prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

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

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL-AAAA}

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/07/418/005

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

celsentri 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Celsentri 300 mg comprimate filmate
maraviroc

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conţine maraviroc 300 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Conţine lecitină din soia: a se vedea prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

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

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL-AAAA}

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/07/418/010

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

celsentri 300 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Celsentri 150 mg comprimate filmate
maraviroc

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conţine maraviroc 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Conţine lecitină din soia: a se vedea prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

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

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL-AAAA}

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/07/418/005

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

celsentri 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Celsentri 300 mg comprimate filmate
maraviroc

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conţine maraviroc 300 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Conţine lecitină din soia: a se vedea prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

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

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL-AAAA}

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/07/418/010

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

celsentri 300 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE a câte 10 comprimate maraviroc 150 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CELSENTRI 150 mg comprimate filmate
maraviroc

2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

ViiV Healthcare (sigla)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL-AAAA}

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot: {număr}

5. ALTE INFORMAŢII

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE a câte 10 comprimate de maraviroc 300 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CELSENTRI 300 mg comprimate filmate
maraviroc

2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

ViiV Healthcare (sigla)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL-AAAA}

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot: {număr}

5. ALTE INFORMAŢII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU FLACON conținând maraviroc 20 mg/ml soluție orală

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CELSENTRI 20 mg/ml soluție orală
maraviroc

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml soluție orală conține maraviroc 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Conținutul flaconului:
230 ml soluție orală
Ambalajul conține un aplicator oral și un adaptor pentru flacon.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL-AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/418/013

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

celsentri 20 mg/ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI – maraviroc 20 mg/ml soluție orală

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CELSENTRI 20 mg/ml soluție orală
maraviroc

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml de soluție orală conține maraviroc 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Conținutul flaconului:
230 ml soluție orală

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/418/013

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informaţii pentru utilizator

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

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestaţi orice reacţie adversă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiţi în acest prospect

1. Ce este CELSENTRI şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi CELSENTRI
3. Cum să luaţi CELSENTRI
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează CELSENTRI
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este CELSENTRI şi pentru ce se utilizează

CELSENTRI conţine o substanţă activă numită maraviroc. Maraviroc aparţine unei clase de medicamente denumite *antagonişti CCR5*. CELSENTRI acţionează prin blocarea receptorului denumit CCR5, pe care HIV îl utilizează pentru a pătrunde şi infecta celulele din sângele dumneavoastră.

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

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

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

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi CELSENTRI

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

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

Atenţionări şi precauţii:

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

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

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

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

- probleme la nivelul **ficatului**, incluzând **hepatită** cronică B sau C. Numai un număr limitat de persoane cu probleme la nivelul ficatului au fost tratate cu CELSENTRI. Poate fi necesar ca funcția ficatului să vă fie atent urmărită. *(Vezi, de asemenea, „Probleme la nivelul ficatului" la pct. 4).*
- **tensiune arterială mică**, incluzând ameţeli atunci când vă ridicaţi în picioare sau vă aşezaţi rapid sau dacă utilizaţi medicamente care reduc tensiunea arterială. Acest lucru este provocat de scăderea bruscă a tensiunii arteriale. Dacă se întâmplă acest lucru, dumneavostră (sau copilul dumneavoastră) întindeţi-vă/să se întindă până când vă simţiţi/se simte mai bine. Atunci când vă ridicaţi, ridicaţi-vă cât mai încet posibil.
- **tuberculoză (TBC)** sau **infecţii fungice** grave. CELSENTRI vă poate creşte riscul de a avea infecţii.
- probleme la nivelul **rinichilor**. Acest lucru este **important în special** dacă luaţi anumite medicamente *(vezi „CELSENTRI împreună cu alte medicamente" mai jos la pct. 2)*.
- **probleme cu inima sau aparatul circulator**. Numai un *număr* limitat *de persoane cu probleme grave la nivelul inimii sau aparatului circulator* au fost tratate cu CELSENTRI.

➔ **Spuneţi medicului dumneavoastră** înainte de a începe tratamentul dacă consideraţi că una dintre aceste situaţii este valabilă pentru dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră).

Afecțiuni la care este necesar să fiţi atent
Unele persoane tratate cu medicamente pentru infecția cu HIV dezvoltă alte afecțiuni, care pot fi grave. Acestea includ:

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

Trebuie să cunoaşteţi semnele şi simptomele importante pe care trebuie să le urmăriţi, cât timp luaţi CELSENTRI.

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

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

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

CELSENTRI împreună cu alte medicamente

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

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) începeţi să luaţi/începe să ia un medicament nou în timp ce luaţi/ia şi CELSENTRI.

Este probabil ca medicamentele care conţin **sunătoare** (*Hypericum perforatum)* să împiedice acţiunea CELSENTRI. **Nu ar trebui să le luați în acelaşi timp cu CELSENTRI.**

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

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

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

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteţi gravidă, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să aveți un copil:

➔ **Discutaţi cu medicul dumneavoastră** despre riscurile şi beneficiile administrării CELSENTRI.

Alăptarea ***nu este recomandată*** la femeile care sunt în evidență cu HIV, deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugarprin laptele matern.
Nu se cunoaşte dacă substanţa activă din CELSENTRI poate ajunge în laptele matern.

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

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor

CELSENTRI vă poate provoca ameţeli.
➔ **Nu conduceţi vehicule, nu mergeți cu bicicleta sau nu folosiţi utilaje și mașini** dacă nu sunteți sigur că nu sunteți afectat.

CELSENTRI conţine lecitină din soia și sodiu.

Nu utilizaţi acest medicament dacă sunteţi alergic la arahide sau soia.

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

3. Cum să luaţi CELSENTRI

Luaţi sau administraţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

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

Ce doză să luați

Adulți
Doza recomandată de CELSENTRI este de 150 mg, 300 mg sau 600 mg de două ori pe zi, în funcţie de alte medicamente pe care le luaţi în asociere. Luaţi întotdeauna doza recomandată de medicul dumneavoastră.

Probleme la nivelul rinichilor
Dacă aveţi vreo problemă la rinichi, medicul dumneavoastră vă poate modifica doza.

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

Adolescenți și copii cu vârsta începând de la 2 ani și cu greutate de cel puțin 10 kg
Medicul dumneavoastră va decide doza corectă de CELSENTRI pe baza greutății și a administrării altor medicamente în același timp.

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

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

Dacă luaţi sau administraţi mai mult CELSENTRI decât trebuie

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

➔ **Informaţi imediat medicul sau mergeţi la cel mai apropiat spital.**

Dacă uitaţi să luaţi sau să administraţi CELSENTRI

Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) uitaţi să luaţi o doză de CELSENTRI, luaţi-o sau administraţi-o imediat ce vă amintiţi şi continuaţi cu următoarea doză la ora obişnuită.

Dacă se apropie momentul să luaţi următoarea doză, nu luaţi sau administraţi doza uitată. Aşteptaţi pentru următoarea doză la ora obişnuită.

Nu luaţi sau administraţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) încetaţi să luaţi/încetează să ia CELSENTRI

Continuaţi să luaţi CELSENTRI până când medicul dumneavoastră vă spune să opriţi tratamentul.

Administrarea medicamentelor la orele indicate în fiecare zi este importantantă, deoarece se asigură faptul că infecţia HIV nu creşte în corpul dumneavoastră. De aceea, este important să continuaţi să luaţi CELSENTRI corect, aşa cum este descris mai sus şi să încetaţi tratamentul numai dacă medicul vă spune acest lucru dumneavoastră (sau copilului dumneavoastră**)**.

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

4. Reacţii adverse posibile

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

Reacții adverse grave – solicitați imediat asistență medicală

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

Dacă aveți oricare dintre următoarele simptome în timp ce luați CELSENTRI:
- umflare a feței, buzelor sau limbii
- dificultăți la respirație
- erupții extinse la nivelul pielii
- febră (temperatură crescută)
- vezicule și descuamare a pielii, în specia în jurul gurii, nasului, ochilor și organelor genitale.

➔ **Solicitați imediat asistență medicală** dacă aveți aceste simptome. **Opriți administrarea CELSENTRI.**

Probleme la nivelul ficatului
Acestea sunt rare şi pot afecta până la 1 din 1000 persoane care iau CELSENTRI.
Semnele includ:
- pierdere a poftei de mâncare
- greaţă sau vărsături
- îngălbenire a pielii sau a albului ochilor
- erupţii trecătoare pe piele sau mâncărime
- senzaţie de oboseală
- durere de stomac sau sensibilitate
- urină închisă la culoare
- somnolenţă şi confuzie
- febră (temperatură crescută)

➔ **Contactaţi imediat un medic** dacă aveţi aceste simptome. **Opriţi administrarea CELSENTRI.**

Alte reacții adverse

Reacţiile adverse frecvente
Acestea pot afecta **1 până la 10 din 100 persoane:**
- diaree, greaţă, durere de stomac, vânturi (*flatulenţă*)
- pierdere a poftei de mâncare
- durere de cap, somn dificil, depresie
- erupţie trecătoare pe piele (*vezi, de asemenea „Reacții alergice grave sau reacții pe piele grave" la începutul pct. 4*)
- senzaţie de slăbiciune sau lipsă de energie, anemie (observată în rezultatele testelor de sânge)
- creştere a valorilor enzimelor hepatice (observată în rezultatele testelor de sânge), care pot fi un semn al problemelor la nivelul ficatului *(vezi, de asemenea, „Probleme la nivelul ficatului" la începutul pct. 4)*.

Reacţii adverse mai puţin frecvente
Acestea pot afecta **până la 1 din 100 persoane**
- infecíe la nivelul plămânului
- infecţii fungice ale esofagului
- crizele convulsive (*convulsii*)
- senzație de amețeală, leșin sau dezorientare atunci când vă ridicaţi în picioare
- insuficienţă renală, prezența proteinelor în urină
- creştere a valorilor concentraţiei unei substanţe cunoscută sub denumirea de CPK (observată în rezultatele testelor de sânge) care este un semn al inflamației sau deteriorării muşchilor.

Reacţii adverse rare

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

- durere în piept (cauzată de reducerea debitului de sânge către inimă)
- scădere a masei musculare
- unele tipuri de cancer, precum cancer al esofagului şi al ductului biliar
- senzaţie de ameţeli, leşin sau senzaţie de leşin apărute atunci când vă ridicaţi în picioare
- scădere a numărului de celule din sânge (observată în rezultatele testelor de sânge)

Alte reacţii adverse posibile ale tratamentului asociat pentru HIV

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

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

Simptomele de infecție și inflamație se pot dezvolta, fiind cauzate de:
- infecții vechi, ascunse, care reapar deoarece organismul luptă împotriva lor
- atacul sistemului imunitar împotriva țesutului sănător din organism *(afecțiuni autoimune)*.

Simptome ale afecțiunilor autoimune se pot dezvolta timp de mai multe luni după ce începeți să luați medicamentul pentru a vă trata infecția cu HIV. Simptomele pot include:
- slăbiciune musculară
- slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și avansează spre trunchi
- palpitații sau tremor
- hiperactivitate (agitație și mișcare excesive.)

Dacă aveți orice simptome de infecție sau dacă observați oricare dintre simptomele menționate mai sus:
➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră**. Nu luați alte medicamente pentru infecție fără recomandarea medicului.

Durere articulară, rigiditate și probleme la nivelul oaselor
Unele persoane tratate cu terapie asociată pentru infecţia cu HIV dezvoltă o afecţiune numită *osteonecroză*. În cadrul acestei boli, o parte din ţesutul osos se distruge din cauza aportului redus de sânge către ţesutul osos.

Nu se cunoaște cât de frecventă este această afecțiune. Puteți fi mai predispus să o dezvoltați:
- dacă luaţi tratament asociat o perioadă lungă de timp
- dacă luaţi concomitent medicamente antiinflamatoare numite corticosteroizi
- în cazul în care consumaţi alcool etilic
- dacă aveţi un sistem imunitar foarte slăbit
- dacă sunteţi supraponderal(ă).

Semnele acestei afecţiuni includ:
- rigiditate a articulaţiilor
- disconfort şi durere (în special la nivelul şoldului, genunchiului sau umărului)
- dificultate la mişcare.

Dacă observați oricare dintre aceste simptome:
- **Spuneți medicului dumneavoastră.**

Raportarea reacţiilor adverse
Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau cu farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteți

raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează CELSENTRI

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

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

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

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

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine CELSENTRI

- Substanţa activă este maraviroc. Fiecare comprimat filmat conţine maraviroc 25 mg, 75 mg, 150 mg sau 300 mg.

- Celelalte componente sunt:

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

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

Cum arată CELSENTRI şi conţinutul ambalajului

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

Comprimatele filmate CELSENTRI 25 mg şi 75 mg sunt disponibile în flacoane a câte 120 de comprimate.
Comprimatele filmate CELSENTRI 150 mg şi 300 mg sunt disponibile în flacoane a câte 60 de comprimate sau în cutii cu blistere conţinând 30, 60, 90 comprimate filmate şi ambalaje multiple conţinând 180 (2 cutii a 90) comprimate filmate.

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

Deţinătorul Autorizaţiei de Punere pe Piaţă

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

Fabricantul

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

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

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

България
ViiV Healthcare BV
Тел.: +359 80018205

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

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

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

Eesti
ViiV Healthcare BV
Tel: +372 8002640

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

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

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

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Lietuva
ViiV Healthcare BV
Tel: +370 80000334

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

Magyarország
ViiV Healthcare BV
Tel.: +36 80088309

Malta
ViiV Healthcare BV
Tel: +356 80065004

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

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

România
ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: +421 800500589

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

Κύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: +357 80070017

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: +371 80205045

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

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Alte surse de informații

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Europene a Medicamentului http://www.ema.europa.eu/

Prospect: informaţii pentru utilizator

CELSENTRI 20 mg/ml soluție orală
maraviroc

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestaţi orice reacţie adversă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiţi în acest prospect

1. Ce este CELSENTRI şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi CELSENTRI
3. Cum să luaţi CELSENTRI
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează CELSENTRI
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este CELSENTRI şi pentru ce se utilizează

CELSENTRI conţine o substanţă activă numită maraviroc. Maraviroc aparţine unei clase de medicamente denumite antagonişti CCR5. CELSENTRI acţionează prin blocarea receptorului denumit CCR5, pe care HIV îl utilizează pentru a pătrunde şi infecta celulele din sângele dumneavoastră.

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

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

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

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi CELSENTRI

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

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

Atenţionări şi precauţii

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

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

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

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

- probleme la nivelul **ficatului**, incluzând **hepatită** cronică B sau C. Numai un număr limitat de persoane cu probleme la nivelul ficatului au fost tratate cu CELSENTRI. Poate fi necesar ca funcția ficatului să vă fie atent urmărită. *(Vezi, de asemenea, „Probleme la nivelul ficatului" la pct. 4).*
- **tensiune arterială mică**, incluzând ameţeli atunci când vă ridicaţi în picioare sau vă aşezaţi rapid sau dacă utilizaţi medicamente care reduc tensiunea arterială. Acest lucru este provocat de scăderea bruscă a tensiunii arteriale. Dacă se întâmplă acest lucru, dumneavostră (sau copilul dumneavoastră) întindeţi-vă/să se întindă până când vă simţiţi/se simte mai bine. Atunci când vă ridicaţi, ridicaţi-vă cât mai încet posibil.
- **tuberculoză (TBC)** sau **infecţii fungice** grave. CELSENTRI vă poate creşte riscul de a avea infecţii.
- probleme la nivelul **rinichilor**. Acest lucru este important în special dacă luaţi anumite medicamente *(vezi „CELSENTRI împreună cu alte medicamente" mai jos la pct. 2)*.
- **probleme cu inima sau aparatul circulator**. Numai un număr limitat de persoane cu probleme grave la nivelul inimii sau aparatului circulator au fost tratate cu CELSENTRI.

➔ **Spuneţi medicului dumneavoastră** înainte de a începe tratamentul dacă consideraţi că una dintre aceste situaţii este valabilă pentru dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră).

Afecțiuni la care este necesar să fiţi atent
Unele persoane tratate cu medicamente pentru infecția cu HIV dezvoltă alte afecțiuni, care pot fi grave. Acestea includ:

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

Trebuie să cunoaşteţi semnele şi simptomele importante pe care trebuie să le urmăriţi, cât timp luaţi CELSENTRI.

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

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

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

CELSENTRI împreună cu alte medicamente

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

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) începeţi să luaţi/începe să ia un medicament nou în timp ce luaţi/ia şi CELSENTRI.

Este probabil ca medicamentele care conţin **sunătoare** (*Hypericum perforatum)* să împiedice acţiunea CELSENTRI. **Nu ar trebui să le luați în acelaşi timp cu CELSENTRI.**

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

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

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

Sarcina şi alăptarea

Dacă sunteţi gravidă, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să aveţi un copil:

➔ **Discutaţi cu medicul dumneavoastră** despre riscurile şi beneficiile administrării CELSENTRI.

Alăptarea ***nu este recomandată*** la femeile care sunt în evidență cu HIV, deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.
Nu se cunoaşte dacă substanţa activă din CELSENTRI poate ajunge în laptele matern.

Dacă alăptaţi sau intenţionaţi să alăptaţi, ***trebuie să discutaţi cu*** medicul dumneavoastră ***cât mai curând posibil***
Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor

CELSENTRI vă poate provoca ameţeli.
➔ **Nu conduceţi vehicule, nu mergeţi cu bicicleta sau nu folosiţi utilaje și mașini** dacă nu sunteţi sigur că nu sunteţi afectat.

CELSENTRI conține benzoat de sodiu și sodiu.

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

CELSENTRI conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) în fiecare mL, adică practic " nu conține sodiu".

3. Cum să luaţi CELSENTRI

Luaţi sau administraţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

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

Ce doză să luați

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

Probleme la nivelul rinichilor
Dacă aveţi vreo problemă la rinichi, medicul dumneavoastră vă poate modifica doza.

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

Adolescenți și copii cu vârsta începând de la 2 ani și cu greutate de cel puțin 10 kg
Medicul dumneavoastră va decide doza corectă de CELSENTRI pe baza greutății și a administrării altor medicamente în același timp.

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

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

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

Dacă luaţi sau administraţi mai mult CELSENTRI decât trebuie

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

➔ **Informaţi imediat medicul sau mergeţi la cel mai apropiat spital.**

Dacă uitaţi să luaţi sau să administraţi CELSENTRI

Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) uitaţi să luaţi o doză de CELSENTRI, luaţi-o sau administraţi-o imediat ce vă amintiţi şi continuaţi cu următoarea doză la ora obişnuită.

Dacă se apropie momentul să luaţi următoarea doză, nu luaţi sau administraţi doza uitată. Aşteptaţi pentru următoarea doză la ora obişnuită.

Nu luaţi sau administraţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

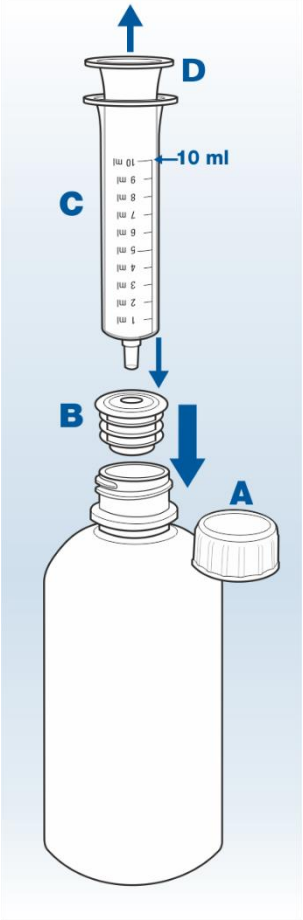
Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) încetaţi să luaţi/încetează să ia CELSENTRI

Continuaţi să luaţi CELSENTRI până când medicul dumneavoastră vă spune să opriţi tratamentul.

Administrarea medicamentelor la orele indicate în fiecare zi este importantantă, deoarece se asigură faptul că infecţia HIV nu creşte în corpul dumneavoastră. De aceea, este important să continuaţi să luaţi CELSENTRI corect, aşa cum este descris mai sus şi să încetaţi tratamentul numai dacă medicul vă spune acest lucru dumneavoastră (sau copilului dumneavoastră**)**.

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

Cum să măsurați doza și să luați medicamentul



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

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

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

4. Reacţii adverse posibile

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

Reacții adverse grave – solicitați imediat asistență medicală

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

Dacă aveți oricare dintre următoarele simptome în timp ce luați CELSENTRI:
- umflare a feței, buzelor sau limbii
- dificultăți la respirație
- erupții extinse la nivelul pielii
- febră (temperatură crescută)
- vezicule și descuamare a pielii, în specia în jurul gurii, nasului, ochilor și organelor genitale.

➔ **Solicitați imediat asistență medicală** dacă aveți aceste simptome. **Opriți administrarea CELSENTRI.**

Probleme la nivelul ficatului
Acestea sunt rare şi pot afecta până la 1 din 1000 persoane care iau CELSENTRI.
Semnele includ:
- pierdere a poftei de mâncare
- greaţă sau vărsături
- îngălbenire a pielii sau a albului ochilor
- erupţii trecătoare pe piele sau mâncărime
- senzaţie de oboseală
- durere de stomac sau sensibilitate
- urină închisă la culoare
- somnolenţă şi confuzie
- febră (temperatură crescută)

➔ **Contactaţi imediat un medic** dacă aveţi aceste simptome. **Opriţi administrarea CELSENTRI.**

Alte reacții adverse

Reacţiile adverse frecvente
Acestea pot afecta **1 până la 10 din 100 persoane:**
- diaree, greaţă, durere de stomac, vânturi (*flatulenţă*)
- pierdere a poftei de mâncare
- durere de cap, somn dificil, depresie
- erupţie trecătoare pe piele (*vezi, de asemenea „Reacții alergice grave sau reacții pe piele grave" la începutul pct. 4*)
- senzaţie de slăbiciune sau lipsă de energie, anemie (observată în rezultatele testelor de sânge)
- creştere a valorilor enzimelor hepatice (observată în rezultatele testelor de sânge), care pot fi un semn al problemelor la nivelul ficatului *(vezi, de asemenea, „Probleme la nivelul ficatului" la începutul pct. 4)*.

Reacţii adverse mai puţin frecvente
Acestea pot afecta **până la 1 din 100 persoane**:
- infecíe la nivelul plămânului
- infecţii fungice ale esofagului
- crizele convulsive (*convulsii*)
- senzație de amețeală, leșin sau dezorientare atunci când vă ridicaţi în picioare

- insuficienţă renală, prezența proteinelor în urină
- creştere a valorilor concentraţiei unei substanţe cunoscută sub denumirea de CPK (observată în rezultatele testelor de sânge) care este un semn al inflamației sau deteriorării muşchilor.

Reacţii adverse rare

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

- durere în piept (cauzată de reducerea debitului de sânge către inimă)
- scădere a masei musculare
- unele tipuri de cancer, precum cancer al esofagului şi al ductului biliar
- senzaţie de ameţeli, leşin sau senzaţie de leşin apărute atunci când vă ridicaţi în picioare
- scădere a numărului de celule din sânge (observată în rezultatele testelor de sânge)

Alte reacţii adverse posibile ale tratamentului asociat pentru HIV

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

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

Simptomele de infecție și inflamație se pot dezvolta, fiind cauzate de:
- infecții vechi, ascunse, care reapar deoarece organismul luptă împotriva lor
- atacul sistemului imunitar împotriva țesutului sănător din organism *(afecțiuni autoimune)*.

Simptome ale afecțiunilor autoimune se pot dezvolta timp de mai multe luni după ce începeți să luați medicamentul pentru a vă trata infecția cu HIV. Simptomele pot include:
- slăbiciune musculară
- slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și avansează spre trunchi
- palpitații sau tremor
- hiperactivitate (agitație și mișcare excesive.)

Dacă aveți orice simptome de infecție sau dacă observați oricare dintre simptomele menționate mai sus:
➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră**. Nu luați alte medicamente pentru infecție fără recomandarea medicului.

Durere articulară, rigiditate și probleme la nivelul oaselor
Unele persoane tratate cu terapie asociată pentru infecţia cu HIV dezvoltă o afecţiune numită *osteonecroză*. În cadrul acestei boli, o parte din ţesutul osos se distruge din cauza aportului redus de sânge către ţesutul osos.

Nu se cunoaște cât de frecventă este această afecțiune. Puteți fi mai predispus să o dezvoltați:
- dacă luaţi tratament asociat o perioadă lungă de timp
- dacă luaţi concomitent medicamente antiinflamatoare numite corticosteroizi
- în cazul în care consumaţi alcool etilic
- dacă aveţi un sistem imunitar foarte slăbit
- dacă sunteţi supraponderal(ă).

Semnele acestei afecţiuni includ:
- rigiditate a articulaţiilor
- disconfort şi durere (în special la nivelul şoldului, genunchiului sau umărului)
- dificultate la mişcare.

Dacă observați oricare dintre aceste simptome:
- **Spuneți medicului dumneavoastră.**

Raportarea reacţiilor adverse
Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau cu farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează CELSENTRI

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

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

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

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

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine CELSENTRI

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

Cum arată CELSENTRI şi conţinutul ambalajului

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

Deţinătorul Autorizaţiei de Punere pe Piaţă

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

Fabricantul

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

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

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

България
ViiV Healthcare BV
Тел.: +359 80018205

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

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

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

Eesti
ViiV Healthcare BV
Tel: +372 8002640

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

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

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

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Lietuva
ViiV Healthcare BV
Tel: +370 80000334

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

Magyarország
ViiV Healthcare BV
Tel.: +36 80088309

Malta
ViiV Healthcare BV
Tel: +356 80065004

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

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

România
ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: +421 800500589

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

Κύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: +357 80070017

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: +371 80205045

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

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Alte surse de informații

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Europene a Medicamentului http://www.ema.europa.eu/