

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CELSENTRI 150 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1. Opis ogólny

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg marawiroku.

2.2. Skład jakościowy i ilościowy

Substancje pomocnicze

Każda 150 mg tabletka powlekana zawiera 0,84 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Niebieskie, obustronnie wypukłe, owalne tabletki powlekane, z wytłoczonym napisem „MVC 150”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

CELSENTRI, w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów zakażonych wirusem HIV-1, o ustalonym powinowactwie tylko do koreceptora CCR5, którzy byli wcześniej leczeni lekami tego typu (patrz punkt 4.2).

Wskazanie to zostało ustalone na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności, pochodzących z dwóch badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, z udziałem pacjentów leczonych wcześniej lekami przeciwretrowirusowymi (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu zakażeń wirusem HIV.

Przed zastosowaniem produktu CELSENTRI należy potwierdzić, że jedynym wykrywalnym wirusem jest HIV-1 CCR5-tropowy (tj. nie są wykrywalne: wirus wykazujący tropizm do CXCR4 ani wirus o tropizmie podwójnym lub mieszanym), wykorzystując odpowiednio zwalidowaną i czułą metodę wykrywania w świeżo pobranej próbce krwi. W badaniach klinicznych CELSENTRI wykorzystywano test Monogram Trofile (patrz punkt 4.4 i 5.1). Inne testy fenotypowe i genotypowe podlegają obecnie ocenie. Tropizm wirusów nie może być bezpiecznie określany na podstawie historii dotychczasowego leczenia i oceny przechowywanych próbek.

Brak danych dotyczących ponownego zastosowania produktu CELSENTRI u pacjentów zakażonych wcześniej jedynie wykrywalnym wirusem HIV-1 CCR5-tropowym, u których niepowodzeniem zakończyła się terapia produktem CELSENTRI (lub innym antagonistą CCR5) z wykrywalnym wirusem wykazującym tropizm do CXCR4 lub wirusem o tropizmie podwójnym lub mieszanym. Brak danych dotyczących zmiany produktu leczniczego pochodzącego z innej grupy leków

przeciwwirusowych na CELSENTRI u pacjentów z supresją wirologiczną. Należy rozważyć inne metody leczenia.

Dorośli: zalecana dawka produktu CELSENTRI wynosi 150 mg, 300 mg lub 600 mg dwa razy na dobę, zależnie od interakcji z jednocześnie przyjmowanymi lekami przeciwwirusowymi oraz innymi produktami leczniczymi (patrz Tabela 2 w punkcie 4.5). Produkt CELSENTRI można przyjmować niezależnie od posiłków.

Dzieci: produkt CELSENTRI nie jest zalecany do stosowania u dzieci ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa, skuteczności i farmakokinetyki (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku: dostępne dane na temat pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone (patrz punkt 5.2), dlatego produkt CELSENTRI należy u tych pacjentów stosować ostrożnie.

Zaburzenia czynności nerek: dostosowanie dawki jest zalecane jedynie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, którzy przyjmują silnie działające inhibitory CYP3A4, takie jak:

- inhibitory proteazy (z wyjątkiem typranawiru z rytonawirem),
- ketokonazol, itraconazol, klarytromycyna, telitromycyna.

Produkt CELSENTRI należy stosować z ostrożnością u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny, CLcr <30 ml/min), równocześnie przyjmujących silnie działające inhibitory CYP3A4 (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Należy zmodyfikować dawkę oraz przerwy między dawkami produktu CELSENTRI u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (CLcr <80 ml/min), w tym u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end stage renal disease, ESRD) z koniecznością dializowania (Tabela 1 poniżej). Zalecenia dotyczące dawkowania opierają się na danych z badania dotyczącego zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 5.2) oraz modelowaniu danych farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia.

Tabela 1. Dawka i dostosowanie przerw między dawkami leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zalecana przerwa między dawkami CELSENTRI	Klirens kreatyniny (CLcr) (ml/min) <80 ml/min
Jeśli stosowany bez silnie działających inhibitorów CYP3A4 lub jeśli stosowany jednocześnie z typranawirem podawanym z rytonawirem	Nie ma konieczności dostosowania przerw między dawkami
Jeśli stosowany jednocześnie z fosamprenawirem podawanym z rytonawirem	CELSENTRI 150 mg co 12 godzin
Jeśli stosowany jednocześnie z silnie działającymi inhibitorami CYP3A4, jak sakwinawir z rytonawirem, lopinawir z rytonawirem, darunawir z rytonawirem, atazanawir z rytonawirem, ketokonazol	CELSENTRI 150 mg co 24 godziny

Zaburzenia czynności wątroby: dostępne dane na temat pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone, dlatego produkt CELSENTRI należy u tych pacjentów stosować ostrożnie (patrz punkt 4.4 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na orzeszki ziemne albo na soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt CELSENTRI należy stosować jako element schematu skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego. Optymalną metodą jest połączenie produktu CELSENTRI z innymi lekami, na które wrażliwy jest wirus występujący u pacjenta (patrz punkt 5.1).

Produkt CELSENTRI należy stosować tylko wtedy, gdy wykrywalny jest jedynie wirus HIV-1 CCR5-tropowy (tj. nie są wykrywalne: wirus wykazujący tropizm do CXCR4 ani wirus o tropizmie podwójnym lub mieszanym), co potwierdzono z pomocą odpowiednio zwalidowanej i czułej metody diagnostycznej (patrz punkt 4.1, 4.2 oraz 5.1). W badaniach klinicznych CELSENTRI wykorzystywano test Monogram Trofile. Inne testy fenotypowe i genotypowe podlegają obecnie ocenie. Tropizm wirusów nie może być przewidziany na podstawie historii dotychczasowego leczenia lub oceny przechowywanych próbek.

U pacjentów zakażonych HIV-1 w miarę upływu czasu zachodzą zmiany tropizmu wirusowego. Dlatego istnieje konieczność rozpoczęcia terapii wkrótce po przeprowadzeniu testu tropizmu.

Wykazano, że podstawowa oporność na inne grupy leków przeciwretrowirusowych u wcześniej niewykrytych wirusów z mniejszej populacji wirusowej, wykazujących tropizm do CXCR4, jest podobna do stwierdzonej w przypadku wirusa wykazującego tropizm do CCR5.

Stosowania produktu CELSENTRI nie można zalecić u pacjentów wcześniej nieleczonych lekami przeciwretrowirusowymi na podstawie wyników badań klinicznych przeprowadzonych w tej populacji (patrz punkt 5.1).

Dostosowanie dawki: lekarz powinien upewnić się, że dawka produktu CELSENTRI została odpowiednio dobrana w przypadku równoczesnego stosowania inhibitorów i (lub) induktorów CYP3A4, ponieważ może to wpływać na stężenie i działanie lecznicze marawiroku (patrz punkt 4.2 i 4.5). Należy również zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego dla innych leków przeciwretrowirusowych stosowanych w ramach leczenia skojarzonego.

Informowanie pacjentów: pacjentów należy poinformować, że nie wykazano, aby leczenie przeciwretrowirusowe, w tym także zawierające produkt CELSENTRI, mogło zapobiegać ryzyku przekazywania wirusa HIV innym osobom podczas kontaktów seksualnych lub w wyniku zakażenia krwi. Należy stale stosować odpowiednie środki ostrożności. Pacjentów należy również poinformować, że produkt CELSENTRI nie prowadzi do wyleczenia zakażenia HIV-1.

Niedociśnienie ortostatyczne: w badaniach u zdrowych ochotników po podaniu produktu CELSENTRI w dawkach większych od dawki zalecanej obserwowano przypadki objawowego niedociśnienia ortostatycznego, które występowało częściej niż w grupie otrzymującej placebo. Jednak u pacjentów zakażonych HIV w badaniach 3 fazy, w których produkt CELSENTRI był podawany w dawkach zalecanych, niedociśnienie ortostatyczne obserwowano z podobną częstością jak po podaniu placebo (około 0,5%). Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu CELSENTRI u pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym stwierdzonym w wywiadzie lub stosujących równocześnie inne leki o znanym działaniu obniżającym ciśnienie tętnicze.

Wpływ na odporność: antagoniści CCR5 mogą osłabiać odpowiedź immunologiczną na niektóre zakażenia. Należy brać to pod uwagę podczas leczenia takich zakażeń, jak czynna gruźlica i inwazyjne infekcje grzybicze. W głównych badaniach rejestracyjnych występowanie schorzeń definiujących AIDS było podobne w grupie CELSENTRI i w grupie placebo.

Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe: dostępne są nieliczne dane na temat stosowania CELSENTRI u pacjentów z ciężką chorobą sercowo-naczyniową, dlatego należy zachować szczególną ostrożność stosując CELSENTRI u tych pacjentów. W badaniu rejestracyjnym obejmującym pacjentów poddawanych wcześniejszemu leczeniu (MOTIVATE), przypadki choroby wieńcowej serca były częstsze wśród pacjentów leczonych CELSENTRI niż wśród otrzymujących placebo (11 w czasie 609 pacjento/lat vs 0 w czasie 111 pacjento/lat w trakcie obserwacji). W leczeniu pacjentów niepoddawanych wcześniejszemu leczeniu (MERIT) takie reakcje występowały z podobnie małą częstością po zastosowaniu CELSENTRI i produktu porównawczego (efawirenz).

W trakcie podawania CELSENTRI zdrowym ochotnikom w dawkach wyższych niż zalecane, niedociśnienie ortostatyczne występowało częściej niż podczas podawania placebo. Jednak kiedy CELSENTRI podawano w dawce zalecanej w leczeniu zakażenia HIV w badaniach 3 fazy, niedociśnienie ortostatyczne obserwowano z częstością podobną jak podczas podawania placebo i (lub) produktu porównawczego. Należy zachować ostrożność podczas podawania CELSENTRI u pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym lub jednocześnie z lekami, które mogą obniżać ciśnienie krwi.

Zespół reaktywacji immunologicznej: u pacjentów zakażonych wirusem HIV i ze znacznym niedoborem immunologicznym w momencie wdrożenia skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (CART, ang. combination antiretroviral therapy) może wystąpić reakcja zapalna w odpowiedzi na bezobjawowe lub reszkowe zakażenia oportunistyczne. Wynikiem tego mogą być ciężkie stany kliniczne lub zaostrzenie istniejących objawów. Na ogół reakcje takie były obserwowane w ciągu pierwszych kilku tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Przykładem jest zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) ogniskowe zakażenia wywołane przez mykobakterie oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (poprzednio *Pneumocystis carinii*). Wszelkie objawy zapalenia należy zdiagnozować i w razie konieczności rozpocząć leczenie.

Martwica kości: uważa się, że choroba ta ma etiologię wieloczynnikową (w tym stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, zwiększony współczynnik masy ciała), ale przypadki martwicy kości opisywano zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną infekcją wirusem HIV i (lub) długotrwałym narażeniem na skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe (CART). Należy pouczyć pacjentów o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia bólów lub sztywności stawów albo trudności w poruszaniu się.

Zaburzenia czynności wątroby: nie prowadzono swoiście ukierunkowanych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu CELSENTRI u pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby.

Zgłaszano przypadki hepatotoksyczności oraz niewydolności wątroby z cechami alergii, występującej w związku z przyjmowaniem produktu CELSENTRI. Ponadto obserwowano zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych dotyczących wątroby po zastosowaniu CELSENTRI podczas badań u pacjentów z zakażeniem HIV poddawanych uprzednio leczeniu, jakkolwiek nie stwierdzono ogólnego zwiększenia nieprawidłowości wyników testów czynności wątroby stopnia 3/4 wg ACTG (ang. AIDS Clinical Trial Group) (patrz punkt 4.8). Choroby wątroby i dróg żółciowych w grupie pacjentów niepoddawanych wcześniejszemu leczeniu występowały rzadko i równomiernie w leczonych grupach (patrz punkt 4.8). U pacjentów z uprzednio występującym zaburzeniem czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, częściej mogą występować zaburzenia czynności wątroby podczas stosowania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego i należy ich monitorować zgodnie ze standardową procedurą.

Przerwanie stosowania produktu CELSENTRI należy poważnie rozważyć u pacjentów z objawami ostrego zapalenia wątroby, zwłaszcza jeśli podejrzewa się nadwrażliwość związaną z lekiem lub w przypadku zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych z jednoczesnym występowaniem wysypki lub innych ogólnoustrojowych objawów potencjalnej nadwrażliwości (np. swędząca wysypka, eozynofilia lub zwiększone stężenie IgE).

Z uwagi na to, że dane dotyczące pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B lub C są bardzo ograniczone, należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania u nich produktu CELSENTRI. W przypadku równoczesnego stosowania leków przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B i (lub) C należy również zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego każdego z tych leków.

Z uwagi na ograniczone doświadczenia dotyczące stosowania produktu CELSENTRI u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby, lek ten należy stosować ostrożnie w tej populacji (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek: u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, leczonych wzmocnionymi inhibitorami proteazy (IP) w skojarzeniu z produktem CELSENTRI, może wystąpić zwiększone ryzyko niedociśnienia ortostatycznego. Ryzyko to jest związane z możliwością zwiększenia się maksymalnego stężenia marawiroku, jeśli CELSENTRI jest podawany u tych pacjentów w skojarzeniu z wzmocnionymi inhibitorami proteazy. Ryzyko niedociśnienia ortostatycznego jest największe, jeśli CELSENTRI jest podawany w skojarzeniu z inhibitorami proteazy o najsilniejszym działaniu hamującym CYP3A4 (sakwinawir z rytonawirem, darunawir z rytonawirem, lopinawir z rytonawirem). U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek często współistnieją choroby układu krążenia i może u nich zwiększać się ryzyko zdarzeń niepożądanych ze strony układu krążenia, wywołanych przez niedociśnienie ortostatyczne. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek leczonych jednocześnie silnymi inhibitorami CYP3A4. Dostosowanie dawek opiera się na modelowaniu i symulacjach (patrz punkt 4.2, 4.5 i 5.2).

Lecytyna sojowa: produkt CELSENTRI zawiera lecytynę sojową. Jeśli u pacjenta występuje nadwrażliwość na orzeszki ziemne lub soję, nie należy stosować produktu CELSENTRI.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Marawirok jest substratem izoenzymu CYP3A4 należącego do układu cytochromu P450. Równoczesne podawanie produktu CELSENTRI i produktów leczniczych pobudzających aktywność CYP3A4 może zmniejszać stężenie marawiroku i osłabiać jego działanie lecznicze. Podawanie produktu CELSENTRI jednocześnie z produktami leczniczymi, które hamują aktywność CYP3A4, może zwiększać stężenie marawiroku w osoczu. Zalecane jest dostosowanie dawki w przypadku podawania produktu CELSENTRI razem z inhibitorami i (lub) induktorami CYP3A4. Dalsze szczegóły dotyczące równocześnie stosowanych produktów leczniczych są przedstawione poniżej (patrz Tabela 2).

Badania z użyciem mikrosomów wątroby ludzkiej i rekombinowanych układów enzymatycznych wykazały, że w klinicznie istotnych stężeniach marawirok nie hamuje aktywności żadnego z ważnych enzymów cytochromu P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4). Marawirok nie wykazywał klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę midazolamu, doustnych środków antykoncepcyjnych, takich jak etynylestradiol i lewonorgestrel, ani na stosunek 6 β -hydrokortyzolu do kortyzolu w moczu, co świadczy o braku działania hamującego lub pobudzającego na CYP3A4 *in vivo*. Nie można wykluczyć możliwego zahamowania CYP2D6 w przypadku dużego narażenia na działanie marawiroku. Na podstawie danych uzyskanych *in vitro* i danych klinicznych można wnioskować, że potencjalny wpływ marawiroku na farmakokinetykę produktów leczniczych stosowanych równocześnie jest niewielki.

Klirens nerkowy stanowi około 23% całkowitego klirensu marawiroku, jeśli marawirok podawany jest bez inhibitorów CYP3A4. Ponieważ w grę wchodzi zarówno procesy bierne, jak i czynne, istnieje możliwość konkurencyjnego wpływu na wydalanie innych substancji czynnych usuwanych przez nerki. Jednak równoczesne podawanie produktu CELSENTRI z tenofowirem (substrat metabolizmu nerkowego) i ko-trimoksazolem (zawiera trimetoprym, który jest inhibitorem transportu kationów w nerkach) nie wykazało wpływu na farmakokinetykę marawiroku. Ponadto podawanie produktu CELSENTRI w skojarzeniu z lamiwudyną lub zydowudyną nie wykazało wpływu marawiroku na farmakokinetykę lamiwudyny (usuwanej głównie przez nerki) ani zydowudyny (metabolizowanej

bez udziału P450 i usuwanej przez nerki). Badania *in vitro* wskazują, że marawirok może hamować P-glikoproteinę w jelitach, tym samym wpływając na biodostępność niektórych leków.

Tabela 2. Interakcje i zalecenia dawkowania w przypadku podawania innych produktów leczniczych

Produkt leczniczy wg grupy terapeutycznej (dawka produktu CELSENTRI stosowana w badaniu klinicznym)	Wpływ na stężenie leku Zmiana średniej geometrycznej, jeśli nie określono inaczej	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
LEKI PRZECIWZAKAŹNE		
Przeciwwretrowirusowe		
NRTI		
Lamiwudyna 150 mg 2 razy na dobę (marawirok 300 mg 2 razy na dobę)	Lamiwudyna AUC ₁₂ : ↔ 1,13 Lamiwudyna C _{max} : ↔ 1,16 Nie mierzono stężenia marawiroku, nie oczekuje się żadnego efektu.	Nie stwierdzono ani nie oczekuje się istotnej interakcji. CELSENTRI w dawce 300 mg 2 razy na dobę oraz NRTI mogą być podawane jednocześnie bez konieczności modyfikacji dawki.
Tenofowir 300 mg raz na dobę (marawirok 300 mg 2 razy na dobę)	Marawirok AUC ₁₂ : ↔ 1,03 Marawirok C _{max} : ↔ 1,03 Nie mierzono stężenia tenofowiru, nie oczekuje się żadnego efektu.	
Zydowudyna 300 mg 2 razy na dobę (marawirok 300 mg 2 razy na dobę)	Zydowudyna AUC ₁₂ : ↔ 0,98 Zydowudyna C _{max} : ↔ 0,92 Nie mierzono stężenia marawiroku, nie oczekuje się żadnego efektu.	
Inhibitory integrazy		
Raltegrawir 400 mg 2 razy na dobę (marawirok 300 mg 2 razy na dobę)	Marawirok AUC ₁₂ : ↓ 0,86 Marawirok C _{max} : ↓ 0,79 Raltegrawir AUC ₁₂ : ↓ 0,63 Raltegrawir C _{max} : ↓ 0,67 Raltegrawir C ₁₂ : ↓ 0,72	Nie stwierdzono klinicznie istotnej interakcji. CELSENTRI w dawce 300 mg 2 razy na dobę oraz raltegrawir mogą być podawane jednocześnie bez konieczności modyfikacji dawki.
NNRTI		
Efawirenz 600 mg raz na dobę (marawirok 100 mg 2 razy na dobę)	Marawirok AUC ₁₂ : ↓ 0,55 Marawirok C _{max} : ↓ 0,49 Nie mierzono stężenia efawirenu, nie oczekuje się żadnego efektu.	Dawkę produktu CELSENTRI należy zwiększyć do 600 mg 2 razy na dobę w przypadku jednoczesnego podawania z efawirenzem bez silnego inhibitora CYP3A4. Stosowanie z efawirenzem i z inhibitorami proteazy, patrz osobne zalecenia poniżej.
Etrawiryna 200 mg 2 razy na dobę (marawirok 300 mg 2 razy na dobę)	Marawirok AUC ₁₂ : ↓ 0,47 Marawirok C _{max} : ↓ 0,40 Etrawiryna AUC ₁₂ : ↔ 1,06 Etrawiryna C _{max} : ↔ 1,05 Etrawiryna C ₁₂ : ↔ 1,08	Etrawiryna jest wskazana tylko do stosowania w skojarzeniu ze wzmacnianymi inhibitorami proteazy. Stosowanie z etrawiryną i z inhibitorami proteazy, patrz poniżej.
Newirapina 200 mg 2 razy na dobę (marawirok 300 mg pojedyncza dawka)	Marawirok AUC ₁₂ : ↔ porównane do danych historycznych Marawirok C _{max} : ↑ porównane do danych historycznych Nie mierzono stężenia newirapiny, nie oczekuje się żadnego efektu.	Porównanie do danych historycznych wskazuje, że CELSENTRI 300 mg 2 razy na dobę i newirapina mogą być podawane jednocześnie bez konieczności modyfikacji dawki.
Inhibitory proteazy		
Atazanawir 400 mg raz na dobę (marawirok 300 mg 2 razy na dobę)	Marawirok AUC ₁₂ : ↑ 3,57 Marawirok C _{max} : ↑ 2,09 Nie mierzono stężenia atazanawiru, nie oczekuje się żadnego efektu.	Dawkę produktu CELSENTRI należy zmniejszyć do 150 mg 2 razy na dobę w przypadku jednoczesnego podawania

Atazanawir + rytonawir 300 mg + 100 mg raz na dobę (marawirok 300 mg 2 razy na dobę)	Marawirok AUC ₁₂ : ↑ 4,88 Marawirok C _{max} : ↑ 2,67 Nie mierzono stężeń atazanawiru i rytonawiru, nie oczekuje się żadnego efektu.	z inhibitorami proteazy; z wyjątkiem skojarzenia z typranawirem z rytonawirem lub fosamprenawirem z rytonawirem, wtedy dawka produktu CELSENTRI powinna wynosić 300 mg 2 razy na dobę. Marawirok nie wpływa znacząco na stężenie leków z grupy inhibitorów proteazy.
Lopinawir + rytonawir 400 mg + 100 mg 2 razy na dobę (marawirok 300 mg 2 razy na dobę)	Marawirok AUC ₁₂ : ↑ 3,95 Marawirok C _{max} : ↑ 1,97 Nie mierzono stężeń lopinawiru i rytonawiru, nie oczekuje się żadnego efektu.	
Sakwinawir + rytonawir 1000 mg + 100 mg 2 razy na dobę (marawirok 100 mg 2 razy na dobę)	Marawirok AUC ₁₂ : ↑ 9,77 Marawirok C _{max} : ↑ 4,78 Nie mierzono stężeń sakwinawiru i rytonawiru, nie oczekuje się żadnego efektu.	
Darunawir + rytonawir 600 mg + 100 mg 2 razy na dobę (marawirok 150 mg 2 razy na dobę)	Marawirok AUC ₁₂ : ↑ 4,05 Marawirok C _{max} : ↑ 2,29 Stężenia darunawiru i rytonawiru były zgodne z danymi historycznymi.	
Nelfinawir	Dane dotyczące jednoczesnego stosowania z nelfinawirem są ograniczone. Nelfinawir należy do silnie działających inhibitorów CYP3A4 i oczekuje się, że będzie zwiększał stężenie marawiroku.	
Indynawir	Dane dotyczące jednoczesnego stosowania z indynawirem są ograniczone. Indynawir należy do silnych inhibitorów CYP3A4. Analiza PK w populacji w trakcie badań klinicznych 3 fazy sugeruje, iż zmniejszenie dawki marawiroku w przypadku podawania z indynawirem umożliwia uzyskanie odpowiedniej ekspozycji na marawirok.	
Fosamprenawir + rytonawir	Fosamprenawir należy do umiarkowanie silnych inhibitorów CYP3A4. Badania PK w populacji sugerują, że modyfikacja dawki marawiroku nie jest konieczna.	
Typranawir + rytonawir 500 mg + 200 mg 2 razy na dobę (marawirok 150 mg 2 razy na dobę)	Marawirok AUC ₁₂ : ↔ 1,02 Marawirok C _{max} : ↔ 0,86 Stężenia typranawiru i rytonawiru były zgodne z danymi historycznymi.	CELSENTRI 300 mg 2 razy na dobę i typranawir z rytonawirem lub fosamprenawir z rytonawirem mogą być podawane jednocześnie, bez konieczności modyfikacji dawki.
<i>NNRTI + inhibitory proteazy</i>		
Efawirenz 600 mg raz na dobę i lopinawir + rytonawir 400mg + 100 mg 2 razy na dobę (marawirok 300 mg 2 razy na dobę)	Marawirok AUC ₁₂ : ↑ 2,53 Marawirok C _{max} : ↑ 1,25 Nie mierzono stężeń efawirenu, lopinawiru i rytonawiru, nie oczekuje się żadnego efektu	Dawkę produktu CELSENTRI należy zmniejszyć do 150 mg 2 razy na dobę w przypadku jednoczesnego podawania z efawirenzem i w skojarzeniu z inhibitorami proteazy (z wyjątkiem skojarzenia fosamprenawiru z rytonawirem, wtedy dawka powinna wynosić 300 mg 2 razy na dobę lub skojarzenia typranawiru z rytonawirem, wtedy dawka powinna wynosić 600 mg 2 razy na dobę).
Efawirenz 600 mg raz na dobę i sakwinawir + rytonawir 1000 mg + 100 mg 2 razy na dobę (marawirok 100 mg 2 razy na dobę)	Marawirok AUC ₁₂ : ↑ 5,00 Marawirok C _{max} : ↑ 2,26 Nie mierzono stężeń efawirenu, sakwinawiru i rytonawiru, nie oczekuje się żadnego efektu.	
Efawirenz i atazanawir z rytonawirem lub darunawir z rytonawirem	Nie badano. Na podstawie zakresu działania hamującego atazanawiru z rytonawirem lub darunawiru z rytonawirem bez efawirenu, spodziewane jest zwiększenie stopnia narażenia.	
Etrawiryna i darunawir z rytonawirem	Marawirok AUC ₁₂ : ↑ 3,10 Marawirok C _{max} : ↑ 1,77	Dawkę produktu CELSENTRI należy zmniejszyć do 150 mg 2 razy

(marawirok 150 mg 2 razy na dobę)	Etrawiryna AUC₁₂: ↔ 1,00 Etrawiryna C_{max}: ↔ 1,08 Etrawiryna C₁₂: ↓ 0,81 Darunawir AUC₁₂: ↓ 0,86 Darunawir C_{max}: ↔ 0,96 Darunawir C₁₂: ↓ 0,77 Rytonawir AUC₁₂: ↔ 0,93 Rytonawir C_{max}: ↔ 1,02 Rytonawir C₁₂: ↓ 0,74	na dobę w przypadku jednoczesnego podawania z etrawiryną i z inhibitorami proteazy (z wyjątkiem skojarzenia z fosamprenawirem i rytonawirem, wtedy dawka powinna wynosić 300 mg 2 razy na dobę).
Etrawiryna i lopinawir z rytonawirem, sakwinawir z rytonawirem lub atazanawir z rytonawirem	Nie badano. Na podstawie zakresu działania hamującego lopinawiru z rytonawirem, sakwinawiru z rytonawirem lub atazanawiru z rytonawirem bez etrawiryny, spodziewane jest zwiększenie stopnia narażenia.	
Antybiotyki		
Sulfametoksazol + trimetoprym 800 mg + 160 mg 2 razy na dobę (marawirok 300 mg 2 razy na dobę)	Marawirok AUC₁₂: ↔ 1,11 Marawirok C_{max}: ↔ 1,19 Nie mierzono stężeń sulfametoksazolu i trimetoprymu, nie oczekuje się żadnego efektu.	CELSENTRI 300 mg 2 razy na dobę i sulfametoksazol z trimetoprymem mogą być podawane jednocześnie bez konieczności modyfikacji dawki.
Ryfampicyna 600 mg raz na dobę (marawirok 100 mg 2 razy na dobę)	Marawirok AUC: ↓ 0,37 Marawirok C_{max}: ↓ 0,34 Nie mierzono stężenia ryfampicyny, nie oczekuje się żadnego efektu.	Dawkę produktu CELSENTRI należy zwiększyć do 600 mg 2 razy na dobę w przypadku jednoczesnego podawania z ryfampicyną bez silnego inhibitora CYP3A4. Opisane dostosowanie dawki nie zostało poddane badaniom u pacjentów z HIV. Patrz też punkt 4.4.
Ryfampicyna + efawirenz	Jednoczesne podawanie z dwoma induktorami nie było badane. Może istnieć ryzyko nie uzyskania optymalnego stężenia, zaniku odpowiedzi wirusologicznej i rozwoju oporności.	Jednoczesne podawanie produktu CELSENTRI i ryfampicyny z efawirenzem nie jest zalecane.
Ryfabutyna + inhibitory proteazy	Nie badano. Uważa się, że ryfabutyna ma słabsze działanie indukujące niż ryfampicyna. Podczas skojarzenia ryfabutyny z inhibitorami proteazy które są silnymi inhibitorami CYP3A4, spodziewany jest skumulowany (net) wpływ hamujący na marawirok	Dawkę produktu CELSENTRI należy zmniejszyć do 150 mg 2 razy na dobę podczas jednoczesnego podawania z ryfabutyną i z inhibitorem proteazy (oprócz typranawiru z rytonawirem lub fosamprenawiru z rytonawirem, wtedy dawka powinna wynosić 300 mg 2 razy na dobę). Patrz też punkt 4.4.
Klarytromycyna, telitromycyna	Nie badano, ale oba leki są silnymi inhibitorami CYP3A4 i oczekuje się, że będą zwiększać stężenie marawiroku.	Dawkę produktu CELSENTRI należy zmniejszyć do 150 mg 2 razy na dobę w przypadku jednoczesnego podawania z klarytromycyną i telitromycyną.
Przeciwgrzybicze		
Ketokonazol 400 mg raz na dobę (marawirok 100 mg 2 razy na dobę)	Marawirok AUC_{tau}: ↑ 5,00 Marawirok C_{max}: ↑ 3,38 Nie mierzono stężenia ketokonazolu, nie oczekuje się żadnego efektu.	Dawkę produktu CELSENTRI należy zmniejszyć do 150 mg 2 razy na dobę w przypadku jednoczesnego podawania z ketokonazolem.
Itrakonazol	Nie badano. Itrakonazol jest silnym inhibitorem CYP3A4 i oczekuje się, że będzie zwiększał działanie marawiroku.	Dawkę CELSENTRI należy zmniejszyć do 150 mg 2 razy na dobę w przypadku

		jednoczesnego podawania z itrakonazolem.
Flukonazol	Flukonazol uważany jest za umiarkowanej mocy inhibitor CYP3A4. Badania PK w populacji sugerują, że modyfikacja dawki marawiroku nie jest konieczna.	CESENTRI w dawce 300 mg 2 razy na dobę należy podawać ostrożnie w przypadku jednoczesnego stosowania z flukonazolem.
Przeciwwirusowe		
Leki przeciwko HCV	Pegylowany interferon i rybawiryna nie podlegały badaniu, nie oczekuje się żadnego efektu.	CESENTRI 300 mg 2 razy na dobę i pegylowany interferon lub rybawiryna mogą być podawane jednocześnie bez konieczności modyfikacji dawki.
Substancje uzależniające		
Metadon	Nie badano, nie oczekuje się żadnej interakcji.	CESENTRI 300 mg 2 razy na dobę i metadon mogą być podawane jednocześnie bez konieczności modyfikacji dawki.
Buprenorfina	Nie badano, nie oczekuje się żadnej interakcji.	CESENTRI 300 mg 2 razy na dobę i buprenorfina mogą być podawane jednocześnie bez konieczności modyfikacji dawki
LEKI ZMNIEJSZAJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW		
Statyny	Nie badano, nie oczekuje się żadnej interakcji.	CESENTRI 300 mg 2 razy na dobę i statyny mogą być podawane jednocześnie bez konieczności modyfikacji dawki.
DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
Etynylestradiol 30 µg raz na dobę (marawirok 100 mg 2 razy na dobę)	Etynylestradiol AUC _t : ↔ 1,00 Etynylestradiol C _{max} : ↔ 0,99 Nie mierzono stężenia marawiroku, nie oczekuje się żadnej interakcji.	CESENTRI 300 mg 2 razy na dobę i etynylestradiol mogą być podawane jednocześnie bez konieczności modyfikacji dawki
Lewonorgestrel 150 µg raz na dobę (marawirok 100 mg 2 razy na dobę)	Lewonorgestrel AUC ₁₂ : ↔ 0,98 Lewonorgestrel C _{max} : ↔ 1,01 Nie mierzono stężenia marawiroku, nie oczekuje się żadnej interakcji.	CESENTRI 300 mg 2 razy na dobę i lewonorgestrel mogą być podawane jednocześnie bez konieczności modyfikacji dawki.
LEKI USPOKAJAJĄCE		
Benzodiazepiny		
Midazolam 7,5 mg pojedyncza dawka (marawirok 300 mg 2 razy na dobę)	Midazolam. AUC: ↔ 1,18 Midazolam C _{max} : ↔ 1,21 Nie mierzono stężenia marawiroku, nie oczekuje się żadnej interakcji	CESENTRI 300 mg 2 razy na dobę i midazolam mogą być podawane jednocześnie bez konieczności modyfikacji dawki
PRODUKTY ZIOŁOWE		
Dziurawiec zwyczajny	Oczekuje się, iż jednoczesne podawanie marawiroku z preparatami dziurawca zwyczajnego spowoduje znaczące zmniejszenie stężenia marawiroku i może spowodować nieuzyskanie optymalnego stężenia marawiroku i w konsekwencji doprowadzić do utraty odpowiedzi wirusologicznej i ewentualnego rozwoju oporności na marawirok.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu CESENTRI i dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>) lub produktów zawierających ziele dziurawca.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak istotnych danych klinicznych dotyczących stosowania leku w ciąży. Badania na szczurach i królikach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję przy wysokim stopniu narażenia (stosowaniu dużych dawek). Pierwotna aktywność farmakologiczna (powinowactwo do receptora CCR5) była

ograniczona u wspomnianych gatunków (patrz punkt 5.3). Produkt CELSENTRI może być stosowany w czasie ciąży tylko wtedy, gdy możliwe korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Badania u samic szczura w okresie laktacji wskazują, że marawirok jest wydzielany do mleka szczura w znacznych ilościach. Pierwotna aktywność farmakologiczna (powinowactwo do receptora CCR5) była ograniczona u wspomnianych gatunków. Nie wiadomo, czy marawirok jest wydzielany do mleka kobiecego. Matkom należy zalecić, aby nie karmiły piersią podczas przyjmowania produktu CELSENTRI z uwagi na możliwość przeniesienia wirusa HIV oraz możliwe działania niepożądane u niemowląt.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Produkt CELSENTRI może wywoływać zawroty głowy. Pacjentów należy poinformować, że w przypadku występowania zawrotów głowy powinni unikać wykonywania potencjalnie niebezpiecznych zadań, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługa maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa produktu CELSENTRI określono na podstawie danych uzyskanych od 1374 pacjentów zakażonych wirusem HIV-1, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę tego produktu podczas badań klinicznych fazy 2b/3. Liczba ta obejmuje 426 pacjentów poddawanych wcześniejszemu leczeniu i 360 nieleczonych dotychczas pacjentów, którzy otrzymywali dawkę zalecaną 300 mg dwa razy na dobę oraz 588 pacjentów zarówno uprzednio leczonych jak i nieleczonych, którzy otrzymywali dawkę 300 mg raz na dobę. Ocena zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem została przeprowadzona na podstawie danych z dwóch badań fazy 2b/3 przeprowadzonych u dorosłych pacjentów poddawanych wcześniejszemu leczeniu (MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2) oraz jednego badania przeprowadzonego u pacjentów dotychczas nieleczonych (MERIT), zakażonych CCR5-tropowym wirusem HIV-1 (patrz pkt. 4.4 i 5.1).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach fazy 2b/3 były: nudności, biegunka, zmęczenie i bóle głowy. Wymienione działania niepożądane występowały często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Zgłaszana częstość tych zdarzeń, podobnie jak przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących CELSENTRI, była w trakcie badań fazy 2b/3 podobna jak u pacjentów otrzymujących lek porównawczy.

Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i częstości ich występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania została określona jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$). Działania niepożądane i nieprawidłowości wyników laboratoryjnych przedstawione poniżej nie zostały dostosowane do stopnia narażenia.

Poniższa tabela przedstawia istotne klinicznie działania niepożądane o nasileniu umiarkowanym lub większym, występujące u pacjentów otrzymujących produkt CELSENTRI w trakcie badań fazy 2b/3 częściej niż po podaniu leku porównawczego.

Tabela 3. Klinicznie istotne działania niepożądane o nasileniu umiarkowanym lub większym, występujące u pacjentów otrzymujących produkt CELSENTRI częściej niż po podaniu leku porównawczego

<u>Klasyfikacja układów narządowych</u>	<u>Działania niepożądane</u>	<u>Częstość</u>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie płuc, kandydoza przełyku	niezbyt często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	nowotwór przewodu żółciowego, rozlany chłoniak z dużych komórek B, choroba Hodgkina, przerzuty do	rzadko

	kości, przerzuty do wątroby, przerzuty do otrzewnej, rak jamy nosowo-gardłowej, rak przełyku	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość	często
	pancytopenia, granulocytopenia	rzadko,
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	jadłowstręt	często
Zaburzenia psychiczne	depresja, bezsenność	często
Zaburzenia układu nerwowego	drgawki	niezbyt często
Zaburzenia serca	dusznica bolesna	rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	ból w okolicy brzucha, wzdęcia, nudności	często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	często
	hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	niezbyt często
	toksyczne zapalenie wątroby, niewydolność wątroby, marskość wątroby, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	rzadko
	niewydolność wątroby z cechami alergii*	bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	często
	zespół Stevensa-Johnsona	rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	zapalenie mięśni, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej	niezbyt często
	zanik mięśni	rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	niewydolność nerek, białkomocz	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie	często

*Badacze ocenili, że działania niepożądane notowane w czasie badań klinicznych, zamieszczone w tabeli 3 mogą być związane z badanym lekiem.

* Spontaniczne doniesienia podczas monitorowania po wprowadzeniu do obrotu

U pacjentów zakażonych wirusem HIV ze znacznym niedoborem immunologicznym w momencie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwtretowirusowego (CART) może wystąpić reakcja zapalna na bezobjawowe lub resztkowe zakażenie oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Odchylenia w badaniach laboratoryjnych

Tabela 4 pokazuje występowanie z częstością $\geq 1\%$ odchyłeń 3–4 stopnia według kryteriów ACTG, na podstawie maksymalnych przesunięć wartości parametrów laboratoryjnych, niezależnie od wartości początkowych.

Tabela 4. Częstość występowania $\geq 1\%$ odchyleń 3–4 stopnia według kryteriów ACTG, na podstawie maksymalnych przesunięć wartości parametrów laboratoryjnych, niezależnie od wartości początkowych w badaniach MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2 (analiza łączna, okres obserwacji do 48 tygodni)

Parametry laboratoryjne	Norma	CELSENTRI 300 mg 2 razy na dobę + OBT N = 421* (%)	Tylko OBT N = 207* (%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Aminotransferaza asparaginianowa	$>5,0 \times \text{GGN}$	4,8	2,9
Aminotransferaza alaninowa	$>5,0 \times \text{GGN}$	2,6	3,4
Bilirubina całkowita	$>5,0 \times \text{GGN}$	5,5	5,3
Zaburzenia żołądka i jelit			
Amylaza	$>2,0 \times \text{GGN}$	5,7	5,8
Lipaza	$>2,0 \times \text{GGN}$	4,9	6,3
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych	$<750/\text{mm}^3$	4,3	1,9

GGN: górna granica normy

OBT: zoptymalizowana terapia podstawowa (ang.: optimised background therapy)

* Odsetek całkowitej liczby pacjentów ocenianych pod względem określonego parametru laboratoryjnego

W przypadku terapii pacjentów nie poddawanych wcześniej leczeniu, występowanie odchyleń 3-4 stopnia według kryteriów ACTG było podobne w grupie leczonej CELSENTRI i efawirenzem.

Notowano przypadki martwicy kości, szczególnie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowanym zakażeniem HIV lub długotrwale poddawanych skojarzonej terapii przeciwtretowirusowej (CART). Częstość występowania martwicy kości nie jest znana (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Największa dawka podawana w badaniach klinicznych wynosiła 1200 mg. Działaniem niepożądanym ograniczającym zwiększanie dawki było niedociśnienie ortostatyczne.

Wydłużenie odstępu QT było obserwowane u psów i małp przy stężeniach w osoczu odpowiednio 6- i 12-krotnie większych od wartości oczekiwanych u ludzi po podaniu zalecanej dawki maksymalnej (300 mg dwa razy na dobę). Jednak w badaniach klinicznych 3 fazy z zastosowaniem zalecanej dawki marawiroku nie obserwowano klinicznie istotnego wydłużenia odstępu QT w porównaniu do stosowania samego OBT, podobnie jak w swoistym badaniu farmakokinetycznym oceniającym możliwość wydłużenia odstępu QT pod wpływem produktu CELSENTRI.

Brak swoistej odtrutki w przypadku przedawkowania produktu CELSENTRI. Leczenie przedawkowania powinno polegać na ogólnym postępowaniu podtrzymującym, w tym dopilnowanie, aby pacjent leżał na plecach, starannej ocenie parametrów życiowych, ciśnienia tętniczego i zapisu EKG.

Jeśli wskazane jest usunięcie niewchłoniętego, czynnego marawiroku, należy wywołać wymioty lub zastosować płukanie żołądka. Podanie węgla aktywowanego może pomóc w usunięciu niewchłoniętej substancji czynnej. Ponieważ marawirok wiąże się z białkami w stopniu umiarkowanym, dializa może być korzystnym sposobem usuwania leku z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inne leki przeciwwirusowe. Kod ATC: J05AX09

Mechanizm działania

Marawirok należy do grupy terapeutycznej antagonistów CCR5. Marawirok wiąże się wybiórczo z ludzkim receptorem dla chemokin CCR5, przez co uniemożliwia przedostanie się CCR5-tropowych wirusów HIV-1 do wnętrza komórki.

Aktywność przeciwwirusowa *in vitro*

Marawirok *in vitro* nie wykazuje działania przeciwwirusowego na wirusy, które mogą wykorzystywać CXCR4 jako koreceptor wejścia (wirusy o podwójnym tropizmie lub wirusy CXCR4-tropowe, poniżej określane zbiorczym terminem „wirusy wykorzystujące CXCR4”). Skorygowana wartość EC90 w surowicy w 43 pierwotnych próbkach klinicznych HIV-1 wynosiła 0,57 (0,06 – 10,7) ng/ml bez znaczących różnic pomiędzy różnymi testowanymi podtypami. Nie badano działania przeciwwirusowego marawiroku na HIV-2. Szczegółowe informacje można uzyskać na stronie <http://www.ema.europa.eu/https/human/epar/eparintro>.

Podczas stosowania razem z innymi lekami przeciwretrowirusowymi w hodowlach komórkowych, marawirok nie odznaczał się działaniem antagonistycznym w stosunku do wielu leków z grupy NRTI, NNRTI, PI oraz inhibitora fuzji HIV - enfuwirtydu.

Oporność

Obrona wirusa przed działaniem marawiroku może odbywać się na dwa sposoby: poprzez wyselekcjonowanie wirusów, które mogą wykorzystać CXCR4 jako koreceptor wejścia (wirusy wykorzystujące CXCR4) lub wyselekcjonowanie wirusów nadal wykorzystujących wyłącznie CCR5 (wirusy CCR5-tropowe).

Oporność *in vitro*

W wyniku seryjnego pasażowania dwóch wirusów CCR5-tropowych (0 szczepów laboratoryjnych, 2 izolowane klinicznie) zostały wyselekcjonowane *in vitro* odmiany wirusa HIV-1 o zmniejszonej wrażliwości na marawirok. Wirusy odporne na marawirok pozostawały wirusami CCR5-tropowymi i nie nastąpiło przekształcanie się wirusów CCR5-tropowych w wirusy wykorzystujące CXCR4.

Oporność fenotypowa: krzywe stężenia odzwierciedlające odpowiedź wirusów opornych na marawirok były charakteryzowane fenotypowo przez krzywe, które nie osiągały 100% hamowania w testach z wykorzystaniem kolejnych rozcieńczeń marawiroku. Tradycyjnie wykorzystywana krotność zmiany IC₅₀/IC₉₀ nie była przydatnym parametrem dla pomiaru oporności fenotypowej, jako że wartości te pozostawały niekiedy niezmienione, pomimo znamiennej zmniejszonej wrażliwości.

Oporność genotypowa: Stwierdzono kumulację mutacji w glikoproteinie GP120 otoczki wirusa (białko wirusowe wiążące się z koreceptorem CCR5). Lokalizacja tych mutacji różniła się w poszczególnych izolatach. Tak więc znaczenie tych mutacji dla wrażliwości na marawirok w innych wirusach pozostaje niewyjaśnione.

Oporność krzyżowa w badaniach *in vitro*

Wszystkie kliniczne próbki HIV-1 opornego na nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI) i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI), inhibitory proteaz (PI) i enfuwirtyd, odznaczały się wrażliwością na marawirok w hodowli komórkowej. Wirusy odporne na marawirok, które pojawiły się w badaniach *in vitro*, pozostały wrażliwe na inhibitor fuzji - enfuwirtyd oraz inhibitor proteazy - sakwinawir.

In vivo

Pacjenci, którzy byli wcześniej leczeni

W głównych badaniach klinicznych (MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2) u 7,6% pacjentów doszło do zmiany tropizmu z CCR5-tropowego na CXCR4-tropowy lub tropizm podwójny lub mieszany w okresie pomiędzy testem przesiewowym i początkiem badania (okres 4–6 tygodni).

Niepowodzenie terapeutyczne związane z wirusami wykorzystującymi CXCR4

Wirus wykorzystujący CXCR4 stwierdzony został w przypadkach niepowodzenia terapeutycznego u około 60% osób, u których zawiodła terapia CELSENTRI, w porównaniu z 6% pacjentów, którzy doświadczyli niepowodzenia terapii w grupie otrzymującej wyłącznie OBT. W celu zbadania prawdopodobnego pochodzenia wirusa wykorzystującego CXCR4 w przebiegu terapii przeprowadzono szczegółową analizę klonów wirusa uzyskanego od 20 reprezentatywnych osób (16 osób z podgrup CELSENTRI i 4 pacjentów z grupy otrzymującej wyłącznie OBT), u których wirus wykorzystujący CXCR4 został wykryty przy stwierdzeniu niepowodzenia terapii. Analiza ta wykazała, że wirus wykorzystujący CXCR4 u tych osób wyłonił się raczej z puli wcześniej istniejących wirusów wykorzystujących CXCR4 niewykrytych na początku badania niż w wyniku mutacji wirusa CCR5-tropowego, obecnego w okresie początkowym. Analiza tropizmu przeprowadzona po niepowodzeniu terapii CELSENTRI w przypadku wirusa wykorzystującego CXCR4 u pacjentów z wirusem CCR5 w okresie początkowym, wykazała, iż populacja wirusa uległa przekształceniu z powrotem w populację z tropizmem do CCR5 u 33 z 36 pacjentów podczas okresu obserwacji powyżej 35 dni.

W momencie niepowodzenia terapeutycznego w przypadku wirusa wykorzystującego CXCR4 wzorec oporności na inne leki przeciwretrowirusowe wydawał się podobny do stwierdzanego w populacji wykazującej tropizm do CCR5 na początku badania, co potwierdzały dostępne dane. Wobec powyższego, podczas wyboru schematu terapeutycznego należy przyjąć, iż wirusy tworzące część poprzednio niewykrytej populacji wykorzystującej CXCR4 (tzw. podrzędna populacja wirusowa) odznaczają się tym samym wzorcem oporności co populacja wykazująca tropizm do CCR5.

Niepowodzenie terapeutyczne związane z wirusami CCR5-tropowymi

Oporność fenotypowa: u 22 z 58 pacjentów z wirusem CCR5-tropowym, w momencie niepowodzenia leczenia CELSENTRI stwierdzono wirus z obniżoną wrażliwością na marawirok. U pozostałych 36 pacjentów nie stwierdzono dowodów występowania wirusa z ograniczoną wrażliwością, identyfikowanego przez analizy wirusologiczne u reprezentatywnej grupy. Ostatnia grupa posiadała markery skorelowane z niskim poziomem przestrzegania zaleceń lekarza [małe i zmienne stężenie leku oraz częstą obliczoną wysoką ocenę wrażliwości OBT (optymalne leczenie podstawowe)]. U pacjentów zakażonych jedynie wirusem R5-tropowym, po niepowodzeniu leczenia, stosowanie marawiroku może być brane pod uwagę, jeśli maksymalna wartość procentowa hamowania (ang. maximal percentage inhibition – MPI) wynosi $\geq 95\%$ (test Phenosense Entry). Aktywność rezydualna *in vivo* przeciwko wirusom z wartością MPI $< 95\%$ nie była określana.

Oporność genotypowa: kluczowe mutacje (pętla V3) mogą obecnie nie być podejrzewane ze względu na dużą zmienność sekwencji V3 oraz małą liczbę analizowanych próbek.

Dane kliniczne

Badania z udziałem wcześniej leczonych pacjentów z wirusem CCR5-tropowym

Skuteczność kliniczna CELSENTRI (w połączeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi) wyrażona jako wpływ na poziom RNA HIV w osoczu krwi oraz liczbę komórek CD4+ była badana w dwóch głównych nadal trwających, wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą (MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2, n=1076). Badaniami objęto pacjentów zakażonych wirusem HIV-1 CCR5-tropowym, co zostało potwierdzone testem Monogram Trofile Assay.

Pacjenci zakwalifikowani do udziału w powyższych badaniach przyjmowali wcześniej leki z co najmniej 3 różnych grup leków przeciwretrowirusowych [≥ 1 nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI), ≥ 1 nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI),

≥ 2 inhibitory proteazy (PI) i (lub) enfurwiryd] lub udokumentowano u nich oporność na co najmniej jeden lek z każdej z tych grup. Pacjentów przyporządkowano losowo w stosunku 2:2:1 do grup przyjmujących odpowiednio CELSENTRI 300 mg (równoważność dawki) raz na dobę lub dwa razy na dobę albo placebo w skojarzeniu z optymalnym leczeniem podstawowym, zawierającym 3 do 6 leków przeciwretrowirusowych (z wyjątkiem rytonawiru w małej dawce). Optymalne leczenie podstawowe (OBT) dobierano na podstawie wcześniejszej historii leczenia danej osoby oraz badania oporności genotypowej i fenotypowej wirusa na początku leczenia.

Tabela 5. Charakterystyka demograficzna i podstawowa na początku leczenia pacjentów biorących udział w badaniach MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2 (analiza zbiorcza)

Charakterystyka demograficzna i podstawowa na początku leczenia	CELSENTRI 300 mg 2 razy na dobę + OBT	Tylko OBT
	N = 426	N = 209
Wiek [lata]	46,3	45,7
zakres [lata]	21-73	29-72
Mężczyźni [%]	89,7%	88,5%
Rasa: biała / czarna / inna	85,2% / 12% / 2,8%	85,2% / 12,4% / 2,4%
Średnie początkowe miano RNA HIV-1 [$\log_{10}$ kopii/ml]	4,85	4,86
Średnia początkowa liczba komórek CD4+ [liczba komórek/mm ³]	166,8	171,3
zakres [liczba komórek/mm ³]	(2,0-820,0)	(1,0-675,0)
Stwierdzona liczba kopii wirusa $\geq 100\,000$ kopii/ml	179 (42,0%)	84 (40,2%)
Średnia początkowa liczba komórek CD4+ ≤ 200 komórek/mm ³	250 (58,7%)	118 (56,5%)
Liczba (odsetek) pacjentów z liczbą punktów w skali GSS:		
0	102 (23,9%)	51 (24,4%)
1	138 (32,4%)	53 (25,4%)
2	80 (18,8%)	41 (19,6%)
≥ 3	104 (24,4%)	59 (28,2%)

Test oporności GeneSeq

W rejestracyjnych badaniach klinicznych ujęta była ograniczona liczba pacjentów z innych niż kaukaska grup etnicznych i w związku z powyższym w tych populacjach pacjentów ilość dostępnych danych jest ograniczona.

Średnie zwiększenie liczby komórek CD4+, liczone w stosunku do wartości początkowej u pacjentów, u których leczenie zakończyło się niepowodzeniem i doszło do zmiany tropizmu na tropizm podwójny, mieszany lub CXCR4 w grupie otrzymującej CELSENTRI w dawce 300 mg 2 razy na dobę + OBT (+56 komórek/mm³), było większe niż stwierdzone w grupie pacjentów otrzymujących jedynie OBT, u których leczenie zakończyło się niepowodzeniem (+13,8 komórek/mm³), niezależnie od zmiany tropizmu w tej grupie.

Tabela 6. Wyniki leczenia w randomizowanych grupach w 48. tygodniu (łącznie dane dla badania MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2)

Wyniki	CELSENTRI 300 mg 2 razy na dobę + OBT N = 426	Tylko OBT N = 209	Różnica w leczeniu ¹ (przedział ufności ²)
RNA HIV-1 Zmiana w stosunku do wartości początkowej (log ₁₀ kopii/ml)	-1,84	-0,78	-1,05 (-1,33; -0,78)
Liczba (%) pacjentów z RNA HIV <400 kopii/ml	56,1%	22,5%	Iloraz szans: 4,76 (3,24; 7,001)
Liczba (%) pacjentów z RNA HIV <50 kopii/ml	45,5%	16,7%	Iloraz szans: 4,49 (2,96; 6,83)
Liczba komórek CD4 Zmiana w stosunku do wartości początkowej (liczba komórek/mm ³)	124,07	60,93	63,13 (44,28; 81,99)

¹wartość p <0,0001

² Dla wszystkich punktów końcowych skuteczności stosowano 95% przedziały ufności. Wyjątkiem była zmiana poziomów RNA HIV-1 w stosunku do wartości początkowej, gdzie zastosowano 97,5% przedział ufności.

Zastosowanie produktu CELSENTRI w dawce 300 mg dwa razy na dobę + OBT było skuteczniejsze niż zastosowanie tylko OBT we wszystkich podgrupach badanych pacjentów (patrz tabela 7).

U pacjentów o bardzo małej liczbie komórek CD4+ na początku badania (tj. <50 komórek/μl) efekt był mniej korzystny. W tej podgrupie pacjentów występowało więcej markerów złego rokowania, tj. wysoka oporność i duże początkowe miano wirusa. Jednakże wciąż stwierdzano znaczącą korzyść terapeutyczną w przypadku stosowania CELSENTRI w porównaniu z podawaniem wyłącznie OBT, co przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7. Odsetek pacjentów uzyskujących <50 kopii/ml w 48. tygodniu leczenia, w podgrupach (łącznie dane dla badań MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2, ITT)

Podgrupy	RNA HIV-1 <50 kopii/ml	
	CELSENTRI 300 mg 2 razy na dobę + OBT N = 426	Tylko OBT N = 209
Początkowa wartość RNA HIV-1:		
<5,0 log ₁₀ kopii/ml	58,4%	26,0%
≥5,0 log ₁₀ kopii/ml	34,7%	9,5%
Wyjściowa liczba komórek CD4 (komórka/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
Liczba aktywnych ARV w OBT ^{1,2}		
0	32,7%	2,0%
1	44,5%	7,4%
2	58,2%	31,7%
≥3	62%	38,6%

¹ Rezygnacja z leczenia lub niepowodzenie potwierdzone wirusologicznie były łącznie traktowane jako niepowodzenie leczenia.

² Na podstawie wyniku w skali GSS.

Badania w grupie wcześniej leczonych pacjentów z wirusem nie-CCR5-tropowym

Badanie A4001029 było badaniem wyjaśniającym, przeprowadzonym na grupie pacjentów zakażonych wirusem o tropizmie podwójnym, mieszanym lub CCR4, zaprojektowanym analogicznie do badań MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2. W trakcie tego badania nie wykazano ani przewagi, ani równoważności w porównaniu ze stosowaniem jedynie optymalnego leczenia podstawowego (OBT), ale nie wystąpił niepożądany wpływ na liczbę kopii wirusa lub liczbę komórek CD4+.

Badania u pacjentów wcześniej nieleczonych lekami przeciwretrowirusowymi

Trwające randomizowane badanie, prowadzone metodą podwójnej ślepej próby (MERIT) sprawdza skuteczność produktu CELSENTRI w porównaniu do efawirenzu, oba w połączeniu z zydowudyną w skojarzeniu z lamiwudyną (n=721, 1:1). Po 48 tygodniach leczenia produkt CELSENTRI nie osiągnął skuteczności takiej jak efawirenz pod względem punktu końcowego wyznaczonego jako liczba kopii RNA HIV-1 <50 kopii/ml (odpowiednio 65,3% i 69,3%, dolna granica przedziału ufności – 11,9%). W grupie leczonej produktem CELSENTRI więcej pacjentów przerwało leczenie z powodu braku skuteczności (43 w porównaniu do 15), a wśród pacjentów, u których lek okazał się nieskuteczny, odsetek nabytych oporności na NRTI (głównie lamiwudynę) był wyższy w grupie przyjmującej produkt CELSENTRI. W grupie leczonej produktem CELSENTRI mniej pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (15 w porównaniu do 49).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie. Wchłanianie marawiroku jest zmienne i osiąga wiele wartości maksymalnych.

U zdrowych ochotników wartość środkowa stężeń marawiroku uzyskiwana jest w osoczu w ciągu 2 godzin (przedział 0,5–4 godzin) godzin po podaniu pojedynczej doustnej dawki 300 mg.

Farmakokinetyka marawiroku w postaci doustnej nie jest proporcjonalna do dawki w całym przedziale dawek. Całkowita biodostępność dawki 100 mg wynosi 23%, a przewidywana jej wartość dla dawki 300 mg wynosi 33%. Marawirok jest substratem transportera pompy lekowej, P-glikoproteiny.

Podanie tabletki 300 mg w trakcie śniadania o dużej zawartości tłuszczu zmniejszało wartość C_{max} i AUC marawiroku o 33% u zdrowych ochotników. W badaniach, które wykazały skuteczność i bezpieczeństwo marawiroku (patrz punkt 5.1), nie stosowano ograniczeń żywieniowych. Dlatego produkt CELSENTRI w zalecanych dawkach może być przyjmowany niezależnie od posiłków (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja. Marawirok wiąże się z białkami osocza ludzkiego (około 76%) i wykazuje umiarkowane powinowactwo do albumin i kwaśnej α_1 -glikoproteiny. Objętość dystrybucji marawiroku wynosi około 194 l.

Metabolizm. Badania u ludzi oraz badania *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów wątroby ludzkiej i wyosobnionych enzymów wykazały, że marawirok jest metabolizowany głównie przez układ cytochromu P450, z wytworzeniem metabolitów, które zasadniczo nie działają na HIV-1. Badania *in vitro* wskazują, że CYP3A4 jest najważniejszym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm marawiroku. Badania *in vitro* sugerują również, że polimorficzne enzymy CYP2C9, CYP2D6 i CYP2C19 nie biorą znaczącego udziału w metabolizmie marawiroku.

Marawirok jest głównym związkiem występującym w krążeniu (około 42% radioaktywności) po podaniu pojedynczej dawki doustnej 300 mg. Najważniejszym krążącym metabolitem u ludzi jest amina drugorzędowa (około 22% radioaktywności) wytworzona przez N-dealkilację. Ten polarny metabolit nie wykazuje znaczącej aktywności farmakologicznej. Inne metabolity są produktami monooksydacji i stanowią nieznaczną część radioaktywności w osoczu.

Wydalenie. Przeprowadzono badanie bilansu masy i wydalenia z zastosowaniem pojedynczej dawki 300 mg marawiroku znakowanego izotopem ^{14}C . W ciągu 168 godzin około 20% znacznika wykryto w moczu, a 76% w kale. Marawirok był głównym składnikiem wykrywanym w moczu (średnio 8% dawki) i w kale (średnio 25% dawki). Pozostała część dawki była wydalana w postaci metabolitów. Okres półtrwania marawiroku po podaniu dożylnym (30 mg) wynosił 13,2 godziny, przy czym 22%

podanej dawki było wydalone w postaci niezmienionej z moczem, zaś wartości całkowitego i nerkowego klirensu wynosiły odpowiednio 44,0 l/h i 10,17 l/h.

Dzieci. Farmakokinetyka marawiroku u dzieci nie została ustalona (patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym wieku. Przeprowadzono analizę populacyjną wyników badań klinicznych fazy 1/2a oraz fazy 3 (wiek 16-65 lat) i nie stwierdzono wpływu wieku na ich wyniki (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek. W badaniu porównywano właściwości farmakokinetyczne pojedynczej dawki 300 mg produktu CELSENTRI u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{Cr} < 30$ ml/min, $n=6$) oraz ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. ESRD, end stage renal disease) z właściwościami farmakokinetycznymi pojedynczej dawki 300 mg produktu CELSENTRI u zdrowych ochotników ($n=6$). Średnie geometryczne wartości AUC_{inf} (CV%) dla produktu CELSENTRI były następujące: zdrowi ochotnicy (prawidłowa czynność nerek) 1348,4 ng·h/ml (61%); ciężkie zaburzenia czynności nerek 4367,7 ng·h/ml (52%); ESRD (dawki podawane po dializie) 2677,4 ng·h/ml (40%); oraz ESRD (dawki podawane przed dializą) 2805,5 ng·h/ml (45%). Wartości C_{max} (CV%) wyniosły 335,6 ng/ml (87%) u zdrowych ochotników (prawidłowa czynność nerek); 801,2 ng/ml (56%) w ciężkich zaburzeniach czynności nerek; 576,7 ng/ml (51%) w ESRD (dawki podawane po dializie) oraz 478,5 ng/ml (38%) w ESRD (dawki podawane przed dializą). Dializa miała minimalny wpływ na narażenie pacjentów z ESRD na lek. Narażenie obserwowane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz z ESRD było w zakresie obserwowanym w badaniach pojedynczej dawki produktu CELSENTRI wynoszącej 300 mg u zdrowych ochotników z prawidłową czynnością nerek. Dlatego nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, otrzymujących CELSENTRI bez silnego inhibitora CYP3A4 (patrz punkt 4.2, 4.4 i 4.5).

Dodatkowo w badaniu porównywano właściwości farmakokinetyczne wielokrotnej dawki produktu CELSENTRI w skojarzeniu z sakwinawirem podawanym z rytonawirem w dawce 1000 mg + 100 mg dwa razy na dobę (silny inhibitor CYP3A4) przez 7 dni u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{Cr} > 50$ oraz ≤ 80 ml/min, $n=6$) oraz umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{Cr} \geq 30$ oraz ≤ 50 ml/min, $n=6$) z właściwościami farmakokinetycznymi wielokrotnej dawki produktu CELSENTRI w skojarzeniu z sakwinawirem podawanym z rytonawirem w dawce 1000 mg + 100 mg dwa razy na dobę (silny inhibitor CYP3A4) przez 7 dni u zdrowych ochotników ($n=6$). Pacjenci otrzymywali CELSENTRI w dawce 150 mg w różnych odstępach czasu (zdrowi ochotnicy – co 12 godzin; pacjenci z lekkimi zaburzeniami czynności nerek – co 24 godziny; pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek – co 48 godzin). Średnie stężenia (C_{sr}) CELSENTRI po 24 godzinach wynosiły 445,1 ng/ml, 338,3 ng/ml oraz 223,7 ng/ml odpowiednio u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, lekkimi zaburzeniami czynności nerek oraz umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. C_{sr} CELSENTRI w przedziale od 24 do 48 godzin u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek było małe (C_{sr} : 32,8 ng/ml). Dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek odstępy między dawkami dłuższe niż 24 godziny mogą prowadzić do niedostatecznego narażenia na działanie leku w przedziale od 24 do 48 godzin.

Dostosowanie dawki jest niezbędne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek otrzymujących CELSENTRI z silnymi inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.2, 4.4 i 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby. Marawirok jest metabolizowany i eliminowany przede wszystkim przez wątrobę. Przeprowadzono badanie mające na celu porównanie farmakokinetyki pojedynczej dawki 300 mg produktu CELSENTRI u pacjentów z lekkimi (klasa A wg klasyfikacji Child-Pugh, $n=8$) i umiarkowanymi (klasa B wg klasyfikacji Child-Pugh, $n=8$) zaburzeniami czynności wątroby oraz u osób zdrowych ($n=8$). Średnie rozkładu geometrycznego dla C_{max} oraz AUC_{last} były wyższe odpowiednio o 11% i 25% u osób z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz o 32% i 46% u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby. Wpływ umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby może być zbyt nisko oszacowany w związku z ograniczonymi danymi dotyczącymi pacjentów ze zmniejszonym metabolizmem i wyższym klirensem nerkowym u tych osób. Dlatego należy ostrożnie interpretować

powyższe wyniki. Nie badano farmakokinetyki marawiroku u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Rasa. Nie obserwowano znamiennych różnic pomiędzy osobami rasy białej, Azjatami i osobami rasy czarnej. Nie badano farmakokinetyki leku u osób innych ras.

Płeć. Nie zaobserwowano znamiennych różnic w farmakokinetyce.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Pierwotna aktywność farmakologiczna (powinowactwo do receptora CCR5) występowała u małp (100% związanych receptorów) i była ograniczona u myszy, szczurów, królików i psów. W przypadku myszy oraz ludzi pozbawionych receptora CCR5 w wyniku genetycznej delecji, nie obserwowano znaczących skutków niepożądanych.

Badania przeprowadzone *in vitro* oraz *in vivo* wykazały, że marawirok w dawkach supratherapeutycznych może powodować wydłużenie odcinka QT bez objawów zaburzeń rytmu serca.

W powtarzanych badaniach toksyczności dawki u szczurów zidentyfikowano wątrobę jako główny narząd docelowy toksyczności leku (zwiększenie aktywności aminotransferaz, przerost dróg żółciowych, martwica).

Potencjalne działanie rakotwórcze marawiroku było oceniane w 6-miesięcznym badaniu u transgenicznych myszy i w 24-miesięcznym badaniu u szczurów. U myszy nie stwierdzono statystycznie istotnego wzrostu częstości występowania jakiegokolwiek typu guzów nowotworowych przy narażeniu ogólnoustrojowym od 7 do 39-krotnie większym niż u człowieka (pomiar AUC 0-24 h dla niezwiązanego leku) po zastosowaniu zalecanej dawki maksymalnej 300 mg dwa razy na dobę. U szczurów, podawanie marawiroku ogólnoustrojowo w dawce 21-krotnie przekraczającej oczekiwaną ekspozycję u ludzi powodowało rozwój gruczolaków tarczycy związany z adaptacyjnymi zmianami w wątrobie. Powyższe wyniki uważane są za raczej nieistotne w odniesieniu do ludzi. Ponadto, w badaniu na szczurach na poziomie wolnej ekspozycji ogólnoustrojowej przynajmniej 15-krotnie większym niż oczekiwana ekspozycja u ludzi, stwierdzono raka przewodów żółciowych (u 2 z 60 samców podczas podawania dawki 900 mg/kg mc.) i łagodny nowotwór przewodów żółciowych (u 1 z 60 samic podczas podawania dawki 500 mg/kg mc.).

Marawirok nie wykazywał działania mutagennego ani genotoksycznego w serii testów *in vitro* i *in vivo*, m.in. w teście odwrotnej mutacji u bakterii, teście aberracji chromosomalnych w ludzkich limfocytach i w teście mikrojaderkowym w komórkach szpiku kostnego szczura.

Marawirok nie powodował zaburzeń kopulacji ani płodności u samców i samic szczura oraz nie wpływał na nasienie leczonych samców po podaniu dawek do 1000 mg/kg mc. Przy tej wielkości dawki narażenie jest 39-krotnie większe w porównaniu z szacunkową wartością kliniczną AUC dla wolnego leku po podaniu dawki 300 mg dwa razy na dobę.

Badania dotyczące rozwoju zarodkowego i płodowego zostały przeprowadzone u szczurów i królików z zastosowaniem dawek do 39 i 34 razy większych od szacunkowej wartości klinicznej AUC dla wolnego leku po podaniu dawki 300 mg dwa razy na dobę. U królików, u 7 płodów stwierdzono zaburzenia w budowie ciała po podaniu dawek toksycznych dla matki i u 1 płodu po dawce średniej 75 mg/kg mc.

Badania dotyczące rozwoju przed- i pourodzeniowego zostały przeprowadzone u szczurów z zastosowaniem dawek do 27 razy większych od szacunkowej wartości klinicznej AUC dla wolnego leku po podaniu dawki 300 mg dwa razy na dobę. Zaobserwowano nieznaczne zwiększenie aktywności ruchowej u samców otrzymujących duże dawki w momencie odstawienia od piersi i w wieku dorosłym, nie obserwowano tego zjawiska u samic. Podawanie marawiroku ciężarnym samicom nie miało wpływu na inne parametry u potomstwa, w tym również na płodność i aktywność rozrodczą.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokryształiczna
Wodorofosforan wapnia, bezwodny
Glikolan sodowy skrobi
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek
Makrogol 3350
Talk
Lecytyna sojowa
Indygotyna (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Ten produkt leczniczy nie wymaga szczególnych środków ostrożności przy przechowywaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z polietylenu o dużej gęstości (HDPE), z zamknięciem polipropylenowym zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci i zgrzewaną folią aluminiowo-propylenową, zawierające 180 tabletek powlekanych.

Blistry z polichlorku winylu (PVC), z podklejoną folią aluminiową, w kartoniku zawierającym 30, 60, 90 tabletek powlekanych i opakowanie zbiorcze zawierające 180 (2 opakowania po 90) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ViiV Healthcare UK Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex

TW8 9GS
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/418/001
EU/1/07/418/002
EU/1/07/418/003
EU/1/07/418/004
EU/1/07/418/005

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

18 wrzesień 2007

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CELSENTRI 300 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1. Opis ogólny

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg marawiroku.

2.2. Skład jakościowy i ilościowy

Substancje pomocnicze:

Każda 300 mg tabletka powlekana zawiera 1,68 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Niebieskie, obustronnie wypukłe, owalne tabletki powlekane, z wytłoczonym napisem „MVC 300”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

CELSENTRI w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów zakażonych wirusem HIV-1, o ustalonym powinowactwie tylko do koreceptora CCR5, którzy byli wcześniej leczeni lekami tego typu. (patrz punkt 4.2).

Wskazanie to zostało ustalone na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności, pochodzących z dwóch badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, z udziałem pacjentów leczonych wcześniej lekami przeciwretrowirusowymi (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu zakażeń wirusem HIV.

Przed zastosowaniem produktu CELSENTRI należy potwierdzić, że jedynym wykrywalnym wirusem jest HIV-1 CCR5-tropowy (tj. nie są wykrywalne: wirus wykazujący tropizm do CXCR4 ani wirus o tropizmie podwójnym lub mieszanym), wykorzystując odpowiednio zwalidowaną i czułą metodę wykrywania w świeżo pobranej próbce krwi. W badaniach klinicznych CELSENTRI wykorzystywano test Monogram Trofile (patrz punkt 4.4 i 5.1). Inne testy fenotypowe i genotypowe podlegają obecnie ocenie. Tropizm wirusów nie może być bezpiecznie określany na podstawie historii dotychczasowego leczenia i oceny przechowywanych próbek.

Brak danych dotyczących ponownego zastosowania produktu CELSENTRI u pacjentów zakażonych wcześniej jedynie wykrywalnym wirusem HIV-1 CCR5-tropowym, u których niepowodzeniem zakończyła się terapia produktem CELSENTRI (lub innym antagonistą CCR5) z wykrywalnym wirusem wykazującym tropizm do CXCR4 lub wirusem o tropizmie podwójnym lub mieszanym. Brak danych dotyczących zmiany produktu leczniczego pochodzącego z innej grupy leków

przeciwwretrowirusowych na CELSENTRI u pacjentów z supresją wirologiczną. Należy rozważyć inne metody leczenia.

Dorośli: zalecana dawka produktu CELSENTRI wynosi 150 mg, 300 mg lub 600 mg dwa razy na dobę zależnie od interakcji z jednocześnie przyjmowanymi lekami przeciwwretrowirusowymi oraz innymi produktami leczniczymi (patrz Tabela 2 w punkcie 4.5). Produkt CELSENTRI można przyjmować niezależnie od posiłków.

Dzieci: produkt CELSENTRI nie jest zalecany do stosowania u dzieci ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa, skuteczności i farmakokinetyki (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku: dostępne dane na temat pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone (patrz punkt 5.2), dlatego produkt CELSENTRI należy u tych pacjentów stosować ostrożnie.

- Zaburzenia czynności nerek: dostosowanie dawki jest zalecane jedynie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, którzy przyjmują silnie działające inhibitory CYP3A4 takie jak: inhibitory proteazy (z wyjątkiem typranawiru z rytonawirem),
- ketokonazol, itraconazol, klarytromycyna, telitromycyna.

Produkt CELSENTRI należy stosować z ostrożnością u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny, CLcr <30 ml/min), równocześnie przyjmujący silnie działające inhibitory CYP3A4 (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Należy zmodyfikować dawkę oraz przerwy między dawkami produktu CELSENTRI u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (CLcr <80 ml/min), w tym u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end stage renal disease, ESRD) z koniecznością dializowania (Tabela 1 poniżej). Zalecenia dotyczące dawkowania opierają się na danych z badania dotyczącego zaburzeń czynności nerek (patrz punkt 5.2) oraz modelowaniu danych farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia.

Tabela 1. Dawka i dostosowanie przerw między dawkami leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zalecana przerwa między dawkami CELSENTRI	Klirens kreatyniny (CLcr) (ml/min) <80 ml/min
Jeśli stosowany bez silnie działających inhibitorów CYP3A4 lub jeśli stosowany jednocześnie z typranawirem podawanym z rytonawirem	Nie ma konieczności dostosowania przerw między dawkami
Jeśli stosowany jednocześnie z fosamprenawirem podawanym z rytonawirem	CELSENTRI 150 mg co 12 godzin
Jeśli stosowany jednocześnie z silnie działającymi inhibitorami CYP3A4, jak sakwinawir z rytonawirem, lopinawir z rytonawirem, darunawir z rytonawirem, atazanawir z rytonawirem, ketokonazol	CELSENTRI 150 mg co 24 godziny

Zaburzenia czynności wątroby: dostępne dane na temat pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone, dlatego produkt CELSENTRI należy u tych pacjentów stosować ostrożnie (patrz punkt 4.4 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na orzeszki ziemne lub albo na soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt CELSENTRI należy stosować jako element schematu skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego. Optymalną metodą jest połączenie produktu CELSENTRI z innymi lekami, na które wrażliwy jest wirus występujący u pacjenta (patrz punkt 5.1).

Produkt CELSENTRI należy stosować tylko wtedy, gdy wykrywalny jest jedynie wirus HIV-1 CCR5-tropowy (tj. nie są wykrywalne: wirus wykazujący tropizm do CXCR4 ani wirus o tropizmie podwójnym lub mieszanym), co potwierdzono z pomocą odpowiednio zwalidowanej i czułej metody diagnostycznej (patrz punkt 4.1, 4.2 oraz 5.1). W badaniach klinicznych CELSENTRI wykorzystywano test Monogram Trofile. Inne testy fenotypowe i genotypowe podlegają obecnie ocenie. Tropizm wirusów nie może być przewidziany na podstawie historii dotychczasowego leczenia lub oceny przechowywanych próbek.

U pacjentów zakażonych HIV-1 w miarę upływu czasu zachodzą zmiany tropizmu wirusowego. Dlatego istnieje konieczność rozpoczęcia terapii wkrótce po przeprowadzeniu testu tropizmu.

Wykazano, że podstawowa oporność na inne grupy leków przeciwretrowirusowych, u wcześniej niewykrytych wirusów z mniejszej populacji wirusowej, wykazujących tropizm do CXCR4, jest podobna do stwierdzonej w przypadku wirusa wykazującego tropizm wobec CCR5.

Stosowania produktu CELSENTRI nie można zalecić u pacjentów wcześniej nieleczonych lekami przeciwretrowirusowymi na podstawie wyników badań klinicznych przeprowadzonych w tej populacji (patrz rozdział 5.1).

Dostosowanie dawki: lekarz powinien upewnić się, że dawka produktu CELSENTRI została odpowiednio dobrana w przypadku równoczesnego stosowania inhibitorów i (lub) induktorów CYP3A4, ponieważ może to wpływać na stężenie i działanie lecznicze marawiroku (patrz punkt 4.2 i 4.5). Należy również zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego dla innych leków przeciwretrowirusowych stosowanych w ramach leczenia skojarzonego.

Informowanie pacjentów: pacjentów należy poinformować, że nie wykazano, aby leczenie przeciwretrowirusowe, w tym także zawierające produkt CELSENTRI, mogło zapobiegać ryzyku przekazywania wirusa HIV innym osobom podczas kontaktów seksualnych lub w wyniku zakażenia krwi. Należy stale stosować odpowiednie środki ostrożności. Pacjentów należy również poinformować, że produkt CELSENTRI nie prowadzi do wyleczenia zakażenia HIV-1.

Niedociśnienie ortostatyczne: w badaniach u zdrowych ochotników po podaniu produktu CELSENTRI w dawkach większych od dawki zalecanej obserwowano przypadki objawowego niedociśnienia ortostatycznego, które występowało częściej niż w grupie otrzymującej placebo. Jednak u pacjentów zakażonych HIV w badaniach 3 fazy, w których produkt CELSENTRI był podawany w dawkach zalecanych, niedociśnienie ortostatyczne obserwowano z podobną częstością jak po podaniu placebo (około 0,5%). Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu CELSENTRI u pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym stwierdzonym w wywiadzie lub stosujących równocześnie inne leki o znanym działaniu obniżającym ciśnienie tętnicze.

Wpływ na odporność: antagoniści CCR5 mogą osłabiać odpowiedź immunologiczną na niektóre zakażenia. Należy brać to pod uwagę podczas leczenia takich zakażeń, jak czynna gruźlica i inwazyjne infekcje grzybicze. W głównych badaniach rejestracyjnych występowanie schorzeń definiujących AIDS było podobne w grupie CELSENTRI i w grupie placebo.

Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe: dostępne są nieliczne dane na temat stosowania CELSENTRI u pacjentów z ciężką chorobą sercowo-naczyniową, dlatego należy zachować szczególną ostrożność stosując CELSENTRI u tych pacjentów. W badaniu rejestracyjnym obejmującym pacjentów poddawanych wcześniejszemu leczeniu (MOTIVATE), przypadki choroby wieńcowej serca były częstsze wśród pacjentów leczonych CELSENTRI niż wśród otrzymujących placebo (11 w czasie 609 pacjento/lat vs 0 w czasie 111 pacjento/lat w trakcie obserwacji). W leczeniu pacjentów niepoddawanych wcześniejszemu leczeniu (MERIT) takie reakcje występowały z podobnie małą częstością po zastosowaniu CELSENTRI i produktu porównawczego (efawirenz).

W trakcie podawania CELSENTRI zdrowym ochotnikom w dawkach wyższych niż zalecane, niedociśnienie ortostatyczne występowało częściej niż podczas podawania placebo. Jednak kiedy CELSENTRI podawano w dawce zalecanej w leczeniu zakażenia HIV w badaniach 3 fazy, niedociśnienie ortostatyczne obserwowano z częstością podobną jak podczas podawania placebo i (lub) produktu porównawczego. Należy zachować ostrożność podczas podawania CELSENTRI u pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym lub jednocześnie z lekami, które mogą obniżać ciśnienie krwi.

Zespół reaktywacji immunologicznej: u pacjentów zakażonych wirusem HIV i ze znacznym niedoborem immunologicznym w momencie wdrożenia skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (CART, ang. combination antiretroviral therapy) może wystąpić reakcja zapalna w odpowiedzi na bezobjawowe lub reszkowe zakażenia oportunistyczne. Wynikiem tego mogą być ciężkie stany kliniczne lub zaostrzenie istniejących objawów. Na ogół reakcje takie były obserwowane w ciągu pierwszych kilku tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Przykładem jest zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) ogniskowe zakażenia wywołane przez mykobakterie oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (poprzednio *Pneumocystis carinii*). Wszelkie objawy zapalenia należy zdiagnozować i w razie konieczności rozpocząć leczenie.

Martwica kości: uważa się, że choroba ta ma etiologię wieloczynnikową (w tym stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, zwiększony współczynnik masy ciała), ale przypadki martwicy kości opisywano zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną infekcją wirusem HIV i (lub) długotrwałym narażeniem na skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe (CART). Należy pouczyć pacjentów o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia bólów lub sztywności stawów albo trudności w poruszaniu się.

Zaburzenia czynności wątroby: nie prowadzono swoiście ukierunkowanych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu CELSENTRI u pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby.

Zgłaszano przypadki hepatotoksyczności oraz niewydolności wątroby z cechami alergii, występującej w związku z przyjmowaniem produktu CELSENTRI. Ponadto obserwowano zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych dotyczących wątroby po zastosowaniu CELSENTRI podczas badań u pacjentów z zakażeniem HIV poddawanych uprzednio leczeniu, jakkolwiek nie stwierdzono ogólnego zwiększenia nieprawidłowości wyników testów czynności wątroby stopnia 3/4 wg ACTG (ang. AIDS Clinical Trial Group) (patrz punkt 4.8). Choroby wątroby i dróg żółciowych w grupie pacjentów niepoddawanych wcześniejszemu leczeniu występowały rzadko i równomiernie w leczonych grupach (patrz punkt 4.8). U pacjentów z uprzednio występującym zaburzeniem czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, częściej mogą występować zaburzenia czynności wątroby podczas stosowania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego i należy ich monitorować zgodnie ze standardową procedurą.

Przerwanie stosowania produktu CELSENTRI należy poważnie rozważyć u pacjentów z objawami ostrego zapalenia wątroby, zwłaszcza jeśli podejrzewa się nadwrażliwość związaną z lekiem lub w przypadku zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych z jednoczesnym występowaniem wysypki lub innych ogólnoustrojowych objawów potencjalnej nadwrażliwości (np. swędząca wysypka, eozynofilia lub zwiększone stężenie IgE).

Z uwagi na to, że dane dotyczące pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B lub C są bardzo ograniczone, należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania u nich produktu CELSENTRI. W przypadku równoczesnego stosowania leków przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B i (lub) C należy również zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego każdego z tych leków.

Z uwagi na ograniczone doświadczenia dotyczące stosowania produktu CELSENTRI u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby, lek ten należy stosować ostrożnie w tej populacji (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek: u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, leczonych wzmocnionymi inhibitorami proteazy (IP) w skojarzeniu z produktem CELSENTRI, może wystąpić zwiększone ryzyko niedociśnienia ortostatycznego. Ryzyko to jest związane z możliwością zwiększenia się maksymalnego stężenia marawiroku, jeśli CELSENTRI jest podawany u tych pacjentów w skojarzeniu z wzmocnionymi inhibitorami proteazy. Ryzyko niedociśnienia ortostatycznego jest największe, jeśli CELSENTRI jest podawany w skojarzeniu z inhibitorami proteazy o najsilniejszym działaniu hamującym CYP3A4 (sakwinawir z rytonawirem, darunawir z rytonawirem, lopinawir z rytonawirem). U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek często współistnieją choroby układu krążenia i może u nich zwiększać się ryzyko zdarzeń niepożądanych ze strony układu krążenia, wywołanych przez niedociśnienie ortostatyczne. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek leczonych jednocześnie silnymi inhibitorami CYP3A4. Dostosowanie dawek opiera się na modelowaniu i symulacjach (patrz punkt 4.2, 4.5 i 5.2).

Lecytyna sojowa: produkt CELSENTRI zawiera lecytynę sojową. Jeśli u pacjenta występuje nadwrażliwość na orzeszki ziemne lub soję, nie należy stosować produktu CELSENTRI.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Marawirok jest substratem izoenzymu CYP3A4 należącego do układu cytochromu P450. Równoczesne podawanie produktu CELSENTRI i produktów leczniczych pobudzających aktywność CYP3A4 może zmniejszać stężenie marawiroku i osłabiać jego działanie lecznicze. Podawanie produktu CELSENTRI jednocześnie z produktami leczniczymi, które hamują aktywność CYP3A4, może zwiększać stężenie marawiroku w osoczu. Zalecane jest dostosowanie dawki w przypadku podawania produktu CELSENTRI razem z inhibitorami i (lub) induktorami CYP3A4. Dalsze szczegóły dotyczące równocześnie stosowanych produktów leczniczych są przedstawione poniżej (patrz Tabela 2).

Badania z użyciem mikrosomów wątroby ludzkiej i rekombinowanych układów enzymatycznych wykazały, że w klinicznie istotnych stężeniach marawirok nie hamuje aktywności żadnego z ważnych enzymów cytochromu P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4). Marawirok nie wykazywał klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę midazolamu, doustnych środków antykoncepcyjnych, takich jak etynylestradiol i lewonorgestrel, ani na stosunek 6 β -hydrokortyzolu do kortyzolu w moczu, co świadczy o braku działania hamującego lub pobudzającego na CYP3A4 *in vivo*. Nie można wykluczyć możliwego zahamowania CYP2D6 w przypadku dużego narażenia na działanie marawiroku. Na podstawie danych uzyskanych *in vitro* i danych klinicznych można wnioskować, że potencjalny wpływ marawiroku na farmakokinetykę produktów leczniczych stosowanych równocześnie jest niewielki.

Klirens nerkowy stanowi około 23% całkowitego klirensu marawiroku, jeśli marawirok podawany jest bez inhibitorów CYP3A4. Ponieważ w grę wchodzi zarówno procesy bierne, jak i czynne, istnieje możliwość konkurencyjnego wpływu na wydalenie innych substancji czynnych usuwanych przez nerki. Jednak równoczesne podawanie produktu CELSENTRI z tenofowirem (substrat metabolizmu nerkowego) i kotrimoksazolem (zawiera trimetoprym, który jest inhibitorem transportu kationów w nerkach) nie wykazało wpływu na farmakokinetykę marawiroku. Ponadto podawanie produktu CELSENTRI w skojarzeniu z lamiwudyną lub zydowudyną nie wykazało wpływu marawiroku na farmakokinetykę lamiwudyny (usuwanej głównie przez nerki) ani zydowudyny (metabolizowanej

bez udziału P450 i usuwanej przez nerki). Badania *in vitro* wskazują, że marawirok może hamować P-glikoproteinę w jelitach, tym samym wpływając na biodostępność niektórych leków.

Tabela 2. Interakcje i zalecenia dawkowania w przypadku podawania innych produktów leczniczych

Produkt leczniczy wg grupy terapeutycznej (dawka produktu CELSENTRI stosowana w badaniu klinicznym)	Wpływ na stężenie leku Zmiana średniej geometrycznej, jeśli nie określono inaczej	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
LEKI PRZECIWWZAKAŻNE		
Przeciwwretrowirusowe		
NRTI		
Lamiwudyna 150 mg 2 razy na dobę (marawirok 300 mg 2 razy na dobę)	Lamiwudyna AUC ₁₂ : ↔ 1,13 Lamiwudyna C _{max} : ↔ 1,16 Nie mierzono stężenia marawiroku, nie oczekuje się żadnego efektu	Nie stwierdzono ani nie oczekuje się istotnej interakcji. CELSENTRI w dawce 300 mg 2 razy na dobę oraz NRTI mogą być podawane jednocześnie bez konieczności modyfikacji dawki.
Tenofowir 300 mg raz na dobę (marawirok 300 mg 2 razy na dobę)	Marawirok AUC ₁₂ : ↔ 1,03 Marawirok C _{max} : ↔ 1,03 Nie mierzono stężenia tenofowiru, nie oczekuje się żadnego efektu.	
Zydowudyna 300 mg 2 razy na dobę (marawirok 300 mg 2 razy na dobę)	Zydowudyna AUC ₁₂ : ↔ 0,98 Zydowudyna C _{max} : ↔ 0,92 Nie mierzono stężenia marawiroku, nie oczekuje się żadnego efektu.	
Inhibitory integrazy		
Raltegrawir 400 mg 2 razy na dobę (marawirok 300 mg 2 razy na dobę)	Marawirok AUC ₁₂ : ↓ 0,86 Marawirok C _{max} : ↓ 0,79 Raltegrawir AUC ₁₂ : ↓ 0,63 Raltegrawir C _{max} : ↓ 0,67 Raltegrawir C ₁₂ : ↓ 0,72	Nie stwierdzono klinicznie istotnej interakcji. CELSENTRI w dawce 300 mg 2 razy na dobę oraz raltegrawir mogą być podawane jednocześnie bez konieczności modyfikacji dawki.
NNRTI		
Efawirenz 600 mg raz na dobę (marawirok 100 mg 2 razy na dobę)	Marawirok AUC ₁₂ : ↓ 0,55 Marawirok C _{max} : ↓ 0,49 Nie mierzono stężenia efawirenu, nie oczekuje się żadnego efektu.	Dawkę produktu CELSENTRI należy zwiększyć do 600 mg 2 razy na dobę w przypadku jednoczesnego podawania z efawirenzem bez silnego inhibitora CYP3A4. Stosowanie z efawirenzem i z inhibitorami proteazy, patrz osobne zalecenia poniżej.
Etrawiryna 200 mg 2 razy na dobę (marawirok 300 mg 2 razy na dobę)	Marawirok AUC ₁₂ : ↓ 0,47 Marawirok C _{max} : ↓ 0,40 Etrawiryna AUC ₁₂ : ↔ 1,06 Etrawiryna C _{max} : ↔ 1,05 Etrawiryna C ₁₂ : ↔ 1,08	Etrawiryna jest wskazana tylko do stosowania w skojarzeniu ze wzmocnionymi inhibitorami proteazy. Stosowanie z etrawiryną i z inhibitorami proteazy, patrz poniżej.
Newirapina 200 mg 2 razy na dobę (marawirok 300 mg pojedyncza dawka)	Marawirok AUC ₁₂ : ↔ porównane do danych historycznych Marawirok C _{max} : ↑ porównane do danych historycznych Nie mierzono stężenia newirapiny, nie oczekuje się żadnego efektu.	Porównanie do danych historycznych wskazuje, że CELSENTRI 300 mg 2 razy na dobę i newirapina mogą być podawane jednocześnie bez konieczności modyfikacji dawki.
Inhibitory proteazy		

Atazanawir 400 mg raz na dobę (marawirok 300 mg 2 razy na dobę)	Marawirok AUC ₁₂ : ↑ 3,57 Marawirok C _{max} : ↑ 2,09 Nie mierzono stężenia atazanawiru, nie oczekuje się żadnego efektu	Dawkę produktu CELSENTRI należy zmniejszyć do 150 mg 2 razy na dobę w przypadku jednoczesnego podawania z inhibitorami proteazy; <u>z wyjątkiem skojarzenia z typranawirem z rytonawirem lub fosamprenawirem z rytonawirem</u>, wtedy dawka produktu CELSENTRI powinna wynosić 300 mg 2 razy na dobę. Marawirok nie wpływa znacząco na stężenie leków z grupy inhibitorów proteazy.
Atazanawir + rytonawir 300 mg + 100 mg raz na dobę (marawirok 300 mg 2 razy na dobę)	Marawirok AUC ₁₂ : ↑ 4,88 Marawirok C _{max} : ↑ 2,67 Nie mierzono stężeń atazanawiru i rytonawiru, nie oczekuje się żadnego efektu.	
Lopinawir + rytonawir 400 mg + 100 mg 2 razy na dobę (marawirok 300 mg 2 razy na dobę)	Marawirok AUC ₁₂ : ↑ 3,95 Marawirok C _{max} : ↑ 1,97 Nie mierzono stężenia lopinawiru i rytonawiru, nie oczekuje się żadnego efektu.	
Sakwinawir + rytonawir 1000 mg + 100 mg 2 razy na dobę (marawirok 100 mg 2 razy na dobę)	Marawirok AUC ₁₂ : ↑ 9,77 Marawirok C _{max} : ↑ 4,78 Nie mierzono stężeń sakwinawiru i rytonawiru, nie oczekuje się żadnego efektu.	
Darunawir + rytonawir 600 mg + 100 mg dwa razy na dobę (marawirok 150 mg dwa razy na dobę)	Marawirok AUC ₁₂ : ↑ 4,05 Marawirok C _{max} : ↑ 2,29 Stężenia darunawiru i rytonawiru były zgodne z danymi historycznymi.	
Nelfinawir	Dane dotyczące jednoczesnego stosowania z nelfinawirem są ograniczone. Nelfinawir należy do silnie działających inhibitorów CYP3A4 i oczekuje się, że będzie zwiększał stężenie marawiroku.	CELSENTRI 300 mg 2 razy na dobę i typranawir z rytonawirem lub fosamprenawir z rytonawirem mogą być podawane jednocześnie, bez konieczności modyfikacji dawki.
Indynawir	Dane dotyczące jednoczesnego stosowania z indynawirem są ograniczone. Indynawir należy do silnych inhibitorów CYP3A4. Analiza PK w populacji w trakcie badań klinicznych fazy 3 sugeruje, iż zmniejszenie dawki marawiroku w przypadku podawania z indynawirem umożliwia uzyskanie odpowiedniej ekspozycji na marawirok.	
Fosamprenawir + rytonawir	Fosamprenawir należy do umiarkowanie silnych inhibitorów CYP3A4. Badania PK w populacji sugerują, że modyfikacja dawki marawiroku nie jest konieczna.	
Typranawir + rytonawir 500 mg + 200 mg 2 razy na dobę (marawirok 150 mg 2 razy na dobę)	Marawirok AUC ₁₂ : ↔ 1,02 Marawirok C _{max} : ↔ 0,86 Stężenia typranawiru i rytonawiru były zgodne z danymi historycznymi.	
NNRTI + inhibitory proteazy		
Efawirenz 600 mg raz na dobę i lopinawir + rytonawir 400mg + 100 mg 2 razy na dobę (marawirok 300 mg 2 razy na dobę)	Marawirok AUC ₁₂ : ↑ 2,53 Marawirok C _{max} : ↑ 1,25 Nie mierzono stężeń efawirenu, lopinawiru i rytonawiru, nie oczekuje się żadnego efektu	Dawkę produktu CELSENTRI należy zmniejszyć do 150 mg 2 razy na dobę w przypadku jednoczesnego podawania z efawirenzem i w skojarzeniu z inhibitorami proteazy (z wyjątkiem skojarzenia fosamprenawiru z rytonawirem wtedy dawka powinna wynosić 300 mg 2 razy na dobę lub skojarzenia typranawiru z rytonawirem, wtedy dawka powinna wynosić 600 mg 2 razy na dobę).
Efawirenz 600 mg raz na dobę i sakwinawir + rytonawir 1000 mg + 100 mg 2 razy na dobę (marawirok 100 mg 2 razy na dobę)	Marawirok AUC ₁₂ : ↑ 5,00 Marawirok C _{max} : ↑ 2,26 Nie mierzono stężeń efawirenu, sakwinawiru i rytonawiru, nie oczekuje się żadnego efektu	
Efawirenz i atazanawir z rytonawirem lub darunawir z rytonawirem	Nie badano. Na podstawie zakresu działania hamującego atazanawiru z rytonawirem lub darunawiru z rytonawirem bez efawirenu,	

	spodziewane jest zwiększenie stopnia narażenia.	
Etrawiryna i darunawir z rytonawirem (marawirok 150 mg 2 razy na dobę)	Marawirok AUC₁₂: ↑ 3,10 Marawirok C_{max}: ↑ 1,77 Etrawiryna AUC₁₂: ↔ 1,00 Etrawiryna C_{max}: ↔ 1,08 Etrawiryna C₁₂: ↓ 0,81 Darunawir AUC₁₂: ↓ 0,86 Darunawir C_{max}: ↔ 0,96 Darunawir C₁₂: ↓ 0,77 Rytonawir AUC₁₂: ↔ 0,93 Rytonawir C_{max}: ↔ 1,02 Rytonawir C₁₂: ↓ 0,74	Dawkę produktu CELSENTRI należy zmniejszyć do 150 mg 2 razy na dobę w przypadku jednoczesnego podawania z etrawiryną i z inhibitorami proteazy (z wyjątkiem skojarzenia z fosamprenawirem i rytonawirem, wtedy dawka powinna wynosić 300 mg 2 razy na dobę).
Etrawiryna i lopinawir z rytonawirem, sakwinawir z rytonawirem lub atazanawir z rytonawirem	Nie badano. Na podstawie zakresu działania hamującego lopinawiru z rytonawirem, sakwinawiru z rytonawirem lub atazanawiru z rytonawirem bez etrawiryny, spodziewane jest zwiększenie stopnia narażenia.	
Antybiotyki		
Sulfametoksazol + trimetoprym 800 mg + 160 mg 2 razy na dobę (marawirok 300 mg 2 razy na dobę)	Marawirok AUC₁₂: ↔ 1,11 Marawirok C_{max}: ↔ 1,19 Nie mierzono stężeń sulfametoksazolu i trimetoprymu, nie oczekuje się żadnego efektu.	CELSENTRI 300 mg 2 razy na dobę i sulfametoksazol z trimetoprymem mogą być podawane jednocześnie bez konieczności modyfikacji dawki.
Ryfampicyna 600 mg raz na dobę (marawirok 100 mg 2 razy na dobę)	Marawirok AUC: ↓ 0,37 Marawirok C_{max}: ↓ 0,34 Nie mierzono stężenia ryfampicyny, nie oczekuje się żadnego efektu.	Dawkę produktu CELSENTRI należy zwiększyć do 600 mg 2 razy na dobę w przypadku jednoczesnego podawania z ryfampicyną <u>bez</u> silnego inhibitora CYP3A4. Opisane dostosowanie dawki nie zostało poddane badaniom u pacjentów z HIV. Patrz też punkt 4.4.
Ryfampicyna + efawirenz	Jednoczesne podawanie z dwoma induktorami nie było badane. Może istnieć ryzyko nie uzyskania optymalnego stężenia, zaniku odpowiedzi wirusologicznej i rozwoju oporności.	Jednoczesne podawanie produktu CELSENTRI i ryfampicyny z efawirenzem nie jest zalecane.
Ryfabutyna + inhibitory proteazy	Nie badano. Uważa się, że ryfabutyna ma słabsze działanie indukujące niż ryfampicyna. Podczas skojarzenia ryfabutyny z inhibitorami proteazy które są silnymi inhibitorami CYP3A4, spodziewany jest skumulowany (net) wpływ hamujący na marawirok	Dawkę produktu CELSENTRI należy zmniejszyć do 150 mg 2 razy na dobę podczas jednoczesnego podawania z ryfabutyną i <u>z</u> inhibitorem proteazy (oprócz typranawiru z rytonawirem lub fosamprenawiru z rytonawirem, wtedy dawka powinna wynosić 300 mg 2 razy na dobę). Patrz też punkt 4.4.
Klarytromycyna, telitromycyna	Nie badano, ale oba leki są silnymi inhibitorami CYP3A4 i oczekuje się, że będą zwiększać stężenie marawiroku.	Dawkę produktu CELSENTRI należy zmniejszyć do 150 mg 2 razy na dobę w przypadku jednoczesnego podawania z klarytromycyną i telitromycyną.
Przeciwgrzybicze		

Ketokonazol 400 mg raz na dobę (marawirok 100 mg 2 razy na dobę)	Marawirok AUC _{tau} : ↑ 5,00 Marawirok C _{max} : ↑ 3,38 Nie mierzono stężenia ketokonazolu, nie oczekuje się żadnego efektu.	Dawkę produktu CELSENTRI należy zmniejszyć do 150 mg 2 razy na dobę w przypadku jednoczesnego podawania z ketokonazolem.
Itrakonazol	Nie badano. Itrakonazol jest silnym inhibitorem CYP3A4 i oczekuje się, że będzie zwiększał działanie marawiroku.	Dawkę CELSENTRI należy zmniejszyć do 150 mg 2 razy na dobę w przypadku jednoczesnego podawania z itrakonazolem.
Flukonazol	Flukonazol uważany jest za umiarkowanej mocy inhibitor CYP3A4. Badania PK w populacji sugerują, że modyfikacja dawki marawiroku nie jest konieczna.	CELSENTRI w dawce 300 mg 2 razy na dobę należy podawać ostrożnie w przypadku jednoczesnego stosowania z flukonazolem.
Przeciwwirusowe		
Leki przeciwko HCV	Pegylowany interferon i rybawiryna nie podlegały badaniu, nie oczekuje się żadnego efektu.	CELSENTRI 300 mg 2 razy na dobę i pegylowany interferon lub rybawiryna mogą być podawane jednocześnie bez konieczności modyfikacji dawki.
Substancje uzależniające		
Metadon	Nie badano, nie oczekuje się żadnej interakcji.	CELSENTRI 300 mg 2 razy na dobę i metadon mogą być podawane jednocześnie bez konieczności modyfikacji dawki.
Buprenorfina	Nie badano, nie oczekuje się żadnej interakcji.	CELSENTRI 300 mg 2 razy na dobę i buprenorfina mogą być podawane jednocześnie bez konieczności modyfikacji dawki.
LEKI ZMNIEJSZAJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW		
Statyny	Nie badano, nie oczekuje się żadnej interakcji.	CELSENTRI 300 mg 2 razy na dobę i statyny mogą być podawane jednocześnie bez konieczności modyfikacji dawki.
DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
Etynylestradiol 30 µg raz na dobę (marawirok 100 mg 2 razy na dobę)	Etynylestradiol AUC _τ : ↔ 1,00 Etynylestradiol C _{max} : ↔ 0,99 Nie mierzono stężenia marawiroku, nie oczekuje się żadnej interakcji.	CELSENTRI 300 mg 2 razy na dobę i etynylestradiol mogą być podawane jednocześnie bez konieczności modyfikacji dawki.
Lewonorgestrel 150 µg raz na dobę (marawirok 100 mg 2 razy na dobę)	Lewonorgestrel AUC ₁₂ : ↔ 0,98 Lewonorgestrel C _{max} : ↔ 1,01 Nie mierzono stężenia marawiroku, nie oczekuje się żadnej interakcji.	CELSENTRI 300 mg 2 razy na dobę i lewonorgestrel mogą być podawane jednocześnie bez konieczności modyfikacji dawki.
LEKI USPOKAJAJĄCE		
Benzodiazepiny		
Midazolam 7,5 mg pojedyncza dawka (marawirok 300 mg 2 razy na dobę)	Midazolam AUC: ↔ 1,18 Midazolam C _{max} : ↔ 1,21 Nie mierzono stężenia marawiroku, nie oczekuje się żadnej interakcji	CELSENTRI 300 mg 2 razy na dobę i midazolam mogą być podawane jednocześnie bez konieczności modyfikacji dawki.
PRODUKTY ZIOŁOWE		
Dziurawiec zwyczajny	Oczekuje się, iż jednoczesne podawanie marawiroku z preparatami dziurawca	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu

	zwyczajnego spowoduje znaczące zmniejszenie stężenia marawiroku i może spowodować nie uzyskanie optymalnego stężenia marawiroku i w konsekwencji doprowadzić do utraty odpowiedzi wirusologicznej i ewentualnego rozwoju oporności na marawirok.	CELSENTRI i dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>) lub produktów zawierających ziele dziurawca.
--	--	---

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak istotnych danych klinicznych dotyczących stosowania leku w ciąży. Badania na szczurach i królikach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję przy wysokim stopniu narażenia (stosowaniu dużych dawek). Pierwotna aktywność farmakologiczna (powinowactwo do receptora CCR5) była ograniczona u wspomnianych gatunków (patrz punkt 5.3). Produkt CELSENTRI może być stosowany w czasie ciąży tylko wtedy, gdy możliwe korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Badania u samic szczura w okresie laktacji wskazują, że marawirok jest wydzielany do mleka szczura w znacznych ilościach. Pierwotna aktywność farmakologiczna (powinowactwo do receptora CCR5) była ograniczona u wspomnianych gatunków. Nie wiadomo, czy marawirok jest wydzielany do mleka kobiecego. Matkom należy zalecić, aby nie karmiły piersią podczas przyjmowania produktu CELSENTRI z uwagi na możliwość przeniesienia wirusa HIV oraz możliwe działania niepożądane u niemowląt.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Produkt CELSENTRI może wywoływać zawroty głowy. Pacjentów należy poinformować, że w przypadku występowania zawrotów głowy powinni unikać wykonywania potencjalnie niebezpiecznych zadań, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługa maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa produktu CELSENTRI określono na podstawie danych uzyskanych od 1374 pacjentów zakażonych wirusem HIV-1, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę tego produktu podczas badań klinicznych fazy 2b/3. Liczba ta obejmuje 426 pacjentów poddawanych wcześniejszemu leczeniu i 360 nieleczonych dotychczas pacjentów, którzy otrzymywali dawkę zalecaną 300 mg dwa razy na dobę oraz 588 pacjentów zarówno uprzednio leczonych jak i nieleczonych, którzy otrzymywali dawkę 300 mg raz na dobę przez co najmniej 24 tygodnie. Ocena zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem została przeprowadzona na podstawie danych z dwóch badań fazy 2b/3 przeprowadzonych u dorosłych pacjentów poddanych wcześniejszemu leczeniu (MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2) oraz jednego badania przeprowadzonego u pacjentów dotychczas nieleczonych (MERIT), zakażonych CCR5-tropowym wirusem HIV-1 (patrz pkt. 4.4 i 5.1).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach fazy 2b/3 były: nudności, biegunka, zmęczenie i bóle głowy. Wymienione działania niepożądane występowały często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Zgłaszana częstość tych zdarzeń, podobnie jak przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących CELSENTRI, była w trakcie badań fazy 2b/3 podobna jak u pacjentów otrzymujących lek porównawczy.

Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i częstości ich występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania została określona jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$). Działania niepożądane i nieprawidłowości wyników laboratoryjnych przedstawione poniżej nie zostały dostosowane do stopnia narażenia.

Poniższa tabela przedstawia istotne klinicznie działania niepożądane o nasileniu umiarkowanym lub większym, występujące u pacjentów otrzymujących produkt CELSENTRI w trakcie badań fazy 2b/3 częściej niż po podaniu leku porównawczego.

Tabela 3. Klinicznie istotne działania niepożądane o nasileniu umiarkowanym lub większym, występujące u pacjentów otrzymujących produkt CELSENTRI częściej niż po podaniu leku porównawczego

<u>Klasyfikacja układów narządowych</u>	<u>Działania niepożądane</u>	<u>Częstość</u>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie płuc, kandydoza przełyku	niezbyt często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	nowotwór przewodu żółciowego, rozlany chłoniak z dużych komórek B, choroba Hodgkina, przerzuty do kości, przerzuty do wątroby, przerzuty do otrzewnej, rak jamy nosowo-gardłowej, rak przełyku,	rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość	często,
	pancytopenia, granulocytopenia	rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	jadłowstręt	często
Zaburzenia psychiczne	depresja, bezsenność	często
Zaburzenia układu nerwowego	drgawki	niezbyt często
Zaburzenia serca	dusznica bolesna	rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	ból w okolicy brzucha, wzdęcia, nudności	często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej,	często
	hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	niezbyt często
	toksyczne zapalenie wątroby, niewydolność wątroby, marskość wątroby, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	rzadko
	niewydolność wątroby z cechami alergii*	bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	często
	zespół Stevens-Johnsona	rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	zapalenie mięśni, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej	niezbyt często
	zanik mięśni	rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	niewydolność nerek, białkomocz	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie	często

* Badacze ocenili, że działania niepożądane notowane w czasie badań klinicznych, zamieszczone w tabeli 3 mogą być związane z badanym lekiem.

* Spontaniczne doniesienia podczas monitorowania po wprowadzeniu do obrotu

U pacjentów zakażonych wirusem HIV ze znacznym niedoborem immunologicznym w momencie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (CART) może wystąpić reakcja zapalna na bezobjawowe lub resztkowe zakażenie oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Odchylenia w badaniach laboratoryjnych

Tabela 4 pokazuje występowanie z częstością $\geq 1\%$ odchyień 3–4 stopnia według kryteriów ACTG, na podstawie maksymalnych przesunięć wartości parametrów laboratoryjnych, niezależnie od wartości początkowych.

Tabela 4. Częstość występowania $\geq 1\%$ odchyień 3–4 stopnia według kryteriów ACTG, na podstawie maksymalnych przesunięć wartości parametrów laboratoryjnych, niezależnie od wartości początkowych w badaniach MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2 (analiza łączna, okres obserwacji do 48 tygodni)

Parametry laboratoryjne	Norma	CELSENTRI 300 mg 2 razy na dobę + OBT N = 421* (%)	Tylko OBT N = 207* (%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Aminotransferaza asparaginianowa	$>5,0 \times \text{GGN}$	4,8	2,9
Aminotransferaza alaninowa	$>5,0 \times \text{GGN}$	2,6	3,4
Bilirubina całkowita	$>5,0 \times \text{GGN}$	5,5	5,3
Zaburzenia żołądka i jelit			
Amylaza	$>2,0 \times \text{GGN}$	5,7	5,8
Lipaza	$>2,0 \times \text{GGN}$	4,9	6,3
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych	$<750/\text{mm}^3$	4,3	1,9

GGN: górna granica normy

OBT: zoptymalizowana terapia podstawowa (ang.: optimised background therapy)

* Odsetek całkowitej liczby pacjentów ocenianych pod względem określonego parametru laboratoryjnego

W przypadku terapii pacjentów nie poddawanych wcześniej leczeniu, występowanie odchyień 3-4 stopnia według kryteriów ACTG było podobne w grupie leczonej CELSENTRI i efawirenzem.

Notowano przypadki martwicy kości, szczególnie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowanym zakażeniem HIV lub długotrwale poddawanych skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej (CART). Częstość występowania martwicy kości nie jest znana (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Największa dawka podawana w badaniach klinicznych wynosiła 1200 mg. Działaniem niepożądanym ograniczającym zwiększanie dawki było niedociśnienie ortostatyczne.

Wydłużenie odstępu QT było obserwowane u psów i małp przy stężeniach w osoczu odpowiednio 6- i 12-krotnie większych od wartości oczekiwanych u ludzi po podaniu zalecanej dawki maksymalnej (300 mg dwa razy na dobę). Jednak w badaniach klinicznych 3 fazy z zastosowaniem zalecanej dawki marawiroku nie obserwowano klinicznie istotnego wydłużenia odstępu QT w porównaniu do stosowania samego OBT, podobnie jak w swoistym badaniu farmakokinetycznym oceniającym możliwość wydłużenia odstępu QT pod wpływem produktu CELSENTRI.

Brak swoistej odtrutki w przypadku przedawkowania produktu CELSENTRI. Leczenie przedawkowania powinno polegać na ogólnym postępowaniu podtrzymującym w tym. dopilnowanie, aby pacjent leżał na plecach, starannej ocenie parametrów życiowych, ciśnienia tętniczego i zapisu EKG.

Jeśli wskazane jest usunięcie niewchłoniętego, czynnego marawiroku, należy wywołać wymioty lub zastosować płukanie żołądka. Podanie węgla aktywowanego może pomóc w usunięciu nie wchłoniętej substancji czynnej. Ponieważ marawirok wiąże się z białkami w stopniu umiarkowanym, dializa może być korzystnym sposobem usuwania leku z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inne leki przeciwwirusowe. Kod ATC: J05AX09

Mechanizm działania

Marawirok należy do grupy terapeutycznej antagonistów CCR5. Marawirok wiąże się wybiórczo z ludzkim receptorem dla chemokin CCR5, przez co uniemożliwia przedostanie się CCR5-tropowych wirusów HIV-1 do wnętrza komórki.

Aktywność przeciwwirusowa *in vitro*

Marawirok *in vitro* nie wykazuje działania przeciwwirusowego na wirusy, które mogą wykorzystywać CXCR4 jako koreceptor wejścia (wirusy o podwójnym tropizmie lub wirusy CXCR4-tropowe, poniżej określane zbiorczym terminem „wirusy wykorzystujące CXCR4”). Skorygowana wartość EC₉₀ w surowicy w 43 pierwotnych próbkach klinicznych HIV-1 wynosiła 0,57 (0,06 – 10,7) ng/ml bez znaczących różnic pomiędzy różnymi testowanymi podtypami. Nie badano działania przeciwwirusowego marawiroku na HIV-2. Szczegółowe informacje można uzyskać na stronie <http://www.ema.europa.eu/htms/human/epar/eparintro>.

Podczas stosowania razem z innymi lekami przeciwretrowirusowymi w hodowlach komórkowych, marawiroku nie odznaczał się działaniem antagonistycznym w stosunku do wielu leków NRTI, NNRTI, PI oraz inhibitora fuzji HIV - enfuwirytdu.

Oporność

Obrona wirusa przed działaniem marawiroku może odbywać się na dwa sposoby: poprzez wyselekcjonowanie wirusów, które mogą wykorzystać CXCR4 jako koreceptor wejścia (wirusy wykorzystujące CXCR4) lub wyselekcjonowanie wirusów nadal wykorzystujących wyłącznie CCR5 (wirusy CCR5-tropowe).

Oporność *in vitro*

W wyniku seryjnego pasażowania dwóch wirusów CCR5-tropowych (0 szczepów laboratoryjnych, 2 izolowane klinicznie) zostały wyselekcjonowane *in vitro* odmiany wirusa HIV-1 o zmniejszonej wrażliwości na marawirok. Wirusy odporne na marawirok pozostawały wirusami CCR5-tropowymi i nie nastąpiło przekształcanie się wirusów CCR5-tropowych w wirusy wykorzystujące CXCR4.

Oporność fenotypowa: krzywe stężenia odzwierciedlające odpowiedź wirusów opornych na marawirok były charakteryzowane fenotypowo przez krzywe, które nie osiągały 100% hamowania w testach z wykorzystaniem kolejnych rozcieńczeń marawiroku. Tradycyjnie wykorzystywana krotność zmiany IC₅₀/IC₉₀ nie była przydatnym parametrem dla pomiaru oporności fenotypowej, jako że wartości te pozostawały niekiedy niezmienione pomimo znamiennej zmniejszonej wrażliwości.

Oporność genotypowa: Stwierdzono kumulację mutacji w glikoproteinie GP120 otoczki wirusa (białko wirusowe wiążące się z koreceptorem CCR5). Lokalizacja tych mutacji różniła się w poszczególnych izolatach. Tak więc, znaczenie tych mutacji dla wrażliwości na marawirok w innych wirusach pozostaje niewyjaśnione.

Oporność krzyżowa w badaniach *in vitro*

Wszystkie kliniczne próbki HIV-1 opornego na nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI) i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI), inhibitory proteazy (PI) i enfuwirtyd, odznaczały się wrażliwością na marawirok w hodowli komórkowej. Wirusy oporne na marawirok, które pojawiły się w badaniach *in vitro*, pozostały wrażliwe na inhibitor fuzji - enfuwirtyd oraz inhibitor proteazy - sakwinawir.

In vivo

Pacjenci, którzy byli wcześniej leczeni

W głównych badaniach klinicznych (MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2) u 7,6% pacjentów doszło do zmiany tropizmu z CCR5-tropowego na CXCR4-tropowy lub tropizm podwójny lub mieszany w okresie pomiędzy testem przesiewowym i początkiem badania (okres 4–6 tygodni).

Niepowodzenie terapeutyczne związane z wirusami wykorzystującymi CXCR4

Wirus wykorzystujący CXCR4 stwierdzony został w przypadkach niepowodzenia terapeutycznego u około 60% osób, u których zawiodła terapia CELSENTRI, w porównaniu z 6% pacjentów, którzy doświadczyli niepowodzenia terapii w grupie otrzymującej wyłącznie OBT. W celu zbadania prawdopodobnego pochodzenia wirusa wykorzystującego CXCR4 w przebiegu terapii przeprowadzono szczegółową analizę klonów wirusa uzyskanego od 20 reprezentatywnych osób (16 osób z podgrup CELSENTRI i 4 pacjentów z grupy otrzymującej wyłącznie OBT), u których wirus wykorzystujący CXCR4 został wykryty przy stwierdzeniu niepowodzenia terapii. Analiza ta wykazała, że wirus wykorzystujący CXCR4 u tych osób wyłonił się raczej z puli wcześniej istniejących wirusów wykorzystujących CXCR4 niewykrytych na początku badania niż w wyniku mutacji wirusa CCR5-tropowego, obecnego w okresie początkowym. Analiza tropizmu przeprowadzona po niepowodzeniu terapii CELSENTRI w przypadku wirusa wykorzystującego CXCR4 u pacjentów z wirusem CCR5 w okresie początkowym, wykazała, iż populacja wirusa uległa przekształceniu z powrotem w populację z tropizmem do CCR5 u 33 z 36 pacjentów podczas okresu obserwacji powyżej 35 dni.

W momencie niepowodzenia terapeutycznego w przypadku wirusa wykorzystującego CXCR4 wzorec oporności na inne leki przeciwretrowirusowe wydawał się podobny do stwierdzanego w populacji wykazującej tropizm do CCR5 na początku badania, co potwierdzały dostępne dane. Wobec powyższego, podczas wyboru schematu terapeutycznego należy przyjąć, iż wirusy tworzące część poprzednio niewykrytej populacji wykorzystującej CXCR4 (tzw. podrzędna populacja wirusowa) odznaczają się tym samym wzorcem oporności co populacja wykazująca tropizm do CCR5.

Niepowodzenie terapeutyczne związane z wirusami CCR5-tropowymi

Oporność fenotypowa: u 22 z 58 pacjentów z wirusem CCR5-tropowym, w momencie niepowodzenia leczenia CELSENTRI stwierdzono wirus z obniżoną wrażliwością na marawirok. U pozostałych 36 pacjentów nie stwierdzono dowodów występowania wirusa z ograniczoną wrażliwością, identyfikowanego przez analizy wirusologiczne u reprezentatywnej grupy. Ostatnia grupa posiadała markery skorelowane z niskim poziomem przestrzegania zaleceń lekarza [małe i zmienne stężenie leku oraz częstą obliczoną wysoką ocenę wrażliwości OBT (optymalne leczenie podstawowe)]. U pacjentów zakażonych jedynie wirusem R5-tropowym, po niepowodzeniu leczenia, stosowanie marawiroku może być brane pod uwagę, jeśli maksymalna wartość procentowa hamowania (ang. maximal percentage inhibition – MPI) wynosi $\geq 95\%$ (test Phenosense Entry). Aktywność rezydualna *in vivo* przeciwko wirusom z wartością MPI $< 95\%$ nie była określana.

Oporność genotypowa: kluczowe mutacje (pętla V3) mogą obecnie nie być podejrzewane ze względu na dużą zmienność sekwencji V3 oraz małą liczbę analizowanych próbek.

Dane kliniczne

Badania z udziałem wcześniej leczonych pacjentów z wirusem CCR5-tropowym

Skuteczność kliniczna CELSENTRI (w połączeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi) wyrażona jako wpływ na poziom RNA HIV w osoczu krwi oraz liczbę komórek CD4+ była badana w dwóch głównych nadal trwających, wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach z podwójnie

ślepią próbą (MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2, n=1076). Badaniami objęto pacjentów zakażonych wirusem HIV-1 CCR5-tropowym, co zostało potwierdzone testem Monogram Trofile Assay.

Pacjenci zakwalifikowani do udziału w powyższych badaniach przyjmowali wcześniej leki z co najmniej 3 różnych grup leków przeciwtretowirusowych [≥ 1 nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI), ≥ 1 nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI), ≥ 2 inhibitory proteazy (PI) i (lub) enfurwiryd] lub udokumentowano u nich oporność na co najmniej jeden lek z każdej z tych grup. Pacjentów przyporządkowano losowo w stosunku 2:2:1 do grup przyjmujących odpowiednio CELSENTRI 300 mg (równoważność dawki) raz na dobę lub dwa razy na dobę albo placebo w skojarzeniu z optymalnym leczeniem podstawowym zawierającym 3 do 6 leków przeciwtretowirusowych (z wyjątkiem rytonawiru w małej dawce). Optymalne leczenie podstawowe (OBT) dobierano na podstawie wcześniejszej historii leczenia danej osoby oraz badania oporności genotypowej i fenotypowej wirusa na początku leczenia.

Tabela 5: Charakterystyka demograficzna i podstawowa na początku leczenia pacjentów biorących udział w badaniach MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2 (analiza zbiorcza)

Charakterystyka demograficzna i podstawowa na początku leczenia	CELSENTRI 300 mg 2 razy na dobę + OBT	Tylko OBT
	N = 426	N = 209
Wiek [lata]	46,3	45,7
zakres [lata]	21-73	29-72
Mężczyźni[%]	89,7%	88,5%
Rasa: biała / czarna / inna	85,2% / 12% / 2,8%	85,2% / 12,4% / 2,4%
Średni początkowe miano RNA HIV-1 [$\log_{10}$ kopii/ml]	4,85	4,86
Średnia początkowa liczba komórek CD4+ [liczba komórek/mm ³]	166,8 (2,0-820,0)	171,3 (1,0-675,0)
[zakres, liczba komórek/mm ³]		
Stwierdzona liczba kopii wirusa $\geq 100\,000$ kopii/ml	179 (42,0%)	84 (40,2%)
Średnia początkowa liczba komórek CD4+ ≤ 200 komórek/mm ³	250 (58,7%)	118 (56,5%)
Liczba (odsetek) pacjentów z liczbą punktów w skali GSS:		
0	102 (23,9%)	51 (24,4%)
1	138 (32,4%)	53 (25,4%)
2	80 (18,8%)	41 (19,6%)
≥ 3	104 (24,4%)	59 (28,2%)

Test oporności GeneSeq

W rejestracyjnych badaniach klinicznych ujęta była ograniczona liczba pacjentów z innych niż kaukaska grup etnicznych i w związku z powyższym w tych populacjach pacjentów ilość dostępnych danych jest ograniczona.

Średnie zwiększenie liczby komórek CD4+ liczone w stosunku do wartości początkowej u pacjentów, u których leczenie zakończyło się niepowodzeniem i doszło do zmiany tropizmu na tropizm podwójny, mieszany lub CXCR4 w grupie otrzymującej CELSENTRI w dawce 300 mg 2 razy na dobę + OBT (+56 komórek/mm³), było większe niż stwierdzone w grupie pacjentów otrzymujących jedynie OBT, u których leczenie zakończyło się niepowodzeniem (+13,8 komórek/mm³), niezależnie od zmiany tropizmu w tej grupie.

Tabela 6. Wyniki leczenia w randomizowanych grupach w 48 tygodniu (łącznie dane dla badania MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2)

Wyniki	CELSENTRI 300 mg 2 razy na dobę + OBT N = 426	Tylko OBT N = 209	Różnica w leczeniu ¹ (przedział ufności ²)
RNA HIV-1 Zmiana w stosunku do wartości początkowej (log ₁₀ kopii/ml)	-1,84	-0,78	-1,05 (-1,33; -0,78)
Liczba (%) pacjentów z RNA HIV <400 kopii/ml	56,1%	22,5%	Iloraz szans: 4,76 (3,24; 7,001)
Liczba (%) pacjentów z RNA HIV <50 kopii/ml	45,5%	16,7%	Iloraz szans: 4,49 (2,96; 6,83)
Liczba komórek CD4 Zmiana w stosunku do wartości początkowej (liczba komórek/mm ³)	124,07	60,93	63,13 (44,28; 81,99)

¹wartość p <0,0001

² Dla wszystkich punktów końcowych skuteczności stosowano 95% przedziały ufności. Wyjątkiem była zmiana poziomów RNA HIV-1 w stosunku do wartości początkowej, gdzie zastosowano 97,5% przedział ufności.

Zastosowanie produktu CELSENTRI w dawce 300 mg dwa razy na dobę + OBT było skuteczniejsze niż zastosowanie tylko OBT we wszystkich podgrupach badanych pacjentów (patrz tabela 7).

U pacjentów o bardzo małej liczbie komórek CD4+ na początku badania (tj. <50 komórek/μl) efekt był mniej korzystny. W tej podgrupie pacjentów występowało więcej markerów złego rokowania, tj. wysoka oporność i duże początkowe miano wirusa. Jednakże wciąż stwierdzano znaczącą korzyść terapeutyczną w przypadku stosowania CELSENTRI w porównaniu z podawaniem wyłącznie OBT co przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7. Odsetek pacjentów uzyskujących <50 kopii/ml w 48 tygodniu leczenia, w podgrupach (łącznie dane dla badań MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2, ITT)

Podgrupy	RNA HIV-1 <50 kopii/ml	
	CELSENTRI 300 mg 2 razy na dobę + OBT N = 426	Tylko OBT N = 209
Początkowa wartość RNA HIV-1:		
<5,0 log ₁₀ kopii/ml	58,4%	26,0%
≥5,0 log ₁₀ kopii/ml	34,7%	9,5%
Wyjściowa liczba komórek CD4 (komórka/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
Liczba aktywnych ARV w OBT ^{1,2}		
0	32,7%	2,0%
1	44,5%	7,4%
2	58,2%	31,7%
≥3	62%	38,6%

¹ Rezygnacja z leczenia lub niepowodzenie potwierdzone wirusologicznie były łącznie traktowane jako niepowodzenie leczenia

² Na podstawie o wynik w skali GSS

Badania w grupie wcześniej leczonych pacjentów z wirusem nie-CCR5-tropowym, którzy byli już:
Badanie A4001029 było badaniem wyjaśniającym, przeprowadzonym na grupie pacjentów zakażonych wirusem o tropizmie podwójnym, mieszanym lub CCR4, zaprojektowanym analogicznie do badań MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2. W trakcie tego badania nie wykazano ani przewagi, ani równoważności w porównaniu ze stosowaniem jedynie optymalnego leczenia podstawowego (OBT), ale nie wystąpił niepożądany wpływ na liczbę kopii wirusa lub liczbę komórek CD4+.

Badania u pacjentów wcześniej nieleczonych lekami przeciwretrowirusowymi

Trwające randomizowane badanie, prowadzone metodą podwójnej ślepej próby (MERIT) sprawdza skuteczność produktu CELSENTRI w porównaniu do efawirenzu, oba w połączeniu z zydowudyną w skojarzeniu z lamiwudyną (n=721, 1:1). Po 48 tygodniach leczenia produktu CELSENTRI nie osiągnął skuteczności takiej jak efawirenz pod względem punktu końcowego wyznaczonego jako liczba kopii RNA HIV-1 <50 kopii/ml (odpowiednio 65,3% i 69,3%, dolna granica przedziału ufności – 11,9%). W grupie leczonej produktem CELSENTRI więcej pacjentów przerwało leczenie z powodu braku skuteczności (43 w porównaniu do 15), a wśród pacjentów, u których lek okazał się nieskuteczny, odsetek nabytych oporności na NRTI (głównie lamiwudynę) był wyższy w grupie przyjmującej produkt CELSENTRI. W grupie leczonej produktem CELSENTRI mniej pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (15 w porównaniu do 49).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: wchłanianie marawiroku jest zmienne i osiąga wiele wartości maksymalnych.

U zdrowych ochotników wartość środkowa stężeń marawiroku uzyskiwana jest w osoczu w ciągu 2 godzin (przedział 0,5–4 godzin) godzin po podaniu pojedynczej doustnej dawki 300 mg. Farmakokinetyka marawiroku w postaci doustnej nie jest proporcjonalna do dawki w całym przedziale dawek. Całkowita biodostępność dawki 100 mg wynosi 23%, a przewidywana wartość dla dawki 300 mg wynosi 33%. Marawirok jest substratem transportera pompy lekowej, P-glikoproteiny.

Podanie tabletki 300 mg w trakcie śniadania o dużej zawartości tłuszczu zmniejszało wartość C_{max} i AUC marawiroku o 33% u zdrowych ochotników. W badaniach, które wykazały skuteczność i bezpieczeństwo marawiroku (patrz punkt 5.1), nie stosowano ograniczeń żywieniowych. Dlatego

produkt CELSENTRI w zalecanych dawkach może być przyjmowany niezależnie od posiłków (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja. Marawirok wiąże się z białkami osocza ludzkiego (około 76%) i wykazuje umiarkowane powinowactwo do albumin i kwaśnej α_1 -glikoproteiny. Objętość dystrybucji marawiroku wynosi około 194 l.

Metabolizm. Badania u ludzi oraz badania *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów wątroby ludzkiej i wyosobnionych enzymów wykazały, że marawirok jest metabolizowany głównie przez układ cytochromu P450, z wytworzeniem metabolitów, które zasadniczo nie działają na HIV-1. Badania *in vitro* wskazują, że CYP3A4 jest najważniejszym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm marawiroku. Badania *in vitro* sugerują również, że polimorficzne enzymy CYP2C9, CYP2D6 i CYP2C19 nie biorą znaczącego udziału w metabolizmie marawiroku.

Marawirok jest głównym związkiem występującym w krążeniu (około 42% radioaktywności) po podaniu pojedynczej dawki doustnej 300 mg. Najważniejszym krążącym metabolitem u ludzi jest amina drugorzędowa (około 22% radioaktywności) wytworzona przez N-dealkilację. Ten polarny metabolit nie wykazuje znaczącej aktywności farmakologicznej. Inne metabolity są produktami monooksydacji i stanowią nieznaczną część radioaktywności w osoczu.

Wydalanie: przeprowadzono badanie bilansu masy i wydalania z zastosowaniem pojedynczej dawki 300 mg marawiroku znakowanego izotopem ^{14}C . W ciągu 168 godzin około 20% znacznika wykryto w moczu, a 76% w kale. Marawirok był głównym składnikiem wykrywanym w moczu (średnio 8% dawki) i w kale (średnio 25% dawki). Pozostała część dawki była wydalana w postaci metabolitów. Okres półtrwania marawiroku po podaniu dożylnym (30 mg) wynosił 13,2 godziny, przy czym 22% podanej dawki było wydalone w postaci niezmienionej z moczem, zaś wartości całkowitego i nerkowego klirensu wynosiły odpowiednio 44,0 l/h i 10,17 l/h.

Dzieci. Farmakokinetyka marawiroku u dzieci nie została ustalona (patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym wieku. Przeprowadzono analizę populacyjną wyników badań klinicznych fazy 1/2a oraz fazy 3 (wiek 16-65 lat) i nie stwierdzono wpływu wieku na ich wyniki (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek. W badaniu porównywano właściwości farmakokinetyczne pojedynczej dawki 300 mg produktu CELSENTRI u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$, $n=6$) oraz ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. ESRD, end stage renal disease) z właściwościami farmakokinetycznymi pojedynczej dawki 300 mg produktu CELSENTRI u zdrowych ochotników ($n=6$). Średnie geometryczne wartości AUC_{inf} (CV%) dla produktu CELSENTRI były następujące: zdrowi ochotnicy (prawidłowa czynność nerek) 1348,4 ng·h/ml (61%); ciężkie zaburzenia czynności nerek 4367,7 ng·h/ml (52%); ESRD (dawki podawane po dializie) 2677,4 ng·h/ml (40%); oraz ESRD (dawki podawane przed dializą) 2805,5 ng·h/ml (45%). Wartości C_{max} (CV%) wyniosły 335,6 ng/ml (87%) u zdrowych ochotników (prawidłowa czynność nerek); 801,2 ng/ml (56%) w ciężkich zaburzeniach czynności nerek; 576,7 ng/ml (51%) w ESRD (dawki podawane po dializie) oraz 478,5 ng/ml (38%) w ESRD (dawki podawane przed dializą). Dializa miała minimalny wpływ na narażenie pacjentów z ESRD na lek. Narażenie obserwowane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz z ESRD było w zakresie obserwowanym w badaniach pojedynczej dawki produktu CELSENTRI wynoszącej 300 mg u zdrowych ochotników z prawidłową czynnością nerek. Dlatego nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, otrzymujących CELSENTRI bez silnego inhibitora CYP3A4 (patrz punkt 4.2, 4.4 i 4.5).

Dodatkowo w badaniu porównywano właściwości farmakokinetyczne wielokrotnej dawki produktu CELSENTRI w skojarzeniu z sakwinawirem podawanym z rytonawirem w dawce 1000 mg + 100 mg dwa razy na dobę (silny inhibitor CYP3A4) przez 7 dni u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CLcr} > 50$ oraz $\leq 80 \text{ ml/min}$, $n=6$) oraz umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CLcr} \geq 30$ oraz $\leq 50 \text{ ml/min}$, $n=6$) z właściwościami farmakokinetycznymi wielokrotnej dawki produktu CELSENTRI w skojarzeniu z sakwinawirem podawanym z rytonawirem w dawce 1000 mg

+ 100 mg dwa razy na dobę (silny inhibitor CYP3A4) przez 7 dni u zdrowych ochotników (n=6). Pacjenci otrzymywali CELSENTRI w dawce 150 mg w różnych odstępach czasu (zdrowi ochotnicy – co 12 godzin; pacjenci z lekkimi zaburzeniami czynności nerek – co 24 godziny; pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek – co 48 godzin). Średnie stężenia (C_{sr}) CELSENTRI po 24 godzinach wynosiły 445,1 ng/ml, 338,3 ng/ml oraz 223,7 ng/ml odpowiednio u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, lekkimi zaburzeniami czynności nerek oraz umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. C_{sr} CELSENTRI w przedziale od 24 do 48 godzin u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek było małe (C_{sr} : 32,8 ng/ml). Dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek odstępy między dawkami dłuższe niż 24 godziny mogą prowadzić do niedostatecznego narażenia na działanie leku w przedziale od 24 do 48 godzin.

Dostosowanie dawki jest niezbędne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek otrzymujących CELSENTRI z silnymi inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.2, 4.4 i 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby. Marawirok jest metabolizowany i eliminowany przede wszystkim przez wątrobę. Przeprowadzono badanie mające na celu porównanie farmakokinetyki pojedynczej dawki 300 mg produktu CELSENTRI u pacjentów z lekkimi (klasa A wg klasyfikacji Child-Pugh, n=8) i umiarkowanymi (klasa B wg klasyfikacji Child-Pugh, n=8) zaburzeniami czynności wątroby oraz u osób zdrowych (n=8). Średnie rozkładu geometrycznego dla C_{max} oraz AUC_{last} były wyższe odpowiednio o 11% i 25% u osób z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz o 32% i 46% u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby. Wpływ umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby może być zbyt nisko oszacowany w związku z ograniczonymi danymi dotyczącymi pacjentów ze zmniejszonym metabolizmem i wyższym klirensiem nerkowym u tych osób. Dlatego należy ostrożnie interpretować powyższe wyniki. Nie badano farmakokinetyki marawiroku u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Rasa. Nie obserwowano znamiennych różnic pomiędzy osobami rasy białej, Azjatami i osobami rasy czarnej. Nie badano farmakokinetyki leku u osób innych ras.

Płeć. Nie zaobserwowano znamiennych różnic w farmakokinetyce.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Pierwotna aktywność farmakologiczna (powinowactwo do receptora CCR5) występowała u małp (100% związanych receptorów) i była ograniczona u myszy, szczurów, królików i psów. W przypadku myszy oraz ludzi pozbawionych receptora CCR5 w wyniku genetycznej delecji, nie obserwowano znaczących skutków niepożądanych.

Badania przeprowadzone *in vitro* oraz *in vivo* wykazały, że marawirok w dawkach supratherapeutycznych może powodować wydłużenie odcinka QT, bez objawów zaburzeń rytmu serca.

W powtarzanych badaniach toksyczności dawki u szczurów zidentyfikowano wątrobę jako główny narząd docelowy toksyczności leku (zwiększenie aktywności aminotransferaz, przerost dróg żółciowych, martwica).

Potencjalne działanie rakotwórcze marawiroku było oceniane w 6-miesięcznym badaniu u transgenicznym myszy i w 24-miesięcznym badaniu u szczurów. U myszy nie stwierdzono statystycznie istotnego wzrostu częstości występowania jakiegokolwiek typu guzów nowotworowych przy narażeniu ogólnoustrojowym od 7 do 39-krotnie większym niż u człowieka (pomiar AUC 0-24 h dla niezwiązanego leku) po zastosowaniu zalecanej dawki maksymalnej 300 mg dwa razy na dobę. U szczurów, podawanie marawiroku ogólnoustrojowo w dawce 21-krotnie przekraczającej oczekiwaną ekspozycję u ludzi powodowało rozwój gruczolaków tarczycy związany z adaptacyjnymi zmianami w wątrobie. Powyższe wyniki uważane są za raczej nieistotne w odniesieniu do ludzi. Ponadto, w badaniu na szczurach na poziomie wolnej ekspozycji ogólnoustrojowej przynajmniej 15-krotnie większym niż oczekiwana ekspozycja u ludzi, stwierdzono raka przewodów żółciowych (u 2 z

60 samców podczas podawania dawki 900 mg/kg mc.) i łagodny nowotwór przewodów żółciowych (cholangioma) (u 1 z 60 samic podczas podawania dawki 500 mg/kg mc.).

Marawirok nie wykazywał działania mutagennego ani genotoksycznego w baterii testów *in vitro* i *in vivo*, m.in. w teście odwrotnej mutacji u bakterii, teście aberracji chromosomalnych w ludzkich limfocytach i w teście mikrojąderkowym w komórkach szpiku kostnego szczura.

Marawirok nie powodował zaburzeń kopulacji i płodności u samców i samic szczura oraz nie wpływał na nasienie leczonych samców po podaniu dawek do 1000 mg/kg mc. Przy tej wielkości dawki narażenie jest 39-krotnie większe w porównaniu z szacunkową wartością kliniczną AUC dla wolnego leku po podaniu dawki 300 mg dwa razy na dobę.

Badania dotyczące rozwoju zarodkowego i płodowego zostały przeprowadzone u szczurów i królików z zastosowaniem dawek do 39 i 34 razy większych od szacunkowej wartości klinicznej AUC dla wolnego leku po podaniu dawki 300 mg dwa razy na dobę. U królików, u 7 płodów stwierdzono zaburzenia w budowie ciała przy podawaniu dawek toksycznych dla matki i u 1 płodu przy dawce średniej 75mg/kg mc.

Badania dotyczące rozwoju przed- i pourodzeniowego zostały przeprowadzone u szczurów z zastosowaniem dawek do 27 razy większych od szacunkowej wartości klinicznej AUC dla wolnego leku po podaniu dawki 300 mg dwa razy na dobę. Zaobserwowano nieznaczne zwiększenie aktywności ruchowej u samców otrzymujących duże dawki w momencie odstawienia od piersi i w wieku dorosłym, nie obserwowano tego zjawiska u samic. Podawanie marawiroku ciężarnym samicom nie miało wpływu na inne parametry u potomstwa, w tym również na płodność i aktywność rozrodczą.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Wodorofosforan wapnia, bezwodny
Glikolan sodowy skrobi
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek
Makrogol 3350
Talk
Lecytyna sojowa
Indygotyna (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Ten produkt leczniczy nie wymaga szczególnych środków ostrożności przy przechowywaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z polietylenu o dużej gęstości (HDPE), z zamknięciem polipropylenowym zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci i zgrzewaną folią aluminiowo-propylenową, zawierające 180 tabletek powlekanych.

Blistry z polichlorku winylu (PVC), z podklejoną folią aluminiową, w kartoniku zawierającym 30, 60, 90 tabletek powlekanych i opakowanie zbiorcze zawierające 180 (2 opakowania po 90) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ViiV Healthcare UK Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/418/006
EU/1/07/418/007
EU/1/07/418/008
EU/1/07/418/009
EU/1/07/418/010

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

18 wrzesień 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Niemcy

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZACE DYSTRYBUCJI I STOSOWANIA NAŁOŻONE NA PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZACE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, opisany w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych dodatkowych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 1.4 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*) przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy składać:

- jeśli uzyskane nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Oznakowanie butelki – tabletki powlekane 150 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CELSENTRI 150 mg tabletki powlekane
marawirok

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg marawiroku.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera lecytynę sojową: szczegółowe informacje w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

180 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP): {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ViiV Healthcare UK Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS

Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/418/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

celsentri 150 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Oznakowanie butelki – tabletki powlekane 300 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CELSENTRI 300 mg tabletki powlekane
marawirok

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg marawiroku.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera lecytynę sojową: szczegółowe informacje w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

180 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP): {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ViiV Healthcare UK Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/418/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

celsentri 300 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe na blistry zawierające tabletki powlekane 150 mg marawiroku

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CELSENTRI 150 mg tabletki powlekane
marawirok

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg marawiroku.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera lecytynę sojową: szczegółowe informacje w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych
Opakowanie zbiorcze zawierające 180 (2 opakowania po 90) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Opakowanie zaklejone.
Nie używać, jeśli pudełko było otwarte.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ViiV Healthcare UK Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/418/002
EU/1/07/418/003
EU/1/07/418/004
EU/1/07/418/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

celsentri 150 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe na blistry zawierające tabletki powlekane 300 mg marawiroku

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CELSENTRI 300 mg tabletki powlekane
marawirok

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg marawiroku.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera lecytynę sojową: szczegółowe informacje w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych
Opakowanie zbiorcze zawierające 180 (2 opakowania po 90) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Opakowanie zaklejone.
Nie używać, jeśli pudełko było otwarte.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ViiV Healthcare UK Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/418/007
EU/1/07/418/008
EU/1/07/418/009
EU/1/07/418/0010

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

celsentri 300 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH

Opakowanie zbiorcze zawierające 180 tabletek powlekanych 150 mg (2 opakowania po 90 tabletek powlekanych) – bez *blue box*

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CELSENTRI 150 mg tabletki powlekane
marawirok

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg marawiroku.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera lecytynę sojową; szczegółowe informacje w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania po 90 tabletek powlekanych.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Opakowanie szczelnie zamknięte.
Nie używać, jeśli pudełko było otwarte.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ViiV Healthcare UK Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/418/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

celsentri 150 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH

Opakowanie zbiorcze zawierające 180 tabletek powlekanych 300 mg (2 opakowania po 90 tabletek powlekanych) – bez *blue box*

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CELSENTRI 300 mg tabletki powlekane
marawirok

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg marawiroku.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera lecytynę sojową: szczegółowe informacje w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, po 90 tabletek powlekanych każde.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Opakowanie szczelnie zamknięte.
Nie używać, jeśli pudełko było otwarte.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ViiV Healthcare UK Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/418/010

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

celsentri 300 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Folia zabezpieczająca zewnętrzna na opakowaniach zbiorczych zawierających 180 tabletek powlekanych 150 mg (2 opakowania po 90 tabletek powlekanych), opakowanych w przezroczystą folię – w tym *blue box*

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CELSENTRI 150 mg tabletki powlekane
marawirok

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg marawiroku.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera lecytynę sojową: szczegółowe informacje w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, po 90 tabletek powlekanych każde.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Opakowanie szczelnie zamknięte.
Nie używać, jeśli pudełko było otwarte.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ViiV Healthcare UK Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/418/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Folia zabezpieczająca zewnętrzna na opakowaniach zbiorczych zawierających 180 tabletek powlekanych 300 mg (2 opakowania po 90 tabletek powlekanych), opakowanych w przezroczystą folię – w tym *blue box* -

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CELSENTRI 300 mg tabletki powlekane
marawirok

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg marawiroku.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera lecytynę sojową: szczegółowe informacje w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, po 90 tabletek powlekanych każde.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Opakowanie szczelnie zamknięte.
Nie używać, jeśli pudełko było otwarte.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ViiV Healthcare UK Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/418/010

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister zawierający 10 tabletek powlekanych 150 mg marawiroku

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CELSENTRI 150 mg tabletki powlekane
marawirok

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ViiV Healthcare (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister zawierający 10 tabletek powlekanych 300 mg marawiroku

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CELSENTRI 300 mg tabletki powlekane
marawirok

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ViiV Healthcare (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

CELSENTRI 150 mg tabletki powlekane CELSENTRI 300 mg tabletki powlekane marawirok

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym.
- Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek CELSENTRI i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CELSENTRI
3. Jak stosować lek CELSENTRI
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek CELSENTRI
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK CELSENTRI I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

CELSENTRI jest lekiem przeciwretrowirusowym stosowanym w leczeniu zakażenia wirusem ludzkim wirusem upośledzenia odporności typu 1 (HIV-1). Substancja czynna leku, marawirok, należy do grupy leków nazywanych antagonistami CCR5.

Lek CELSENTRI zapobiega wnikaniu wirusa HIV-1 do specyficznych komórek krwi pacjenta, które są atakowane przez wirus HIV (tak zwane komórki CD4 lub komórki T). Lek CELSENTRI działa przez zablokowanie receptora o nazwie CCR5, wykorzystywanego przez wirusa HIV w celu przedostania się do wnętrza wspomnianych komórek. Lek CELSENTRI zmniejsza zawartość wirusa HIV w organizmie i wzmacnia układ odpornościowy.

Lek CELSENTRI musi być przyjmowany w połączeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu zakażenia HIV.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU CELSENTRI

Kiedy nie stosować leku CELSENTRI

Nie stosować leku CELSENTRI, jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na marawirok lub orzeszki ziemne lub soję lub na którykolwiek z pozostałych składników leku CELSENTRI (patrz punkt 2 Ważne informacje o niektórych składnikach leku CELSENTRI).

Kiedy zachować szczególną ostrożność, stosując lek CELSENTRI

Lekarz musi pobrać próbki krwi w celu sprawdzenia, czy lek CELSENTRI jest odpowiedni dla pacjenta.

Przed zastosowaniem leku należy upewnić się, czy lekarz został poinformowany:

- o zaburzeniach czynności wątroby, w tym o przewlekłym zapaleniu wątroby typu B lub C, ponieważ doświadczenie w stosowaniu leku u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby jest

ograniczone. Może być konieczne dokładne kontrolowanie czynności wątroby. Jeśli wystąpią objawy zapalenia wątroby (utrata apetytu, gorączka, nudności (wymioty), żółknięcie skóry lub oczu), wysypka i (lub) świąd należy przerwać stosowanie leku CELSENTRI i natychmiast poinformować o tym lekarza.

- o występowaniu aktualnie lub w przeszłości obniżonego ciśnienia krwi i (lub) przyjmowaniu jakichkolwiek leków obniżających ciśnienie tętnicze krwi
- o występowaniu gruźlicy lub ciężkich zakażeń grzybiczych, ponieważ w związku z działaniem leku CELSENTRI na komórki odpornościowe, lek CELSENTRI może zwiększyć ryzyko rozwoju zakażeń. Jednak nie ma dowodów pochodzących z badań klinicznych, że lek CELSENTRI zwiększa ilość zakażeń związanych z AIDS.
- o występowaniu aktualnie lub w przeszłości jakiejkolwiek choroby nerek, szczególnie jeśli pacjent przyjmuje niektóre antybiotyki (klarytromycyna, telitromycyna), leki przeciwgrzybicze (ketokonazol, itraconazol) i (lub) inhibitory proteazy (z wyjątkiem typranawiru z rytonawirem)
- o problemach z sercem lub układem krążenia, ponieważ doświadczenia dotyczące pacjentów z poważnymi zaburzeniami tego typu są ograniczone.

Nie wiadomo czy lek CELSENTRI działa u dzieci. Dlatego nie zaleca się stosowania leku CELSENTRI u dzieci.

CELSENTRI stosowano jedynie w niewielkiej grupie pacjentów w wieku 65 lat lub starszych. Jeśli pacjent należy do tej grupy wiekowej należy przedyskutować stosowanie leku CELSENTRI z lekarzem.

CELSENTRI nie leczy zakażenia wirusem HIV ani AIDS (zaawansowana postać zakażenia HIV). Lek CELSENTRI nie zmniejsza ryzyka przeniesienia wirusa HIV na inne osoby poprzez kontakt seksualny, wspólne igły lub kontakt z krwią chorego. Ważne jest, aby stale stosować odpowiednie środki ostrożności w celu zapobiegania przenoszeniu wirusa HIV na innych ludzi.

U niektórych pacjentów z AIDS i występującym w przeszłości zakażeniem oportunistycznym (zakażenie, które może występować, gdy układ odpornościowy jest osłabiony), wkrótce po rozpoczęciu leczenia przeciwko wirusowi HIV mogą pojawić się objawy reakcji zapalnej, wywołanej wcześniejszymi zakażeniami. Uważa się, że objawy te są spowodowane poprawą reakcji obronnej organizmu, umożliwiającej zwalczanie zakażeń, które mogły wcześniej występować bez wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia należy natychmiast poinformować lekarza.

U niektórych pacjentów przyjmujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe może rozwinąć się choroba kości nazywa martwicą kości (obumieranie kości spowodowane zmniejszeniem dopływu krwi do kości). Czynniki ryzyka rozwoju tego schorzenia mogą być, między innymi: długość skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężkie osłabienie odporności, zwiększony współczynnik masy ciała (BMI). Objawami martwicy kości jest sztywność stawów, bóle (zwłaszcza bioder, kolan i barków) oraz trudności w poruszaniu się. Jeżeli pacjent zauważy którykolwiek z tych objawów, powinien poinformować lekarza.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. Przyjmowanie niektórych leków może mieć wpływ na stężenie leku CELSENTRI w organizmie, jeśli są przyjmowane razem z lekiem CELSENTRI. Dlatego może być konieczna modyfikacja dawki leku CELSENTRI. Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu innych leków, w tym innych leków stosowanych w leczeniu zakażenia HIV (na przykład efawirenz, etrawiryna, lopinawir, sakwinawir, darunawir, atazanawir, nelfinawir, indynawir), antybiotyków (klarytromycyna, telitromycyna, ryfampicyna) oraz leków przeciwgrzybiczych (ketokonazol,

itakonazol). Dzięki temu lekarz będzie mógł przepisać lek CELSENTRI w dawce najbardziej odpowiedniej dla pacjenta.

Leki zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) mogą zaburzać działanie leku CELSENTRI, dlatego nie należy ich przyjmować jednocześnie z lekiem CELSENTRI.

Stosowanie leku CELSENTRI z jedzeniem i piciem

Lek CELSENTRI może być stosowany niezależnie od posiłków.

Ciąża i karmienie piersią

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży, planuje zajść w ciążę lub zajdzie w ciążę podczas przyjmowania tego leku, powinna o tym poinformować lekarza. Jeśli pacjentka jest w ciąży, może stosować lek CELSENTRI tylko po szczegółowym omówieniu tego z lekarzem. Bezpieczeństwo stosowania leku CELSENTRI u kobiet ciężarnych nie zostało ustalone.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy substancja czynna leku CELSENTRI może przenikać do mleka kobiecego. Dlatego matki nie powinny karmić piersią podczas stosowania leku CELSENTRI. Z zasady kobiety zakażone wirusem HIV nie powinny karmić piersią, ponieważ wirus może być przekazywany za pośrednictwem pokarmu kobiecego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek CELSENTRI może wywoływać zawroty głowy. Jeśli podczas stosowania leku CELSENTRI występują zawroty głowy, nie należy prowadzić pojazdów, posługiwać się żadnymi narzędziami ani nie obsługiwać żadnych maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku CELSENTRI

CELSENTRI zawiera lecytynę sojową. Pacjenci uczuleni na orzeszki sojowe lub olej sojowy nie powinni stosować tego leku.

3. JAK STOSOWAĆ LEK CELSENTRI

Lek CELSENTRI należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Zazwyczaj stosowana dawka leku CELSENTRI, to 150 mg, 300 mg lub 600 mg dwa razy na dobę, w zależności od innych leków stosowanych w tym samym czasie co CELSENTRI. Zawsze należy przyjmować taką dawkę, jaką zalecił lekarz.

Lek CELSENTRI można przyjmować niezależnie od posiłków. Lek CELSENTRI należy zawsze przyjmować doustnie.

Lek CELSENTRI należy stosować tak długo, jak zalecił lekarz.

Lek CELSENTRI musi być stosowany razem z innymi lekami służącymi do leczenia zakażenia HIV. Należy zapoznać się z umieszczonymi w ulotkach dla pacjenta informacjami na temat stosowania tych leków.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku CELSENTRI

W razie przypadkowego zażycia większej niż przepisana dawki leku CELSENTRI, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem.

Pacjent może odczuwać zawroty głowy lub uczucie „lekkiej głowy” podczas szybkiego wstawania lub siadania. Spowodowane jest to nagłym spadkiem ciśnienia krwi. W razie wystąpienia takich objawów należy położyć się płasko do czasu ich ustąpienia. Wstawać należy tak powoli, jak tylko to możliwe.

Pominięcie zastosowania leku CELSENTRI

W razie pominięcia dawki leku CELSENTRI należy przyjąć pominiętą dawkę tak szybko, jak to jest możliwe, a następnie przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Jeśli zbliża się pora zażycia następnej dawki, nie należy przyjmować pominiętej dawki. Należy odczekać i zażyć następną dawkę o zwykłej porze. **Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.**

Przerwanie stosowania leku CELSENTRI

Wykazano, że stosowanie wszystkich dawek o odpowiednich porach może w znacznym stopniu zwiększyć skuteczność leczenia przeciwretrowirusowego. Dlatego ważne jest, aby stale przyjmować lek CELSENTRI w sposób prawidłowy, tak jak opisano powyżej, chyba że lekarz zaleci przerwanie stosowania leku.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, CELSENTRI może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Podczas leczenia zakażenia wirusem HIV czasami trudno jest stwierdzić, które działania niepożądane są wywołane przez lek CELSENTRI, które przez inne leki stosowane przez pacjenta, a które są spowodowane zakażeniem HIV jako takim. W przypadku zauważenia jakichkolwiek nietypowych zmian stanu zdrowia należy powiadomić lekarza.

Częste objawy niepożądane (które mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów) to:

- biegunka, nudności, bóle żołądka, wzdęcia
- bóle głowy, senność, problemy z zasypianiem, depresja
- wysypka, uczucie osłabienia, niedokrwistość, utrata apetytu
- zwiększone stężenie substancji służących ocenie czynności wątroby. Może być to stwierdzone w wynikach badania krwi i może być objawem osłabionej czynności lub uszkodzenia wątroby. Jeśli wystąpią objawy takie, jak utrata apetytu, nudności/wymioty i (lub) zażółcenie skóry lub oczu należy poinformować o tym lekarza.

Niezbyt częste objawy niepożądane (które mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów) to:

- zapalenie płuc, zakażenia grzybicze przełyku
- drgawki
- bóle mięśni
- wzrost aktywności substancji charakterystycznych dla stanów zapalnych lub uszkodzenia mięśni, wykrywanych w trakcie badania krwi
- niewydolność nerek, wydalanie białka w moczu

Rzadkie objawy niepożądane (które mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1 000 pacjentów) to:

- zmniejszenie liczby komórek krwi, ból w klatce piersiowej spowodowany zmniejszonym dopływem krwi do serca, choroby wątroby, zmniejszenie rozmiaru mięśni, ciężkie reakcje skórne, niektóre rodzaje nowotworów, jak rak przełyku i przewodu żółciowego

Jeżeli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK CELSENTRI

- Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- Nie stosować leku CELSENTRI po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, blistrze lub etykiecie butelki. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.
- Ten lek nie wymaga żadnych specjalnych środków ostrożności przy przechowywaniu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek CELSENTRI

- Substancją czynną leku CELSENTRI jest marawirok. Każda tabletką powlekana zawiera 150 mg lub 300 mg marawiroku.
- Ponadto lek zawiera:

rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, bezwodny wodorofosforan wapnia, glikolan sodowy skrobi, magnezu stearynian;

otoczką: alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek, makrogol 3350, talk, lecytyna sojowa, indygotyna (E132).

Jak wygląda lek CELSENTRI i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane leku CELSENTRI są niebieskie, z wytłoczonym napisem „MVC 150” lub „MVC 300”.

Lek CELSENTRI 150 mg i 300 mg tabletki powlekane pakowany jest w butelki zawierające 180 tabletek lub w blistry po 30, 60, 90 tabletek powlekanych i w opakowania zbiorcze zawierające 180 (2 opakowania po 90) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie we wszystkich krajach.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

ViiV Healthcare UK Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Wielka Brytania.

Wytwórca:

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
ViiV Healthcare sprl/bvba .
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 25 11

България
ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika
GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
gsk.czmail@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
viiiv.med.info@viiivhealthcare.com

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

Ελλάδα
GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España
Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 902 051 260
es-ci@viiivhealthcare.com

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

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

Ísland
GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

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

Luxembourg/Luxemburg
ViiV Healthcare sprl/bvba
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 25 11

Magyarország
GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta
GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Nederland
ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)30 6986060
contact-nl@viiivhealthcare.com

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

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

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

Portugal
ViiVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA.
Tel: + 351 21 094 08 01
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.com

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

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

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

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.