ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CELSENTRI 150 mg tabletki powlekane
CELSENTRI 300 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

CELSENTRI 150 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg marawiroku.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda 150 mg tabletka powlekana zawiera 0,84 mg lecytyny sojowej.

CELSENTRI 300 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg marawiroku.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda 300 mg tabletka powlekana zawiera 1,68 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

CELSENTRI 150 mg tabletki powlekane

Niebieskie, obustronnie wypukłe, owalne tabletki powlekane, o wymiarach około 8,56 mm x 15,5 mm i z wytłoczonym napisem „MVC 150”.

CELSENTRI 300 mg tabletki powlekane
Niebieskie, obustronnie wypukłe, owalne tabletki powlekane, o wymiarach około 10,5 mm x 19,0 mm i z wytłoczonym napisem „MVC 300”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

CELSENTRI tabletki powlekane, w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci o masie ciała co najmniej 30 kg, zakażonych HIV-1, o ustalonym powinowactwie tylko do koreceptora CCR5, którzy byli wcześniej leczeni lekami tego typu (patrz punkty 4.2 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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 punkty 4.4 i 5.1). Tropizm wirusów nie może być bezpiecznie określany na podstawie historii dotychczasowego leczenia i oceny przechowywanych próbek.

Obecnie brak danych dotyczących ponownego zastosowania produktu CELSENTRI u pacjentów zakażonych wcześniej jedynie wykrywalnym 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 przeciwretrowirusowych na CELSENTRI u pacjentów z supresją wirologiczną. Należy rozważyć inne metody leczenia.

Dorośli
Zalecana dawka produktu CELSENTRI wynosi 150 mg (z silnym inhibitorem CYP3A, z lub bez silnego induktora CYP3A), 300 mg (bez silnych inhibitorów lub induktorów CYP3A) lub 600 mg dwa razy na dobę (z silnym induktorem CYP3A, bez silnego inhibitora CYP3A), zależnie od interakcji z jednocześnie stosowanymi lekami przeciwretrowirusowymi oraz innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.5).

Dzieci i młodzież o masie ciała co najmniej 30 kg
Zalecana dawka produktu CELSENTRI powinna być ustalona na podstawie masy ciała (kg) i nie powinna przekraczać dawki zalecanej dla dorosłych. Jeśli dziecko nie jest w stanie połknąć tabletki CELSENTRI, należy przepisać roztwór doustny (20 mg/ml) (należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego CELSENTRI w postaci roztworu doustnego).

Zalecana dawka produktu CELSENTRI jest różna w zależności od interakcji z jednocześnie stosowanymi lekami przeciwretrowirusowymi oraz innymi produktami leczniczymi. Informacje dotyczące odpowiedniego dawkowania u dorosłych podano w punkcie 4.5.

Wiele produktów leczniczych znacząco wpływa na ekspozycję na marawirok z powodu interakcji między lekami. Przed ustaleniem dawki produktu CELSENTRI na podstawie masy ciała, należy zapoznać się z Tabelą 2 w punkcie 4.5 w celu dokładnego określenia właściwej dawki dla dorosłych. Odpowiednie dawki dla dzieci i młodzieży zostały zamieszczone poniżej w Tabeli 1. W razie wątpliwości należy zasięgnąć porady farmaceuty.

Tabela 1: Zalecany schemat dawkowania u dzieci i młodzieży (o masie ciała co najmniej 30 kg) na podstawie masy ciała

Dawkowanie u dorosłych*	**Jednocześnie stosowane leki**	**Dawka produktu CELSENTRI u dzieci i młodzieży na podstawie masy ciała**	
		30 kg do mniej niż 40 kg	**co najmniej 40 kg**
150 mg 2 razy na dobę	CELSENTRI z produktami leczniczymi, które są silnymi inhibitorami CYP3A (z lub bez induktora CYP3A)	100 mg 2 razy na dobę+	150 mg 2 razy na dobę
300 mg 2 razy na dobę	CELSENTRI z produktami leczniczymi, które nie są silnymi inhibitorami CYP3A ani silnymi induktorami CYP3A	300 mg 2 razy na dobę	300 mg 2 razy na dobę
600 mg 2 razy na dobę	CELSENTRI z produktami leczniczymi, które są induktorami CYP3A (bez silnego inhibitora CYP3A)	Brak danych potwierdzających dawkowanie w tych grupach, dlatego produkt CELSENTRI nie jest zalecany u dzieci jednocześnie przyjmujących wchodzące w interakcje produkty lecznicze, których zastosowanie u dorosłych wymaga podania dawki 600 mg 2 razy na dobę.	

* Na podstawie interakcji między lekami (patrz punkt 4.5)
+ Ta dawka nie jest możliwa do uzyskania przy stosowaniu produktu CELSENTRI w postaci tabletek powlekanych. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego CELSENTRI w postaci roztworu doustnego.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
Doświadczenie dotyczące stosowania u pacjentów w wieku > 65 lat jest ograniczone (patrz punkt 5.2), dlatego produkt CELSENTRI należy stosować z ostrożnością w tej populacji.

Zaburzenia czynności nerek
U dorosłych pacjentów z klirensem kreatyniny <80 ml/min, którzy przyjmują silne inhibitory CYP3A4, częstość podawania marawiroku należy zmniejszyć do 150 mg raz na dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Przykłady leków/schematów leczenia, które powodują silne hamowanie CYP3A4:

- inhibitory proteazy wzmocnione rytonawirem (z wyjątkiem typranawiru z rytonawirem)
- kobicystat
- itrakonazol, worykonazol, klarytromycyna i telitromycyna
- telaprewir i boceprewir.

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

Brak dostępnych danych, aby sformułować specjalne zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek. Z tego względu produkt CELSENTRI należy stosować z ostrożnością w tej populacji.

Zaburzenia czynności wątroby
Dostępne dane dotyczące stosowania u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone i brak dostępnych danych, aby sformułować specjalne zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży. Z tego względu produkt CELSENTRI należy stosować z ostrożnością u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież (dzieci o masie ciała mniejszej niż 30 kg)
Produkt CELSENTRI tabletki powlekane nie jest wskazany u dzieci i młodzieży o masie ciała mniejszej niż 30 kg. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego CELSENTRI w postaci roztworu doustnego w celu właściwego zastosowania u dzieci w wieku powyżej 2 lat i o masie ciała od 10 kg do mniej niż 30 kg.
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu CELSENTRI u dzieci w wieku poniżej 2 lat lub o masie ciała mniejszej niż 10 kg (patrz punkt 5.2). Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.
Produkt CELSENTRI można przyjmować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na orzeszki ziemne albo na soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Choroba wątroby

Nie prowadzono swoiście ukierunkowanych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności marawiroku u pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby.

Zgłaszano przypadki hepatotoksyczności oraz niewydolności wątroby z cechami alergii, występującej w związku z przyjmowaniem marawiroku. Ponadto obserwowano zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych dotyczących wątroby po zastosowaniu marawiroku 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). Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych u pacjentów niepoddawanych wcześniejszemu leczeniu występowały niezbyt często 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 marawiroku należy poważnie rozważyć u każdego pacjenta z przedmiotowymi i podmiotowymi 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).

Dane dotyczące pacjentów z jednocześnie występującym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C są ograniczone (patrz punkt 5.1). Należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów. W razie równoczesnego stosowania leków przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B i (lub) C należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego każdego z tych leków.

Ze względu na ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania marawiroku u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby, lek ten należy stosować ostrożnie w tej populacji (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Ciężkie reakcje skórne i ciężkie reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano reakcje nadwrażliwości obejmujące ciężkie i potencjalnie zagrażające życiu zdarzenia u pacjentów przyjmujących marawirok, w większości przypadków jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, mogącymi powodować takie reakcje. Obejmowały one wysypkę, gorączkę oraz czasami nieprawidłowe funkcjonowanie organów, oraz niewydolność wątroby. Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy ciężkiej reakcji skórnej lub ciężkiej reakcji nadwrażliwości, należy natychmiast zaprzestać stosowania marawiroku oraz innych leków podejrzanych o wywołanie tych reakcji. Należy monitorować stan kliniczny pacjenta oraz odpowiednie wskaźniki biochemiczne krwi i rozpocząć stosowne leczenie objawowe.

Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

Dostępne są nieliczne dane na temat stosowania marawiroku u pacjentów z ciężką chorobą sercowo-naczyniową, dlatego należy zachować szczególną ostrożność stosując marawirok u tych pacjentów. W głównym badaniu obejmującym pacjentów poddawanych wcześniejszemu leczeniu, przypadki choroby wieńcowej serca były częstsze wśród pacjentów leczonych marawirokiem niż wśród otrzymujących placebo (11 w czasie 609 pacjentolat vs 0 w czasie 111 pacjentolat w trakcie obserwacji). W leczeniu pacjentów niepoddawanych wcześniejszemu leczeniu takie reakcje występowały z podobnie małą częstością po zastosowaniu marawiroku i produktu porównawczego (efawirenz).

Niedociśnienie ortostatyczne

W badaniach u zdrowych ochotników po podaniu marawiroku w dawkach większych od dawki zalecanej obserwowano przypadki objawowego niedociśnienia ortostatycznego, które występowało częściej niż w grupie otrzymującej placebo. Należy zachować ostrożność podczas podawania marawiroku pacjentom, którzy przyjmują jednocześnie leki obniżające ciśnienie krwi. Marawirok należy też stosować ostrożnie u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek oraz u pacjentów z czynnikami ryzyka niedociśnienia ortostatycznego lub występowaniem niedociśnienia ortostatycznego w wywiadzie. U pacjentów ze współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego może występować zwiększone ryzyko działań niepożądanych dotyczących serca i naczyń, wywołanych przez niedociśnienie ortostatyczne.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, leczonych silnymi inhibitorami CYP3A lub wzmocnionymi inhibitorami proteazy (IP) w skojarzeniu z marawirokiem, może wystąpić zwiększone ryzyko niedociśnienia ortostatycznego. Ryzyko to jest związane z możliwością zwiększenia się maksymalnego stężenia marawiroku, jeśli u tych pacjentów marawirok jest podawany w skojarzeniu z silnymi inhibitorami CYP3A lub wzmocnionymi inhibitorami proteazy.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (CART, ang. combination antiretroviral therapy) może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Na ogół reakcje takie były obserwowane w ciągu pierwszych kilku tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Przykłady takiej reakcji to: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia wywołane przez mykobakterie oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* (poprzednio *Pneumocystis carinii*). Wszelkie objawy stanu zapalnego należy zdiagnozować i w razie konieczności rozpocząć leczenie. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Tropizm

Marawirok należy stosować tylko wtedy, gdy wykrywalny jest jedynie HIV-1 CCR5-tropowy (tj. nie są wykrywalne: wirus wykazujący tropizm do CXCR4 ani wirus o tropizmie podwójnym lub mieszanym), co potwierdzono za pomocą odpowiednio zwalidowanej i czułej metody diagnostycznej (patrz punkty 4.1, 4.2 oraz 5.1). W badaniach klinicznych marawiroku wykorzystywano test Monogram Trofile. 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.

Na podstawie wyników badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów wcześniej nieleczonych lekami przeciwretrowirusowymi, marawirok nie jest zalecany do stosowania w tej populacji (patrz punkt 5.1).

Dostosowanie dawki

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

Martwica kości

Chociaż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, zwiększonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (CART). Należy pouczyć pacjentów o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia bólów lub sztywności stawów albo trudności w poruszaniu się.

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 występowanie schorzeń definiujących AIDS było podobne w grupie pacjentów stosujących marawirok i w grupie pacjentów otrzymujących placebo.

Substancje pomocnicze

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

CELSENTRI zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Marawirok jest metabolizowany za pośrednictwem izoenzymów CYP3A4 i CYP3A5 należących do układu cytochromu P450. Równoczesne podawanie marawiroku i produktów leczniczych pobudzających aktywność CYP3A4 może zmniejszać stężenie marawiroku i osłabiać jego działanie lecznicze. Podawanie marawiroku jednocześnie z produktami leczniczymi, które hamują aktywność CYP3A4, może zwiększać stężenie marawiroku w osoczu. Zaleca się dostosowanie dawki marawiroku w przypadku podawania marawiroku razem z silnymi inhibitorami i (lub) induktorami CYP3A4. Dalsze szczegóły dotyczące równocześnie stosowanych produktów leczniczych są przedstawione poniżej (patrz Tabela 2).

Marawirok jest substratem glikoproteiny P i OATP1B1, jednak wpływ tych białek transportujących na ekspozycję na marawirok nie jest znany.

Na podstawie danych *in vitro* i klinicznych, istnieje niewielka możliwość oddziaływania marawiroku na farmakokinetykę jednocześnie podawanych produktów leczniczych. Badania *in vitro* wykazały, że w klinicznie istotnych stężeniach marawirok nie hamuje aktywności OATP1B1, MRP2 ani 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 etynyloestradiol i lewonorgestrel, ani na stosunek 6β-hydroksykortyzolu 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.

Klirens nerkowy stanowi około 23% całkowitego klirensu marawiroku, jeśli marawirok podawany jest bez inhibitorów CYP3A4. Badania *in vitro* wykazały, że marawirok w stężeniach istotnych klinicznie nie hamuje żadnego z ważnych białek transportujących wychwytu nerkowego (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 i OCTN2). Ponadto równoczesne podawanie marawiroku 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 marawiroku w skojarzeniu z lamiwudyną i zydowudyną nie wykazało wpływu marawiroku na farmakokinetykę lamiwudyny (usuwanej głównie przez nerki) ani zydowudyny (metabolizowanej bez udziału P450 i usuwanej przez nerki). W warunkach *in vitro* marawirok hamuje glikoproteinę P (IC_{50} wynosi 183 μM). Jednakże, *in vivo* marawirok nie wpływa w znaczący sposób na farmakokinetykę digoksyny. Nie można wykluczyć, że marawirok może zwiększać ekspozycję na etaksylan dabigatranu, będący substratem dla glikoproteiny P.

Tabela 2: Interakcje i zalecenia dotyczące dawkowania u dorosłych[a] w przypadku podawania z innymi produktami leczniczymi

Produkt leczniczy wg grupy terapeutycznej (dawka produktu CELSENTRI stosowana w badaniu klinicznym)	**Wpływ na stężenie substancji czynnej Zmiana średniej geometrycznej, jeśli nie określono inaczej**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania u dorosłych pacjentów**
LEKI PRZECIWZAKAŹNE		
Leki przeciwretrowirusowe		
Leki wzmacniające właściwości farmakokinetyczne		
Kobicystat	Nie badano interakcji. Kobicystat jest silnym inhibitorem CYP3A	Dawkę produktu CELSENTRI należy zmniejszyć do 150 mg 2 razy na dobę w przypadku jednoczesnego podawania z kobicystatem.
Nukleozydowe/nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (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		
Elwitegrawir/rytonawir 150/100 mg raz na dobę (marawirok 150 mg 2 razy na dobę)	Marawirok AUC_{12}: ↑ 2,86 (2,33-3,51) Marawirok C_{max}: ↑ 2,15 (1,71-2,69) Marawirok C_{12}: ↑ 4,23 (3,47-5,16) Elwitegrawir AUC_{24}: ↔ 1,07 (0,96-1,18) Elwitegrawir C_{max}: ↔ 1,01 (0,89-1,15) Elwitegrawir C_{24}: ↔ 1,09 (0,95-1,26)	Elwitegrawir jest wskazany do stosowania jedynie w skojarzeniu z niektórymi inhibitorami proteazy wzmacnianymi rytonawirem. Nie oczekuje się, aby elwitegrawir jako taki wpływał na narażenie na marawirok w stopniu istotnym klinicznie, a obserwowane działanie jest przypisywane rytonawirowi. W związku z tym dawkę produktu CELSENTRI należy zmodyfikować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi jednoczesnego podawania z odpowiednim skojarzeniem inhibitora proteazy i rytonawiru (patrz Inhibitory proteazy (PI)).

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.
Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (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 efawirenzu, 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 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 (PI)		
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; z wyjątkiem skojarzenia z typranawirem i rytonawirem, wtedy dawka produktu CELSENTRI powinna wynosić 300 mg 2 razy na dobę.
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 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 jest silnym inhibitorem CYP3A4 i oczekuje się, że będzie zwiększał stężenie marawiroku.	
Indynawir	Dane dotyczące jednoczesnego stosowania z indynawirem są ograniczone. Indynawir jest silnym inhibitorem CYP3A4. Analiza PK w populacji w trakcie badań klinicznych 3 fazy sugeruje, iż zmniejszenie dawki marawiroku w przypadku jednoczesnego podawania z indynawirem umożliwia uzyskanie odpowiedniej ekspozycji na marawirok.	
Typranawir + rytonawir 500 mg + 200 mg dwa razy na dobę (marawirok 150 mg dwa razy na dobę)	Marawirok AUC_{12} ↔ 1,02 Marawirok C_{max}: ↔ 0,86 Stężenia typranawiru/rytonawiru były zgodne z danymi historycznymi.	
Fosamprenawir + rytonawir 700 mg + 100 mg dwa razy na dobę (marawirok 300 mg dwa razy na dobę)	Marawirok $AUC_{12:}$ ↑ 2,49 Marawirok C_{max}: ↑ 1,52 Marawirok C_{12}: ↑ 4,74 Amprenawir AUC_{12}: ↓ 0,65 Amprenawir C_{max}: ↓ 0,66 Amprenawir C_{12}: ↓ 0,64 Rytonawir AUC_{12}: ↓ 0,66 Rytonawir C_{max}: ↓ 0,61 Rytonawir C_{12}: ↔ 0,86	Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane. Obserwowane znaczne zmniejszenie C_{min} amprenawiru może skutkować niepowodzeniem wirusologicznym u pacjentów.
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 efawirenzu, 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 z inhibitorami proteazy (z wyjątkiem skojarzenia typranawiru z rytonawirem, wtedy dawka powinna wynosić 600 mg 2 razy na dobę). Jednoczesne stosowanie produktu CELSENTRI i fosamprenawiru z
Efavirenz 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 efawirenzu, sakwinawiru i rytonawiru, nie oczekuje się żadnego efektu.	
Efawirenz i atazanawir + rytonawir lub darunawir + rytonawir	Nie badano. Na podstawie zakresu działania hamującego atazanawiru z rytonawirem lub darunawiru z rytonawirem bez efawirenzu,	

	spodziewane jest zwiększenie narażenia.	rytonawirem nie jest zalecane.
Etrawiryna i darunawir + rytonawir (marawirok 150 mg 2 razy na dobę)	Marawirok AUC_{12}: ↑ 3,10 Marawirok C_{max}: ↑ 1,77 Etrawiryna AUC_{12}: ↔ 1,00 Etrawiryna C_{max}: ↔ 1,08 Etrawiryna C_{12}: ↓ 0,81 Darunawir AUC_{12}: ↓ 0,86 Darunawir C_{max}: ↔ 0,96 Darunawir C_{12}: ↓ 0,77 Rytonawir AUC_{12}: ↔ 0,93 Rytonawir C_{max}: ↔ 1,02 Rytonawir C_{12}: ↓ 0,74	Dawkę produktu CELSENTRI należy zmniejszyć do 150 mg 2 razy na dobę w przypadku jednoczesnego podawania z etrawiryną i z inhibitorami proteazy. Jednoczesne stosowanie produktu CELSENTRI i fosamprenawiru z rytonawirem nie jest zalecane.
Etrawiryna i lopinawir + rytonawir, sakwinawir + rytonawir lub atazanawir + rytonawir	Nie badano. Na podstawie zakresu działania hamującego lopinawiru z rytonawirem, sakwinawiru z rytonawirem lub atazanawiru z rytonawirem bez etrawiryny, spodziewane jest zwiększenie narażenia.	
ANTYBIOTYKI		
Sulfametoksazol + trymetoprym 800 mg + 160 mg 2 razy na dobę (marawirok 300 mg 2 razy na dobę)	Marawirok AUC_{12}: ↔ 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, wtedy dawka powinna wynosić 300 mg 2

		razy na dobę). Patrz też punkt 4.4. Jednoczesne stosowanie produktu CELSENTRI i fosamprenawiru z rytonawirem nie jest zalecane,
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.
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Karbamazepina, Fenobarbital, Fenytoina	Nie badano, ale leki te są silnymi induktorami CYP3A4 i oczekuje się, że będą zmniejszać stężenie marawiroku.	Dawkę produktu CELSENTRI należy zwiększyć do 600 mg 2 razy na dobę w razie jednoczesnego podawania z karbamazepiną, fenobarbitalem lub fenytoiną bez silnego inhibitora CYP3A4.
LEKI 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 narażenie na marawirok.	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.
LEKI PRZECIWWIRUSOWE		
Leki przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B		
Pegylowany interferon	Pegylowany interferon nie podlegał badaniu, nie oczekuje się żadnej interakcji.	CELSENTRI 300 mg 2 razy na dobę i pegylowany interferon można stosować w skojarzeniu bez dostosowania dawki.
Leki przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C		
Rybawiryna	Rybawiryna nie podlegała badaniu, nie oczekuje się żadnej interakcji.	CELSENTRI 300 mg 2 razy na dobę i rybawirynę można stosować w skojarzeniu bez dostosowania 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.
LEKI PRZECIWARYTMICZNE		
Digoksyna 0,25 mg pojedyncza dawka (marawirok 300 mg 2 razy na dobę)	Digoksyna $AUC_{t:}$ ↔ 1,00 Digoksyna C_{max}: ↔ 1,04 Nie mierzono stężenia marawiroku, nie oczekuje się żadnej interakcji.	CELSENTRI 300 mg 2 razy na dobę i digoksyna mogą być podawane jednocześnie bez konieczności modyfikacji dawki. Wpływ marawiroku w dawce 600 mg 2 razy na dobę na działanie digoksyny nie był badany.
DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
Etynyloestradiol 30 µg raz na dobę (marawirok 100 mg 2 razy na dobę)	Etynyloestradiol AUC_t: ↔ 1,00 Etynyloestradiol C_{max}: ↔ 0,99 Nie mierzono stężenia marawiroku, nie oczekuje się żadnej interakcji.	CELSENTRI 300 mg 2 razy na dobę i etynyloestradiol 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 *(Hypericum perforatum)*	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	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu CELSENTRI i dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) lub produktów zawierających ziele dziurawca.

	wirusologicznej i ewentualnego rozwoju oporności na marawirok.	

[a] Zalecane dawkowanie marawiroku u dzieci i młodzieży w przypadku jednoczesnego przyjmowania z lekami przeciwretrowirusowymi oraz innymi produktami leczniczymi przedstawiono w Tabeli 1.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące stosowania marawiroku u kobiet w ciąży są ograniczone. Wpływ marawiroku na ciążę u ludzi nie jest znany. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję przy dużych ekspozycjach. Pierwotna aktywność farmakologiczna (powinowactwo do receptora CCR5) była ograniczona u badanych gatunków (patrz punkt 5.3). Marawirok może być stosowany w czasie ciąży tylko wtedy, gdy oczekiwane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy marawirok przenika do mleka ludzkiego. Dostępne dane toksykologiczne u zwierząt wykazały zwiększone przenikanie marawiroku do mleka. Pierwotna aktywność farmakologiczna (powinowactwo do receptora CCR5) była ograniczona u badanych gatunków (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków i (lub) niemowląt.

Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV, nie karmiły niemowląt piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa HIV.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu marawiroku na płodność u ludzi. W badaniach na szczurach nie obserwowano niepożądanego wpływu na płodność samic ani samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Marawirok wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Należy poinformować pacjentów, że zgłaszano występowanie zawrotów głowy podczas leczenia marawirokiem. Należy wziąć pod uwagę stan kliniczny pacjenta i profil działań niepożądanych marawiroku, rozważając zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze lub obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dorośli
Ocena działań 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 HIV-1 (patrz punkty 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 (≥1/100 do <1/10).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz 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 (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko

(≥1/10 000 do <1/1000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane i nieprawidłowości wyników laboratoryjnych przedstawione poniżej nie zostały dostosowane do stopnia narażenia.

Tabela 3: Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**	**Częstość**
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 naczyniowe	niedociśnienie ortostatyczne (patrz punkt 4.4)	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	ból 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 / toksyczna martwica naskórka	Rzadko / częstość nieznana
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

Opis wybranych działań niepożądanych

Zgłaszano reakcje nadwrażliwości typu późnego, pojawiające się zazwyczaj od 2 do 6 tygodni od rozpoczęcia terapii i obejmujące wysypkę, gorączkę, eozynofilię oraz reakcje ze strony wątroby (patrz również punkt 4.4). Reakcje skórne i zaburzenia wątroby mogą pojawiać się jako pojedyncze, odrębne zdarzenia lub w skojarzeniu.

U pacjentów zakażonych HIV ze znacznym niedoborem immunologicznym w momencie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (CART) może wystąpić reakcja zapalna na bezobjawowe lub resztkowe zakażenie oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

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).

Zgłaszano przypadki występowania omdleń spowodowanych niedociśnieniem ortostatycznym.

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

Tabela 4 przedstawia informacje dotyczące występowania z częstością ≥1% odchyleń 3–4 stopnia według kryteriów ACTG, na podstawie maksymalnych przesunięć wartości parametrów laboratoryjnych, niezależnie od wartości początkowych.

Tabela 4: Częstość występowania ≥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	Marawirok 300 mg 2 razy na dobę + OBT N = 421* (%)	Placebo i OBT N = 207* (%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Aminotransferaza asparaginianowa	>5,0 × GGN	4,8	2,9
Aminotransferaza alaninowa	>5,0 × GGN	2,6	3,4
Bilirubina całkowita	>5,0 × GGN	5,5	5,3
Zaburzenia żołądka i jelit			
Amylaza	>2,0 × GGN	5,7	5,8
Lipaza	>2,0 × GGN	4,9	6,3
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych	<750/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

Badania MOTIVATE zostały przedłużone do czasu powyżej 96 tygodni, z fazą obserwacyjną rozszerzoną do 5 lat w celu oceny długoterminowego bezpieczeństwa stosowania marawiroku. Podczas oceny długoterminowego bezpieczeństwa stosowania marawiroku do wybranych punktów końcowych [ang. Long-Term Safety/Selected Endpoints (LTS/SE)] należały: zgon, zdarzenia definiujące AIDS, niewydolność wątroby, zawał mięśnia sercowego/niedokrwienie mięśnia sercowego, nowotwory, rabdomioliza i inne ciężkie zakażenia. Częstość występowania tych wybranych punktów końcowych u pacjentów przyjmujących marawirok w tej fazie obserwacyjnej była zgodna z częstością występowania obserwowaną we wcześniejszych okresach badania.

U pacjentów niepoddawanych wcześniej leczeniu, występowanie odchyleń 3-4 stopnia według kryteriów ACTG było podobne w grupach leczonych odpowiednio marawirokiem i efawirenzem.

Dzieci i młodzież

Profil działań niepożądanych u dzieci i młodzieży określono na podstawie 48-tygodniowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, pochodzących z badania A4001031, w którym 103 uprzednio leczonych pacjentów w wieku od 2 do <18 lat zakażonych HIV-1, otrzymywało marawirok dwa razy na dobę wraz ze zoptymalizowaną terapią podstawową (ang. optimised background therapy, OBT). Ogólnie, profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży był podobny do profilu u dorosłych, obserwowanego w badaniach klinicznych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Największa dawka podawana w badaniach klinicznych wynosiła 1 200 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 maksymalnej zalecanej dawki (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 placebo i OBT, podobnie jak w swoistym badaniu farmakokinetycznym oceniającym możliwość wydłużenia odstępu QT pod wpływem marawiroku.

Postępowanie

Brak swoistej odtrutki w przypadku przedawkowania marawiroku. Leczenie przedawkowania polega na ogólnym postępowaniu podtrzymującym, w tym dopilnowaniu, 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 wykonać płukanie żołądka. Podanie węgla aktywnego może pomóc w usunięciu niewchłoniętej substancji czynnej. Ponieważ marawirok wiąże się w umiarkowanym stopniu z białkami, dializa może być korzystnym sposobem usuwania tego leku z organizmu. Dalsze postępowanie należy prowadzić według zaleceń wydanych przez krajowy ośrodek toksykologiczny, jeśli są dostępne.

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 HIV-1do wnętrza komórek.

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 znajdują się w części dotyczącej farmakologii Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) wydanego dla produktu CELSENTRI i zamieszczonego na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA).

Podczas stosowania 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.

„Ucieczka" wirusa

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

In vitro

W wyniku seryjnego pasażowania dwóch wirusów CCR5-tropowych (0 szczepów laboratoryjnych, 2 izolowane klinicznie) zostały wyselekcjonowane *in vitro* odmiany HIV-1 o zmniejszonej wrażliwości na marawirok. Wirusy oporne 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 (<100% maksymalna wartość procentowa hamowania (ang. maximal percentage inhibition – MPI)). Tradycyjnie wykorzystywana krotność zmiany IC_{50}/IC_{90} nie była przydatnym parametrem dla pomiaru oporności fenotypowej, jako że wartości te pozostawały niekiedy niezmienione, pomimo znamiennie 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 NRTI, NNRTI, 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 PI, sakwinawir.

In vivo

Dorośli 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 terapia marawirokiem zakończyła się niepowodzeniem, w porównaniu z 6% pacjentów, którzy doświadczyli niepowodzenia terapii w grupie otrzymującej placebo i 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 otrzymujących marawirok i 4 pacjentów z grupy otrzymującej placebo i 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 marawirokiem 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 wzorzec 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 spośród 58 pacjentów z wirusem CCR5-tropowym, w momencie niepowodzenia leczenia marawirokiem stwierdzono wirus ze zmniejszoną wrażliwością na marawirok. U pozostałych 36 pacjentów nie stwierdzono dowodów występowania wirusa ze zmniejszoną 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 CCR5-tropowym, po niepowodzeniu leczenia, stosowanie marawiroku może być brane pod uwagę, jeśli MPI wynosi ≥95% (test PhenoSense Entry). Aktywność resztkowa *in vivo* przeciwko wirusom z wartością MPI <95% nie była określana.

Oporność genotypowa

U względnie niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących leczenie zawierające marawirok stwierdzono niepowodzenie leczenia związane z opornością fenotypową (tj. zdolność wykorzystywania związanych z lekiem CCR-5 przy MPI <95%). Nie zidentyfikowano dotąd mutacji markerowych. Zidentyfikowane dotychczas substytucje aminokwasów w gp120 są zależne od czynników współistniejących i są z natury nieprzewidywalne w odniesieniu do powstawania wrażliwości na marawirok.

Wcześniej leczeni pacjenci z grupy dzieci i młodzież

W analizie danych z 48 tygodnia (N=103) obecność wirusa nie-CCR5-tropowego wykryto u 5/23 (22%) pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym. Ponadto u jednego pacjenta z niepowodzeniem wirusologicznym wykryto obecność wirusa CCR5-tropowego ze zmniejszoną wrażliwością na marawirok, chociaż stan ten nie utrzymał się do końca leczenia. Pacjenci z niepowodzeniem wirusologicznym na ogół w mniejszym stopniu przestrzegali zaleceń lekarza dotyczących stosowania marawiroku i innych leków przeciwretrowirusowych z terapii podstawowej. Ogólnie mechanizmy oporności na marawirok obserwowane u wcześniej leczonych pacjentów z populacji dzieci i młodzieży były podobne do mechanizmów obserwowanych u dorosłych.

Dane kliniczne

Badania z udziałem wcześniej leczonych dorosłych pacjentów zakażonych wirusem CCR5-tropowym

Skuteczność kliniczna marawiroku (w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi) wyrażona jako wpływ na miano RNA HIV w osoczu krwi oraz liczbę komórek CD4+ była badana w dwóch głównych, wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą (MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2, n=1076). Badaniami objęto pacjentów zakażonych 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 NRTI, ≥1 NNRTI, ≥2 PI i (lub) enfurwirtyd] 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 marawirok 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 (zbiorcze dane dla badań MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2)

Charakterystyka demograficzna i podstawowa na początku leczenia	Marawirok 300 mg 2 razy na dobę + OBT N = 426	Placebo + OBT N = 209
Wiek (lata) zakres (lata)	46,3 21-73	45,7 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
Mediana początkowej liczby komórek CD4+ (liczba komórek/mm^3) (zakres, liczba komórek/mm^3)	166,8 (2,0-820,0)	171,3 (1,0-675,0)
Stwierdzona liczba kopii wirusa ≥100 000 kopii/ml	179 (42,0%)	84 (40,2%)
Początkowa liczba komórek CD4+ ≤200 komórek/mm^3	250 (58,7%)	118 (56,5%)
Liczba (odsetek) pacjentów z liczbą punktów w skali GSS[1]: 0 1 2 ≥3	 102 (23,9%) 138 (32,4%) 80 (18,8%) 104 (24,4%)	 51 (24,4%) 53 (25,4%) 41 (19,6%) 59 (28,2%)

[1] Na podstawie testu oporności GeneSeq

W głównych badaniach klinicznych brała udział 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+ 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 marawirok w dawce 300 mg 2 razy na dobę + OBT (+56 komórek/mm^3), było większe niż stwierdzone w grupie pacjentów otrzymujących placebo i OBT, u których leczenie zakończyło się niepowodzeniem (+13,8 komórek/mm^3), niezależnie od zmiany tropizmu w tej grupie.

Tabela 6: Skuteczność leczenia w 48. tygodniu (łączne dane dla badania MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2)

Wyniki	Marawirok 300 mg 2 razy na dobę + OBT N = 426	Placebo + OBT N = 209	Różnica[1] (przedział ufności[2])
RNA HIV-1 Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej (log kopii/ml)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327, -0,783)
Odsetek (%) pacjentów z RNA HIV-1 <400 kopii/ml	56,1%	22,5%	Iloraz szans: 4,76 (3,24; 7,00)
Odsetek (%) pacjentów z RNA HIV-1 <50 kopii/ml	45,5%	16,7%	Iloraz szans: 4,49 (2,96; 6,83)
Liczba komórek CD4+ Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej (liczba komórek/µl)	122,78	59,17	63,13 (44,28; 81,99)[2]

[1]wartość p <0,0001

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

W retrospektywnej analizie badań MOTIVATE z bardziej czułym testem analizującym tropizm (Trofile ES), odsetki odpowiedzi (<50 kopii/ml w tygodniu 48), u pacjentów z wirusem jedynie CCR5-tropowym wykrytym na początku leczenia, wynosiły 48,2% u pacjentów leczonych marawirokiem + OBT (n=328) i 16,3% u pacjentów leczonych placebo i OBT (n=178).

Zastosowanie marawiroku w dawce 300 mg dwa razy na dobę + OBT było skuteczniejsze niż zastosowanie placebo i OBT we wszystkich podgrupach badanych pacjentów (patrz tabela 7).
U pacjentów z bardzo małą liczbą 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 marawiroku w porównaniu z podawaniem placebo i OBT (patrz tabela 7).

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

Podgrupy	RNA HIV-1 <50 kopii/ml	
	Marawirok 300 mg 2 razy na dobę + OBT N = 426	Placebo i OBT N = 209
Badanie RNA HIV-1 (kopii/ml):		
<100 000	58,4%	26,0%
≥100 000	34,7%	9,5%
Początkowa liczba komórek CD4+ (komórki/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]		
0	32,7%	2,0%
1	44,5%	7,4%
2	58,2%	31,7%
≥3	62%	38,6%

[1] Na podstawie wyniku w skali GSS.

Badania w grupie wcześniej leczonych dorosłych pacjentów zakażonych wirusem nie-CCR5-tropowym

Badanie A4001029 było badaniem wyjaśniającym, przeprowadzonym w grupie pacjentów zakażonych HIV-1 o tropizmie podwójnym, mieszanym lub CXCR4, zaprojektowanym analogicznie do badań MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2. Stosowanie marawiroku nie było związane ze znamiennym zmniejszeniem miana RNA HIV 1 u tych pacjentów w porównaniu z placebo oraz nie stwierdzono niepożądanego wpływu na liczbę komórek CD4+.

Badania z udziałem wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów zakażonych wirusem CCR5-tropowym

W randomizowanym badaniu, prowadzonym metodą podwójnej ślepej próby (MERIT) badano skuteczność marawiroku w porównaniu do efawirenzu, oba w połączeniu z zydowudyną w skojarzeniu z lamiwudyną (n=721, 1:1). Po 48 tygodniach leczenia marawirok 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 marawirokiem 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 marawirok. W grupie leczonej marawirokiem mniej pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (15 w porównaniu do 49).

Badania z udziałem dorosłych pacjentów z jednocześnie występującym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C

Bezpieczeństwo marawiroku w odniesieniu do wątroby w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi u pacjentów zakażonych CCR5-tropowym HIV-1 z mianem RNA HIV <50 kopii/ml, z jednocześnie występującym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym, wykonywanym metodą podwójnie ślepej próby badaniu kontrolowanym placebo. 70 uczestników (klasa A w skali Child-Pugh, n=64, klasa B w skali Child-Pugh, n=6) przydzielono losowo do grupy przyjmującej marawirok, a 67 uczestników (klasa A

w skali Child-Pugh, n=59, klasa B w skali Child-Pugh, n=8) przydzielono losowo do grupy przyjmującej placebo.

Pierwszorzędowym celem badania była ocena częstości występowania nieprawidłowej aktywności AlAT stopnia 3. i 4. (>5 x górna granica normy (GGN), jeśli początkowa aktywność AlAT ≤ GGN lub >3,5 x aktywność początkowa, jeśli początkowa aktywność AlAT > GGN) w tygodniu 48. U jednego uczestnika w każdym z ramion badania osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy do tygodnia 48. (w tygodniu 8. w grupie stosującej placebo i w tygodniu 36. w grupie stosującej marawirok).

Badania z udziałem wcześniej leczonych dzieci i młodzieży zakażonych wirusem CCR5-tropowym

Badanie A4001031 jest otwartym, wieloośrodkowym badaniem prowadzonym u dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do mniej niż 18 lat) z zakażeniem HIV-1 CCR5-tropowym, stwierdzono testem Trofile o zwiększonej czułości. W momencie włączenia do badania, pacjenci musieli mieć miano HIV-1 RNA większe niż 1000 kopii na ml.

Wszyscy pacjenci (n = 103) otrzymywali marawirok dwa razy na dobę oraz OBT. Dawkowanie marawiroku ustalono na podstawie pola powierzchni ciała i dawki dostosowano w zależności od tego, czy pacjent przyjmuje leki będące silnymi inhibitorami i (lub) induktorami CYP3A.

U dzieci i młodzieży, u których skutecznie oznaczono tropizm, wykryto obecność wirusa o tropizmie podwójnym albo mieszanym, lub do CXCR4 w około 40% przebadanych próbek (8/27, 30% u pacjentów w wieku 2 do 6 lat, 31/81, 38% u pacjentów w wieku 6 do 12 lat i 41/90, 46% u pacjentów w wieku 12 do 18 lat), co podkreśla znaczenie badania tropizmu również w populacji dzieci i młodzieży.

Badana populacja była w 52% płci żeńskiej i w 69% rasy czarnej, w wieku średnio 10 lat (zakres: od 2 lat do 17 lat). Wartość początkowa średniego miana HIV-1 RNA w osoczu wynosiła 4,3 $\log_{10}$ kopii/ml (zakres od 2,4 do 6,2 $\log_{10}$ kopii na ml), średniej liczby komórek CD4+ wynosiła 551 komórek/mm^3 (zakres od 1 do 1654 komórek/mm^3), a średniego odsetka CD4+ wynosiła 21% (zakres od 0% do 42%).

Analiza danych z 48 tygodnia, oparta na założeniu, że pominięcie dawki, zmiana lub przerwanie leczenia oznacza niepowodzenie terapii, wykazała, że u 48% pacjentów leczonych marawirokiem i OBT uzyskano miano HIV-1 RNA w osoczu mniejsze niż 48 kopii/ml, a u 65% pacjentów uzyskano miano HIV-1 RNA w osoczu mniejsze niż 400 kopii/ml. Średnie zwiększenie liczby komórek CD4+ (odsetka) od początku badania do 48 tygodnia wyniosło 247 komórek/mm^3 (5%).

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) po podaniu pojedynczej doustnej dawki 300 mg w postaci tabletki. 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, glikoproteiny P.

Podanie tabletki 300 mg w trakcie śniadania o dużej zawartości tłuszczu zmniejszało wartości C_{max} i AUC marawiroku o 33%, a podanie 75 mg marawiroku w postaci roztworu doustnego w trakcie śniadania o dużej zawartości tłuszczu zmniejszyło wartość AUC marawiroku o 73% u zdrowych dorosłych ochotników. Badania z zastosowaniem tabletek wykazały mniejszy wpływ pożywienia po przyjęciu większych dawek.

W badaniach u dorosłych (z zastosowaniem tabletek) lub u dzieci i młodzieży (z zastosowaniem zarówno tabletek, jak i roztworu doustnego) nie stosowano ograniczeń żywieniowych. Wyniki nie

wskazują na istnienie jakiegokolwiek istotnego wpływu warunków podania (po posiłku lub na czczo) na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania. Dlatego marawirok w zalecanych dawkach w postaci tabletek i roztworu doustnego może być przyjmowany niezależnie od posiłków u dorosłych, młodzieży i dzieci (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 jedynie 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 wydalane w postaci niezmienionej z moczem, zaś wartości klirensu całkowitego i klirensu nerkowego wynosiły odpowiednio 44,0 l/h i 10,17 l/h.

Szczególne grupy pacjentów:

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka marawiroku była szczegółowo oceniana u 50 uprzednio leczonych, zakażonych CCR-5 tropowym HIV-1 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat (o masie ciała od 10,0 do 57,6 kg) w części badania A4001031 dotyczącej ustalania dawki. W dniach szczegółowej oceny farmakokinetyki, dawki podawano z pokarmem i dostosowywano w celu uzyskania średniego stężenia w przedziałach dawkowania (C_{avg}) większego niż 100 ng/ml; w innych przypadkach marawirok podawano z jedzeniem lub bez jedzenia. Początkową dawkę marawiroku określono poprzez przeliczenie dawki stosowanej u dorosłych ustalanej na podstawie pola powierzchni ciała (ang. body surface area, BSA) wynoszącego 1,73 m^2 na dawkę uwzględniającą zakres wartości BSA (m^2) u dzieci i młodzieży. Ponadto przy ustalaniu dawki wzięto pod uwagę przyjmowanie przez pacjentów silnych inhibitorów CYP3A (38/50), silnych induktorów CYP3A (2/50) lub innych jednocześnie stosowanych produktów leczniczych nie będących silnymi inhibitorami CYP3A ani silnymi induktorami CYP3A (10/50) w ramach OBT. Wybiórczą ocenę farmakokinetyki przeprowadzono u wszystkich pacjentów, w tym dodatkowych 47 pacjentów przyjmujących silne inhibitory CYP3A, którzy nie brali udziału w części badania dotyczącej ustalania dawki. Wpływ silnych inhibitorów i (lub) induktorów CYP3A na parametry farmakokinetyczne marawiroku u dzieci i młodzieży był podobny do wpływu obserwowanego u dorosłych.

Zakres dawek ustalony na podstawie BSA (m^2) zastąpiono zakresem dawek w przeliczeniu na masę ciała (kg) w celu uproszczenia dawkowania i ograniczenia błędów w dawkowaniu (patrz punkt 4.2). W wyniku zastosowania dawek obliczonych na podstawie masy ciała (kg) u wcześniej leczonych dzieci i młodzieży zakażonych HIV-1, stwierdzono ekspozycję na marawirok podobną do ekspozycji obserwowanej u wcześniej leczonych dorosłych pacjentów przyjmujących zalecane dawki wraz z leczeniem skojarzonym. Nie określono farmakokinetyki marawiroku u dzieci w wieku poniżej 2 lat (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 marawiroku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CLcr < 30 ml/min, n=6) oraz ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. ESRD, end stage renal disease) z właściwościami farmakokinetycznymi pojedynczej dawki 300 mg marawiroku u zdrowych ochotników (n=6). Średnie geometryczne wartości AUC_{inf} (CV%) dla marawiroku 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 marawiroku wynoszącej 300 mg u zdrowych ochotników z prawidłową czynnością nerek. Dlatego nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, otrzymujących marawirok bez silnego inhibitora CYP3A4 (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5).

Dodatkowo w badaniu porównywano właściwości farmakokinetyczne wielokrotnej dawki marawiroku 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 (CLcr >50 oraz ≤80 ml/min, n=6) oraz umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CLcr ≥30 oraz ≤50 ml/min, n=6) z właściwościami farmakokinetycznymi wielokrotnej dawki marawiroku 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 marawirok 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 ($C_{śr}$) marawiroku 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. Wartość $C_{śr}$ marawiroku w przedziale od 24 do 48 godzin u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek była mała ($C_{śr}$: 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 marawirok z silnymi inhibitorami CYP3A4 (patrz punkty 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 marawiroku 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 punkty 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.

Farmakogenomika

Farmakokinetyka marawiroku zależy od aktywności CYP3A5 i stopnia ekspresji, które mogą ulegać modulacji poprzez zmienność genetyczną. Wykazano, że u osób z czynnym CYP3A5 (allel CYP3A5*1) występuje mniejsza ekspozycja na marawirok w porównaniu do osób z upośledzoną aktywnością CYP3A5 (np. CYP3A5*3, CYP3A5*6 i CYP3A5*7). Częstość występowania allelu CYP3A5 zależy od pochodzenia etnicznego: większość osób rasy kaukaskiej (~90%) to osoby słabo metabolizujące substraty CYP3A5 (tj. osoby bez kopii alleli kodujących czynny CYP3A5), podczas gdy około 40% Afroamerykanów i 70% osób pochodzących z Afryki subsaharyjskiej wykazują intensywny metabolizm (tj. osoby z dwiema kopiami alleli kodujących czynny CYP3A5).

W badaniu I fazy przeprowadzonym z udziałem osób zdrowych, u osób rasy czarnej z genotypem CYP3A5 warunkującym intensywny metabolizm marawiroku (2 allele CYP3A5*1; n=12) wartości AUC po zastosowaniu 300 mg marawiroku dwa razy na dobę były odpowiednio 37% i 26% mniejsze w porównaniu do osób rasy czarnej (n=11) i kaukaskiej (n=12) z genotypem CYP3A5 warunkującym słaby metabolizm marawiroku (brak allelu CYP3A5*1). Różnica w ekspozycji na marawirok pomiędzy osobami o intensywnym i słabym metabolizmie z wykorzystaniem CYP3A5 była mniejsza, gdy marawirok podawano w skojarzeniu z silnym inhibitorem CYP3A: u osób o intensywnym metabolizmie z wykorzystaniem CYP3A5 (n=12) wartość AUC marawiroku była o 17% mniejsza w porównaniu z osobami o słabym metabolizmie z wykorzystaniem CYP3A5 (n=11) po zastosowaniu 150 mg marawiroku raz na dobę w obecności 28arunawir w skojarzeniu z kobicystatem (800 mg/150 mg).

Wszyscy uczestnicy badania fazy I osiągnęli wartości stężeń C_{avg}, które, jak wykazano w badaniu fazy 3 przeprowadzonym u dorosłych, uprzednio nieleczonych pacjentów (MERIT), związane były z uzyskaniem blisko maksymalnego działania przeciwwirusowego marawiroku (75 ng/ml). Dlatego, pomimo różnic w częstości występowania genotypu CYP3A5 w zależności od rasy, nie uważa się wpływu genotypu CYP3A5 na ekspozycję na marawirok za klinicznie istotny i nie jest konieczne dostosowanie dawki marawiroku w zależności od genotypu CYP3A5, rasy lub pochodzenia etnicznego.

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. U myszy oraz ludzi pozbawionych receptorów CCR5 w wyniku genetycznej delecji, nie obserwowano znaczących skutków niepożądanych.

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

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów zidentyfikowano wątrobę jako główny narząd docelowy toksyczności leku (zwiększenie aktywności aminotransferaz, przerost dróg żółciowych oraz martwica).

Działanie rakotwórcze marawiroku oceniano w 6-miesięcznym badaniu u transgenicznych myszy i w 24-miesięcznym badaniu u szczurów. U myszy nie stwierdzono statystycznie istotnego zwiększenia częstości występowania guzów nowotworowych przy narażeniu ogólnoustrojowym od 7 do 39-krotnie większym niż u człowieka (pomiar AUC 0-24 h dla niezwiązanego leku) po zastosowaniu dawki 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*, w tym w teście odwrotnej mutacji u bakterii, teście aberracji chromosomalnych w ludzkich limfocytach i w teście mikrojąderkowym w komórkach szpiku kostnego myszy.

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 dawce 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 zarodka i płodu przeprowadzono 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 przeprowadzono 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 dotyczące rozwoju u potomstwa, w tym również na płodność i aktywność rozrodczą.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Wapnia wodorofosforan, bezwodny
Karboksymetyloskrobia sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 3350
Talk
Lecytyna sojowa
Indygotyna, lak aluminiowy (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

CELSENTRI 150 mg tabletki powlekane

Butelki z polietylenu o dużej gęstości (HDPE) z zamknięciem polipropylenowym zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci i zgrzewaną folią aluminiowo-propylenową, zawierające 60 tabletek powlekanych.

Blistry z polichlorku winylu (PVC), z folią pokrywającą z aluminium/politereftalanu etylenu (PET) zabezpieczającą przed dostępem dzieci, w kartoniku zawierającym 30, 60, 90 tabletek powlekanych i opakowanie zbiorcze zawierające 180 (2 opakowania po 90) tabletek powlekanych.

CELSENTRI 300 mg tabletki powlekane

Butelki z polietylenu o dużej gęstości (HDPE) z zamknięciem polipropylenowym zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci i zgrzewaną folią aluminiowo-propylenową, zawierające 60 tabletek powlekanych.

Blistry z polichlorku winylu (PVC), z folią pokrywającą z aluminium/politereftalanu etylenu (PET) zabezpieczającą przed dostępem dzieci, 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 zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

CELSENTRI 150 mg tabletki powlekane
EU/1/07/418/001 (60 tabletek)
EU/1/07/418/002 (30 tabletek)
EU/1/07/418/003 (60 tabletek)
EU/1/07/418/004 (90 tabletek)
EU/1/07/418/005 (2 x 90 tabletek – opakowanie zbiorcze)

CELSENTRI 300 mg tabletki powlekane
EU/1/07/418/006 (60 tabletek)
EU/1/07/418/007 (30 tabletek)
EU/1/07/418/008 (60 tabletek)
EU/1/07/418/009 (90 tabletek)
EU/1/07/418/010 (2 x 90 tabletek – opakowanie zbiorcze)

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 września 2007
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 lipca 2012

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 20 mg/ml roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu doustnego zawiera 20 mg marawiroku.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każdy ml roztworu doustnego zawiera 1 mg sodu benzoesanu (E211)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.

Przejrzysty, bezbarwny roztwór doustny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

CELSENTRI, w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat, i starszych, o masie ciała co najmniej 10 kg, zakażonych HIV-1, o ustalonym powinowactwie tylko do koreceptora CCR5, którzy byli wcześniej leczeni lekami tego typu (patrz punkty 4.2 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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 punkty 4.4 i 5.1). Tropizm wirusów nie może być bezpiecznie określany na podstawie historii dotychczasowego leczenia i oceny przechowywanych próbek.

Obecnie brak danych dotyczących ponownego zastosowania produktu CELSENTRI u pacjentów zakażonych wcześniej jedynie wykrywalnym 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 przeciwretrowirusowych na CELSENTRI u pacjentów z supresją wirologiczną. Należy rozważyć inne metody leczenia.

Dorośli
Zalecana dawka produktu CELSENTRI wynosi 150 mg (z silnym inhibitorem CYP3A, z lub bez silnego induktora CYP3A), 300 mg (bez silnych inhibitorów lub induktorów CYP3A) lub 600 mg dwa razy na dobę (z silnym induktorem CYP3A, bez silnego inhibitora CYP3A), zależnie od interakcji z

jednocześnie stosowanymi lekami przeciwretrowirusowymi oraz innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.5).

Dzieci w wieku od 2 lat, o masie ciała co najmniej 10 kg
Zalecana dawka produktu CELSENTRI powinna być ustalona na podstawie masy ciała (kg) i nie powinna przekraczać dawki zalecanej dla dorosłych. Produkt CELSENTRI w postaci roztworu doustnego (20 mg/ml) należy przepisać, jeśli dziecko nie jest w stanie połknąć produktu CELSENTRI w postaci tabletek.

Zalecana dawka produktu CELSENTRI jest różna w zależności od interakcji z jednocześnie stosowanymi lekami przeciwretrowirusowymi oraz innymi produktami leczniczymi. Informacje dotyczące odpowiedniego dawkowania u dorosłych podano w punkcie 4.5.

Wiele produktów leczniczych znacząco wpływa na ekspozycję na marawirok z powodu interakcji między lekami. Przed ustaleniem dawki produktu CELSENTRI na podstawie masy ciała, należy zapoznać się z Tabelą 2 w punkcie 4.5 w celu dokładnego określenia właściwej dawki dla dorosłych. Odpowiednie dawki dla dzieci i młodzieży zostały zamieszczone poniżej w Tabeli 1. W razie wątpliwości należy zasięgnąć porady farmaceuty.

Tabela 1: Zalecany schemat dawkowania u dzieci w wieku 2 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 10 kg

<table>
<tr><th rowspan="2">Dawkowanie u dorosłych*</th><th rowspan="2">Jednocześnie stosowane leki</th><th colspan="4">Dawka produktu CELSENTRI u dzieci na podstawie masy ciała</th></tr>
<tr><th>10 kg do mniej niż 20 kg</th><th>20 kg do mniej niż 30 kg</th><th>30 kg do mniej niż 40 kg</th><th>co najmniej 40 kg</th></tr>
<tr><td>150 mg 2 razy na dobę</td><td>CELSENTRI z produktami leczniczymi, które są silnymi inhibitorami CYP3A (z lub bez induktora CYP3A)</td><td>50 mg 2 razy na dobę</td><td>75 mg 2 razy na dobę</td><td>100 mg 2 razy na dobę</td><td>150 mg 2 razy na dobę</td></tr>
<tr><td>300 mg 2 razy na dobę</td><td>CELSENTRI z produktami leczniczymi, które nie są silnymi inhibitorami CYP3A ani silnymi induktorami CYP3A</td><td colspan="2">Brak danych potwierdzających dawkowanie w tych grupach</td><td>300 mg 2 razy na dobę</td><td>300 mg 2 razy na dobę</td></tr>
<tr><td>600 mg 2 razy na dobę</td><td>CELSENTRI z produktami leczniczymi, które są induktorami CYP3A (bez silnego inhibitora CYP3A)</td><td colspan="4">Brak danych potwierdzających dawkowanie w tych grupach, dlatego produkt CELSENTRI nie jest zalecany u dzieci jednocześnie przyjmujących leki wchodzące w interakcje, których zastosowanie u dorosłych wymaga podania dawki 600 mg 2 razy na dobę.</td></tr>
</table>

***** Na podstawie interakcji między lekami (patrz punkt 4.5)

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
Doświadczenie dotyczące stosowania u pacjentów w wieku > 65 lat jest ograniczone (patrz punkt 5.2), dlatego produkt CELSENTRI należy stosować z ostrożnością w tej populacji.

Zaburzenia czynności nerek

U dorosłych pacjentów z klirensem kreatyniny <80 ml/min, którzy przyjmują silne inhibitory CYP3A4, częstość podawania marawiroku należy zmniejszyć do 150 mg raz na dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Przykłady leków/schematów leczenia, które powodują silne hamowanie CYP3A4:

- inhibitory proteazy wzmocnione rytonawirem (z wyjątkiem typranawiru z rytonawirem),
- kobicystat,
- itrakonazol, worykonazol, klarytromycyna i telitromycyna,
- telaprewir i boceprewir.

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

Brak dostępnych danych, aby sformułować specjalne zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek. Z tego względu produkt CELSENTRI należy stosować z ostrożnością w tej populacji.

Zaburzenia czynności wątroby
Dostępne dane dotyczące stosowania u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone i brak dostępnych danych, aby sformułować specjalne zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży. Z tego względu produkt CELSENTRI należy stosować z ostrożnością u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci (dzieci w wieku poniżej 2 lat lub o masie ciała mniejszej niż 10 kg)
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu CELSENTRI u dzieci w wieku poniżej 2 lat lub o masie ciała mniejszej niż 10 kg (patrz punkt 5.2). Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.
Produkt CELSENTRI można przyjmować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Choroba wątroby

Nie prowadzono swoiście ukierunkowanych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności marawiroku u pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby.

Zgłaszano przypadki hepatotoksyczności oraz niewydolności wątroby z cechami alergii, występujące w związku z przyjmowaniem marawiroku. Ponadto obserwowano zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych dotyczących wątroby po zastosowaniu marawiroku 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). Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych u pacjentów niepoddawanych wcześniejszemu leczeniu występowały niezbyt często 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 marawiroku należy poważnie rozważyć u każdego pacjenta z przedmiotowymi i podmiotowymi 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).

Dane dotyczące pacjentów z jednocześnie występującym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C są ograniczone (patrz punkt 5.1). Należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów. W razie równoczesnego stosowania leków przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B i (lub) C należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego każdego z tych leków.

Ze względu na ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania marawiroku u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby, lek ten należy stosować ostrożnie w tej populacji (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Ciężkie reakcje skórne i ciężkie reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano reakcje nadwrażliwości obejmujące ciężkie i potencjalnie zagrażające życiu zdarzenia u pacjentów przyjmujących marawirok, w większości przypadków jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, mogącymi powodować takie reakcje. Obejmowały one wysypkę, gorączkę oraz czasami nieprawidłowe funkcjonowanie organów, oraz niewydolność wątroby. Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy ciężkiej reakcji skórnej lub ciężkiej reakcji nadwrażliwości, należy natychmiast zaprzestać stosowania marawiroku oraz innych leków podejrzanych o wywołanie tych reakcji. Należy monitorować stan kliniczny pacjenta oraz odpowiednie wskaźniki biochemiczne krwi i rozpocząć stosowne leczenie objawowe.

Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

Dostępne są nieliczne dane na temat stosowania marawiroku u pacjentów z ciężką chorobą sercowo-naczyniową, dlatego należy zachować szczególną ostrożność stosując marawirok u tych pacjentów. W głównym badaniu obejmującym pacjentów poddawanych wcześniejszemu leczeniu, przypadki choroby wieńcowej serca były częstsze wśród pacjentów leczonych marawirokiem niż wśród otrzymujących placebo (11 w czasie 609 pacjentolat vs 0 w czasie 111 pacjentolat w trakcie obserwacji). W leczeniu pacjentów niepoddawanych wcześniejszemu leczeniu takie reakcje występowały z podobnie małą częstością po zastosowaniu marawiroku i produktu porównawczego (efawirenz).

Niedociśnienie ortostatyczne

W badaniach u zdrowych ochotników po podaniu marawiroku w dawkach większych od dawki zalecanej obserwowano przypadki objawowego niedociśnienia ortostatycznego, które występowało częściej niż w grupie otrzymującej placebo. Należy zachować ostrożność podczas podawania marawiroku pacjentom, którzy przyjmują jednocześnie leki obniżające ciśnienie krwi. Marawirok należy też stosować ostrożnie u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek oraz u pacjentów z czynnikami ryzyka niedociśnienia ortostatycznego lub występowaniem niedociśnienia ortostatycznego w wywiadzie. U pacjentów ze współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego może występować zwiększone ryzyko działań niepożądanych dotyczących serca i naczyń, wywołanych przez niedociśnienie ortostatyczne.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, leczonych silnymi inhibitorami CYP3A lub wzmocnionymi inhibitorami proteazy (IP) w skojarzeniu z marawirokiem, może wystąpić zwiększone ryzyko niedociśnienia ortostatycznego. Ryzyko to jest związane z możliwością zwiększenia się

maksymalnego stężenia marawiroku, jeśli u tych pacjentów marawirok jest podawany w skojarzeniu z silnymi inhibitorami CYP3A lub wzmocnionymi inhibitorami proteazy.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (CART, ang. combination antiretroviral therapy) może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Na ogół reakcje takie były obserwowane w ciągu pierwszych kilku tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Przykłady takiej reakcji to: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia wywołane przez mykobakterie oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* (poprzednio *Pneumocystis carinii*). Wszelkie objawy stanu zapalnego należy zdiagnozować i w razie konieczności rozpocząć leczenie. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Tropizm

Marawirok należy stosować tylko wtedy, gdy wykrywalny jest jedynie HIV-1 CCR5-tropowy (tj. nie są wykrywalne: wirus wykazujący tropizm do CXCR4 ani wirus o tropizmie podwójnym lub mieszanym), co potwierdzono za pomocą odpowiednio zwalidowanej i czułej metody diagnostycznej (patrz punkty 4.1, 4.2 oraz 5.1). W badaniach klinicznych marawiroku wykorzystywano test Monogram Trofile. 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.

Na podstawie wyników badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów wcześniej nieleczonych lekami przeciwretrowirusowymi, marawirok nie jest zalecany do stosowania w tej populacji (patrz punkt 5.1).

Dostosowanie dawki

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

Martwica kości

Chociaż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, zwiększonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (CART). Należy pouczyć pacjentów o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia bólów lub sztywności stawów albo trudności w poruszaniu się.

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 występowanie schorzeń definiujących AIDS było podobne w grupie pacjentów stosujących marawirok i w grupie pacjentów otrzymujących placebo.

Substancje pomocnicze

CELSENTRI zawiera 1 mg sodu benzoesanu (E211) w każdym ml.

CELSENTRI zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdym ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Marawirok jest metabolizowany za pośrednictwem izoenzymów CYP3A4 i CYP3A5 należących do układu cytochromu P450. Równoczesne podawanie marawiroku i produktów leczniczych pobudzających aktywność CYP3A4 może zmniejszać stężenie marawiroku i osłabiać jego działanie lecznicze. Podawanie marawiroku jednocześnie z produktami leczniczymi, które hamują aktywność CYP3A4, może zwiększać stężenie marawiroku w osoczu. Zaleca się dostosowanie dawki marawiroku w przypadku podawania marawiroku razem z silnymi inhibitorami i (lub) induktorami CYP3A4. Dalsze szczegóły dotyczące równocześnie stosowanych produktów leczniczych są przedstawione poniżej (patrz Tabela 2).

Marawirok jest substratem glikoproteiny-P i OATP1B1, jednak wpływ tych białek transportujących na ekspozycję na marawirok nie jest znany.

Na podstawie danych *in vitro* i klinicznych, istnieje niewielka możliwość oddziaływania marawiroku na farmakokinetykę jednocześnie podawanych produktów leczniczych. Badania *in vitro* wykazały, że w klinicznie istotnych stężeniach marawirok nie hamuje aktywności OATP1B1, MRP2 ani 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 etynyloestradiol i lewonorgestrel, ani na stosunek 6β-hydroksykortyzolu 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.

Klirens nerkowy stanowi około 23% całkowitego klirensu marawiroku, jeśli marawirok podawany jest bez inhibitorów CYP3A4. Badania *in vitro* wykazały, że marawirok w stężeniach istotnych klinicznie nie hamuje żadnego z ważnych białek transportujących wychwytu nerkowego (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 i OCTN2). Ponadto równoczesne podawanie marawiroku 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 marawiroku w skojarzeniu z lamiwudyną i zydowudyną nie wykazało wpływu marawiroku na farmakokinetykę lamiwudyny (usuwanej głównie przez nerki) ani zydowudyny (metabolizowanej bez udziału P450 i usuwanej przez nerki). W warunkach *in vitro* marawirok hamuje glikoproteinę P (IC_{50} wynosi 183 μM). Jednakże, *in vivo* marawirok nie wpływa w znaczący sposób na farmakokinetykę digoksyny. Nie można wykluczyć, że marawirok może zwiększać ekspozycję na etaksylan dabigatranu, będący substratem dla glikoproteiny P.

Tabela 2: Interakcje i zalecenia dotyczące dawkowania u dorosłych[a] w przypadku podawania z innymi produktami leczniczymi

Produkt leczniczy wg grupy terapeutycznej (dawka produktu CELSENTRI stosowana w badaniu klinicznym)	**Wpływ na stężenie substancji czynnej Zmiana średniej geometrycznej, jeśli nie określono inaczej**	**Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania u dorosłych pacjentów**
LEKI PRZECIWZAKAŹNE		
Leki przeciwretrowirusowe		
Leki wzmacniające właściwości farmakokinetyczne		
Kobicystat	Nie badano interakcji. Kobicystat jest silnym inhibitorem CYP3A	Dawkę produktu CELSENTRI należy zmniejszyć do 150 mg 2 razy na dobę w przypadku jednoczesnego podawania z kobicystatem.
Nukleozydowe/nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (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		
Elwitegrawir/rytonawir 150/100 mg raz na dobę (marawirok 150 mg 2 razy na dobę)	Marawirok AUC_{12}: ↑ 2,86 (2,33-3,51) Marawirok C_{max}: ↑ 2,15 (1,71-2,69) Marawirok C_{12}: ↑ 4,23 (3,47-5,16) Elwitegrawir AUC_{24}: ↔ 1,07 (0,96-1,18) Elwitegrawir C_{max}: ↔ 1,01 (0,89-1,15) Elwitegrawir C_{24}: ↔ 1,09 (0,95-1,26)	Elwitegrawir jest wskazany do stosowania jedynie w skojarzeniu z niektórymi inhibitorami proteazy wzmacnianymi rytonawirem. Nie oczekuje się, aby elwitegrawir jako taki wpływał na narażenie na marawirok w stopniu istotnym klinicznie, a obserwowane działanie jest przypisywane rytonawirowi. W związku z tym dawkę produktu CELSENTRI należy zmodyfikować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi jednoczesnego podawania z odpowiednim skojarzeniem inhibitora proteazy i rytonawiru (patrz Inhibitory proteazy (PI)).

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.
Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (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 efawirenzu, 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 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 (PI)		
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; z wyjątkiem skojarzenia z typranawirem i rytonawirem, wtedy dawka produktu CELSENTRI powinna wynosić 300 mg 2 razy na dobę.
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 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 jest silnym inhibitorem CYP3A4 i oczekuje się, że będzie zwiększał stężenie marawiroku.	
Indynawir	Dane dotyczące jednoczesnego stosowania z indynawirem są ograniczone. Indynawir jest silnym inhibitorem CYP3A4. Analiza PK w populacji w trakcie badań klinicznych 3 fazy sugeruje, iż zmniejszenie dawki marawiroku w przypadku jednoczesnego podawania z indynawirem umożliwia uzyskanie odpowiedniej ekspozycji na marawirok.	
Typranawir + rytonawir 500 mg + 200 mg dwa razy na dobę (marawirok 150 mg dwa razy na dobę)	Marawirok AUC_{12} ↔ 1,02 Marawirok C_{max}: ↔ 0,86 Stężenia typranawiru/rytonawiru były zgodne z danymi historycznymi.	
Fosamprenawir + rytonawir 700 mg + 100 mg dwa razy na dobę (marawirok 300 mg dwa razy na dobę)	Marawirok AUC_{12}: ↑ 2,49 Marawirok C_{max}: ↑ 1,52 Marawirok C_{12}: ↑ 4,74 Amprenawir AUC_{12}: ↓ 0,65 Amprenawir C_{max}: ↓ 0,66 Amprenawir C_{12}: ↓ 0,64 Rytonawir AUC_{12}: ↓ 0,66 Rytonawir C_{max}: ↓ 0,61 Rytonawir C_{12}: ↔ 0.86	Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane. Obserwowane znaczne zmniejszenie C_{min} amprenawiru może skutkować niepowodzeniem wirusologicznym u pacjentów.
NNRTI + inhibitory proteazy		
Efawirenz 600 mg raz na dobę i lopinawir + rytonawir 400 mg + 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 efawirenzu, 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 z inhibitorami proteazy (z wyjątkiem skojarzenia typranawiru z rytonawirem, wtedy dawka powinna wynosić 600 mg 2 razy na dobę). Jednoczesne stosowanie produktu CELSENTRI i fosamprenawiru z
Efavirenz 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 efawirenzu, sakwinawiru i rytonawiru, nie oczekuje się żadnego efektu.	
Efawirenz i atazanawir + rytonawir lub darunawir + rytonawir	Nie badano. Na podstawie zakresu działania hamującego atazanawiru z rytonawirem lub darunawiru z rytonawirem bez efawirenzu,	

	spodziewane jest zwiększenie narażenia.	rytonawirem nie jest zalecane.
Etrawiryna i darunawir + rytonawir (marawirok 150 mg 2 razy na dobę)	Marawirok AUC_{12}: ↑ 3,10 Marawirok C_{max}: ↑ 1,77 Etrawiryna AUC_{12}: ↔ 1,00 Etrawiryna C_{max}: ↔ 1,08 Etrawiryna C_{12}: ↓ 0,81 Darunawir AUC_{12}: ↓ 0,86 Darunawir C_{max}: ↔ 0,96 Darunawir C_{12}: ↓ 0,77 Rytonawir AUC_{12}: ↔ 0,93 Rytonawir C_{max}: ↔ 1,02 Rytonawir C_{12}: ↓ 0,74	Dawkę produktu CELSENTRI należy zmniejszyć do 150 mg 2 razy na dobę w przypadku jednoczesnego podawania z etrawiryną i z inhibitorami proteazy. Jednoczesne stosowanie produktu CELSENTRI i fosamprenawiru z rytonawirem nie jest zalecane.
Etrawiryna i lopinawir + rytonawir, sakwinawir + rytonawir lub atazanawir + rytonawir	Nie badano. Na podstawie zakresu działania hamującego lopinawiru z rytonawirem, sakwinawiru z rytonawirem lub atazanawiru z rytonawirem bez etrawiryny, spodziewane jest zwiększenie narażenia.	
ANTYBIOTYKI		
Sulfametoksazol + trymetoprym 800 mg + 160 mg 2 razy na dobę (marawirok 300 mg 2 razy na dobę)	Marawirok AUC_{12}: ↔ 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, wtedy dawka powinna wynosić 300 mg 2

		razy na dobę). Patrz też punkt 4.4. Jednoczesne stosowanie produktu CELSENTRI i fosamprenawiru z rytonawirem nie jest zalecane.
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.
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Karbamazepina, Fenobarbital, Fenytoina	Nie badano, ale leki te są silnymi induktorami CYP3A4 i oczekuje się, że będą zmniejszać stężenie marawiroku.	Dawkę produktu CELSENTRI należy zwiększyć do 600 mg 2 razy na dobę w razie jednoczesnego podawania z karbamazepiną, fenobarbitalem lub fenytoiną bez silnego inhibitora CYP3A4.
LEKI 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 narażenie na marawirok.	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.
LEKI PRZECIWWIRUSOWE		
Leki przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B		
Pegylowany interferon	Pegylowany interferon nie podlegał badaniu, nie oczekuje się żadnej interakcji.	CELSENTRI 300 mg 2 razy na dobę i pegylowany interferon można stosować w skojarzeniu bez dostosowania dawki.
Leki przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C		
Rybawiryna	Rybawiryna nie podlegała badaniu, nie oczekuje się żadnej interakcji.	CELSENTRI 300 mg 2 razy na dobę i rybawirynę można stosować w skojarzeniu bez dostosowania 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.
LEKI PRZECIWARYTMICZNE		
Digoksyna 0,25 mg pojedyncza dawka (marawirok 300 mg 2 razy na dobę)	Digoksyna $AUC_{t:}$ ↔ 1,00 Digoksyna C_{max}: ↔ 1,04 Nie mierzono stężenia marawiroku, nie oczekuje się żadnej interakcji.	CELSENTRI 300 mg 2 razy na dobę i digoksyna mogą być podawane jednocześnie bez konieczności modyfikacji dawki. Wpływ marawiroku w dawce 600 mg 2 razy na dobę na działanie digoksyny nie był badany.
DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE		
Etynyloestradiol 30 µg raz na dobę (marawirok 100 mg 2 razy na dobę)	Etynyloestradiol AUC_t: ↔ 1,00 Etynyloestradiol C_{max}: ↔ 0,99 Nie mierzono stężenia marawiroku, nie oczekuje się żadnej interakcji.	CELSENTRI 300 mg 2 razy na dobę i etynyloestradiol 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 *(Hypericum perforatum)*	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	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu CELSENTRI i dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) lub produktów zawierających ziele dziurawca.

	wirusologicznej i ewentualnego rozwoju oporności na marawirok.	

[a] Zalecane dawkowanie marawiroku u dzieci i młodzieży w przypadku jednoczesnego przyjmowania z lekami przeciwretrowirusowymi oraz innymi produktami leczniczymi przedstawiono w Tabeli 1.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące stosowania marawiroku u kobiet w ciąży są ograniczone. Wpływ marawiroku na ciążę u ludzi nie jest znany. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję przy dużych ekspozycjach. Pierwotna aktywność farmakologiczna (powinowactwo do receptora CCR5) była ograniczona u badanych gatunków (patrz punkt 5.3). Marawirok może być stosowany w czasie ciąży tylko wtedy, gdy oczekiwane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy marawirok przenika do mleka ludzkiego. Dostępne dane toksykologiczne u zwierząt wykazały zwiększone przenikanie marawiroku do mleka. Pierwotna aktywność farmakologiczna (powinowactwo do receptora CCR5) była ograniczona u badanych gatunków (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków i (lub) niemowląt.

Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV, nie karmiły niemowląt piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa HIV.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu marawiroku na płodność u ludzi. W badaniach na szczurach nie obserwowano niepożądanego wpływu na płodność samic ani samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Marawirok wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Należy poinformować pacjentów, że zgłaszano występowanie zawrotów głowy podczas leczenia marawirokiem. Należy wziąć pod uwagę stan kliniczny pacjenta i profil działań niepożądanych marawiroku, rozważając zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze lub obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dorośli
Ocena działań 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 dorosłych pacjentów dotychczas nieleczonych (MERIT), zakażonych CCR5-tropowym HIV-1 (patrz punkty 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 (≥1/100 do <1/10).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz 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 (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane i nieprawidłowe wyniki laboratoryjne przedstawione poniżej nie zostały dostosowane do stopnia narażenia.

Tabela 3: Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**	**Częstość**
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 naczyniowe	niedociśnienie ortostatyczne (patrz punkt 4.4)	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	ból 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 / toksyczna martwica naskórka	Rzadko / częstość nieznana
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

Opis wybranych działań niepożądanych

Zgłaszano reakcje nadwrażliwości typu późnego, pojawiające się zazwyczaj od 2 do 6 tygodni od rozpoczęcia terapii i obejmujące wysypkę, gorączkę, eozynofilię oraz reakcje ze strony wątroby (patrz również punkt 4.4). Reakcje skórne i zaburzenia wątroby mogą pojawiać się jako pojedyncze, odrębne zdarzenia lub w skojarzeniu.

U pacjentów zakażonych HIV ze znacznym niedoborem immunologicznym w momencie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (CART) może wystąpić reakcja zapalna na bezobjawowe lub resztkowe zakażenie oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

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).

Zgłaszano przypadki występowania omdleń spowodowanych niedociśnieniem ortostatycznym.

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

Tabela 4 przedstawia informacje dotyczące występowania z częstością ≥1% odchyleń 3–4 stopnia według kryteriów ACTG, na podstawie maksymalnych przesunięć wartości parametrów laboratoryjnych, niezależnie od wartości początkowych.

Tabela 4: Częstość występowania ≥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	Marawirok 300 mg 2 razy na dobę + OBT N = 421* (%)	Placebo i OBT N = 207* (%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Aminotransferaza asparaginianowa	>5,0 × GGN	4,8	2,9
Aminotransferaza alaninowa	>5,0 × GGN	2,6	3,4
Bilirubina całkowita	>5,0 × GGN	5,5	5,3
Zaburzenia żołądka i jelit			
Amylaza	>2,0 × GGN	5,7	5,8
Lipaza	>2,0 × GGN	4,9	6,3
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych	<750/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

Badania MOTIVATE zostały przedłużone do czasu powyżej 96 tygodni, z fazą obserwacyjną rozszerzoną do 5 lat w celu oceny długoterminowego bezpieczeństwa stosowania marawiroku. Podczas oceny długoterminowego bezpieczeństwa stosowania marawiroku do wybranych punktów końcowych [ang. Long-Term Safety/Selected Endpoints (LTS/SE)] należały: zgon, zdarzenia definiujące AIDS, niewydolność wątroby, zawał mięśnia sercowego/niedokrwienie mięśnia sercowego, nowotwory, rabdomioliza i inne ciężkie zakażenia. Częstość występowania tych wybranych punktów końcowych u pacjentów przyjmujących marawirok w tej fazie obserwacyjnej była zgodna z częstością występowania obserwowaną we wcześniejszych okresach badania.

U pacjentów niepoddawanych wcześniej leczeniu, występowanie odchyleń 3-4 stopnia według kryteriów ACTG było podobne w grupach leczonych odpowiednio marawirokiem i efawirenzem.

Dzieci i młodzież

Profil działań niepożądanych u dzieci i młodzieży określono na podstawie 48-tygodniowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, pochodzących z badania A4001031, w którym 103 uprzednio leczonych pacjentów w wieku od 2 do <18 lat zakażonych HIV-1, otrzymywało marawirok dwa razy na dobę wraz ze zoptymalizowaną terapią podstawową (ang. optimised background therapy, OBT). Ogólnie, profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży był podobny do profilu u dorosłych, obserwowanego w badaniach klinicznych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Największa dawka podawana w badaniach klinicznych wynosiła 1 200 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 maksymalnej zalecanej dawki (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 placebo i OBT, podobnie jak w swoistym badaniu farmakokinetycznym oceniającym możliwość wydłużenia odstępu QT pod wpływem marawiroku.

Postępowanie

Brak swoistej odtrutki w przypadku przedawkowania marawiroku. Leczenie przedawkowania polega na ogólnym postępowaniu podtrzymującym, w tym dopilnowaniu, 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 wykonać płukanie żołądka. Podanie węgla aktywnego może pomóc w usunięciu niewchłoniętej substancji czynnej. Ponieważ marawirok wiąże się w umiarkowanym stopniu z białkami, dializa może być korzystnym sposobem usuwania tego leku z organizmu. Dalsze postępowanie należy prowadzić według zaleceń wydanych przez krajowy ośrodek toksykologiczny, jeśli są dostępne.

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 HIV-1do wnętrza komórek.

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 znajdują się w części dotyczącej farmakologii Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) wydanego dla produktu CELSENTRI i zamieszczonego na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA).

Podczas stosowania 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.

„Ucieczka" wirusa

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

In vitro

W wyniku seryjnego pasażowania dwóch wirusów CCR5-tropowych (0 szczepów laboratoryjnych, 2 izolowane klinicznie) zostały wyselekcjonowane *in vitro* odmiany HIV-1 o zmniejszonej wrażliwości na marawirok. Wirusy oporne 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 (<100% maksymalna wartość procentowa hamowania (ang. maximal percentage inhibition – MPI)). Tradycyjnie wykorzystywana krotność zmiany IC_{50}/IC_{90} nie była przydatnym parametrem dla pomiaru oporności fenotypowej, jako że wartości te pozostawały niekiedy niezmienione, pomimo znamiennie 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 NRTI, NNRTI, 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 PI, sakwinawir.

In vivo

Dorośli 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 terapia marawirokiem zakończyła się niepowodzeniem, w porównaniu z 6% pacjentów, którzy doświadczyli niepowodzenia terapii w grupie otrzymującej placebo i 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 otrzymujących marawirok i 4 pacjentów z grupy otrzymującej placebo i 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 marawirokiem 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 wzorzec 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 spośród 58 pacjentów z wirusem CCR5-tropowym, w momencie niepowodzenia leczenia marawirokiem stwierdzono wirus ze zmniejszoną wrażliwością na marawirok. U pozostałych 36 pacjentów nie stwierdzono dowodów występowania wirusa ze zmniejszoną 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 CCR5-tropowym, po niepowodzeniu leczenia, stosowanie marawiroku może być brane pod uwagę, jeśli MPI wynosi ≥95% (test PhenoSense Entry). Aktywność resztkowa *in vivo* przeciwko wirusom z wartością MPI <95% nie była określana.

Oporność genotypowa

U względnie niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących leczenie zawierające marawirok stwierdzono niepowodzenie leczenia związane z opornością fenotypową (tj. zdolność wykorzystywania związanych z lekiem CCR-5 przy MPI <95%). Nie zidentyfikowano dotąd mutacji markerowych. Zidentyfikowane dotychczas substytucje aminokwasów w gp120 są zależne od czynników współistniejących i są z natury nieprzewidywalne w odniesieniu do powstawania wrażliwości na marawirok.

Wcześniej leczeni pacjenci z grupy dzieci i młodzieży

W analizie danych z 48 tygodnia (N=103) obecność wirusa nie-CCR5-tropowego wykryto u 5/23 (22%) pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym. Ponadto u jednego pacjenta z niepowodzeniem wirusologicznym wykryto obecność wirusa CCR5-tropowego ze zmniejszoną wrażliwością na marawirok, chociaż stan ten nie utrzymał się do końca leczenia. Pacjenci z niepowodzeniem wirusologicznym na ogół w mniejszym stopniu przestrzegali zaleceń lekarza dotyczących stosowania marawiroku i innych leków przeciwretrowirusowych z terapii podstawowej. Ogólnie mechanizmy oporności na marawirok obserwowane u wcześniej leczonych pacjentów z populacji dzieci i młodzieży były podobne do mechanizmów obserwowanych u dorosłych.

Dane kliniczne

Badania z udziałem wcześniej leczonych dorosłych pacjentów zakażonych wirusem CCR5-tropowym

Skuteczność kliniczna marawiroku (w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi) wyrażona jako wpływ na miano RNA HIV w osoczu krwi oraz liczbę komórek CD4+ była badana w dwóch głównych, wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą (MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2, n=1076). Badaniami objęto pacjentów zakażonych 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 NRTI, ≥1 NNRTI, ≥2 PI i (lub) enfurwirtyd] 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 marawirok 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 (zbiorcze dane dla badań MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2)

Charakterystyka demograficzna i podstawowa na początku leczenia	**Marawirok 300 mg 2 razy na dobę + OBT** **N = 426**	**Placebo + OBT** **N = 209**
Wiek (lata) zakres (lata)	46,3 21-73	45,7 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
Mediana początkowej liczby komórek CD4+ (liczba komórek/mm^3) (zakres, liczba komórek/mm^3)	166,8 (2,0-820,0)	171,3 (1,0-675,0)
Stwierdzona liczba kopii wirusa ≥100 000 kopii/ml	179 (42,0%)	84 (40,2%)
Początkowa liczba komórek CD4+ ≤200 komórek/mm^3	250 (58,7%)	118 (56,5%)
Liczba (odsetek) pacjentów z liczbą punktów w skali GSS[1]: 0 1 2 ≥3	 102 (23,9%) 138 (32,4%) 80 (18,8%) 104 (24,4%)	 51 (24,4%) 53 (25,4%) 41 (19,6%) 59 (28,2%)

[1] Na podstawie testu oporności GeneSeq

W głównych badaniach klinicznych brała udział 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+ 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 marawirok w dawce 300 mg 2 razy na dobę + OBT (+56 komórek/mm^3), było większe niż stwierdzone w grupie pacjentów otrzymujących placebo i OBT, u których leczenie zakończyło się niepowodzeniem (+13,8 komórek/mm^3), niezależnie od zmiany tropizmu w tej grupie.

Tabela 6: Skuteczność leczenia w 48. tygodniu (łączne dane dla badania MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2)

Wyniki	**Marawirok 300 mg 2 razy na dobę + OBT N = 426**	**Placebo + OBT N = 209**	**Różnica[1] (przedział ufności[2])**
RNA HIV-1 Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej (log kopii/ml)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327, -0,783)
Odsetek (%) pacjentów z RNA HIV-1 <400 kopii/ml	56,1%	22,5%	Iloraz szans: 4,76 (3,24; 7,00)
Odsetek (%) pacjentów z RNA HIV-1 <50 kopii/ml	45,5%	16,7%	Iloraz szans: 4,49 (2,96; 6,83)
Liczba komórek CD4+ Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej (liczba komórek/µl)	122,78	59,17	63,13 (44,28; 81,99)[2]

[1]wartość p <0,0001
[2] Dla wszystkich punktów końcowych skuteczności stosowano 95% przedziały ufności. Wyjątkiem była zmiana miana RNA HIV-1 w stosunku do wartości początkowej, gdzie zastosowano 97,5% przedział ufności.

W retrospektywnej analizie badań MOTIVATE z bardziej czułym testem analizującym tropizm (Trofile ES), odsetki odpowiedzi (<50 kopii/ml w tygodniu 48), u pacjentów z wirusem jedynie CCR5-tropowym wykrytym na początku leczenia, wynosiły 48,2% u pacjentów leczonych marawirokiem + OBT (n=328) i 16,3% u pacjentów leczonych placebo i OBT (n=178).

Zastosowanie marawiroku w dawce 300 mg dwa razy na dobę + OBT było skuteczniejsze niż zastosowanie placebo i OBT we wszystkich podgrupach badanych pacjentów (patrz tabela 7). U pacjentów z bardzo małą liczbą 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 marawiroku w porównaniu z podawaniem placebo i OBT (patrz tabela 7).

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

Podgrupy	RNA HIV-1 <50 kopii/ml	
	Marawirok 300 mg 2 razy na dobę + OBT N = 426	Placebo i OBT N = 209
Badanie RNA HIV-1 (kopii/ml):		
<100 000	58,4%	26,0%
≥100 000	34,7%	9,5%
Początkowa liczba komórek CD4+ (komórki/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]		
0	32,7%	2,0%
1	44,5%	7,4%
2	58,2%	31,7%
≥3	62%	38,6%

[1] Na podstawie wyniku w skali GSS.

Badania w grupie wcześniej leczonych dorosłych pacjentów zakażonych wirusem nie-CCR5-tropowym

Badanie A4001029 było badaniem wyjaśniającym, przeprowadzonym w grupie pacjentów zakażonych HIV-1 o tropizmie podwójnym, mieszanym lub CXCR4, zaprojektowanym analogicznie do badań MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2. Stosowanie marawiroku nie było związane ze znamiennym zmniejszeniem miana RNA HIV 1 u tych pacjentów w porównaniu z placebo oraz nie stwierdzono niepożądanego wpływu na liczbę komórek CD4+.

Badania z udziałem wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów zakażonych wirusem CCR5-tropowym

W randomizowanym badaniu, prowadzonym metodą podwójnej ślepej próby (MERIT) badano skuteczność marawiroku w porównaniu do efawirenzu, oba w połączeniu z zydowudyną w skojarzeniu z lamiwudyną (n=721, 1:1). Po 48 tygodniach leczenia marawirok 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 marawirokiem 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 marawirok. W grupie leczonej marawirokiem mniej pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (15 w porównaniu do 49).

Badania z udziałem dorosłych pacjentów z jednocześnie występującym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C

Bezpieczeństwo w odniesieniu do wątroby marawiroku w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi u pacjentów zakażonych CCR-5 tropowym HIV-1 z mianem RNA HIV <50 kopii/ml, z jednocześnie występującym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym, wykonywanym metodą podwójnie ślepej próby badaniu kontrolowanym placebo. 70 uczestników (klasa A w skali Child-Pugh, n=64, klasa B w skali Child-Pugh, n=6) przydzielono losowo do grupy przyjmującej marawirok, a 67 uczestników (klasa A

w skali Child-Pugh, n=59, klasa B w skali Child-Pugh, n=8) przydzielono losowo do grupy przyjmującej placebo.

Pierwszorzędowym celem badania była ocena częstości występowania nieprawidłowej aktywności AlAT stopnia 3. i 4. (>5 x górna granica normy (GGN), jeśli początkowa aktywność AlAT ≤ GGN, lub >3,5 x aktywność początkowa, jeśli początkowa aktywność AlAT > GGN) w tygodniu 48. U jednego uczestnika w każdym z ramion badania osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy do tygodnia 48. (w tygodniu 8. w grupie stosującej placebo i w tygodniu 36. w grupie stosującej marawirok).

Badania z udziałem wcześniej leczonych dzieci i młodzieży zakażonych wirusem CCR5-tropowym

Badanie A4001031 jest otwartym, wieloośrodkowym badaniem prowadzonym u dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do mniej niż 18 lat) z zakażeniem HIV-1 CCR5-tropowym, co potwierdzono testem Trofile o zwiększonej czułości. W momencie włączenia do badania, pacjenci musieli mieć miano HIV-1 RNA większe niż 1000 kopii na ml.

Wszyscy pacjenci (n = 103) otrzymywali marawirok dwa razy na dobę oraz OBT. Dawkowanie marawiroku ustalono na podstawie pola powierzchni ciała i dawki dostosowano w zależności od tego, czy pacjent przyjmuje leki będące silnymi inhibitorami i (lub) induktorami CYP3A.

U dzieci i młodzieży, u których skutecznie oznaczono tropizm, wykryto obecność wirusa o tropizmie podwójnym albo mieszanym, lub do CXCR4 w około 40% przebadanych próbek (8/27, 30% u pacjentów w wieku 2 do 6 lat, 31/81, 38% u pacjentów w wieku 6 do 12 lat i 41/90, 46% u pacjentów w wieku 12 do 18 lat), co podkreśla znaczenie badania tropizmu również w populacji dzieci i młodzieży.

Badana populacja była w 52% płci żeńskiej i w 69% rasy czarnej, w wieku średnio 10 lat (zakres: od 2 lat do 17 lat). Wartość początkowa średniego miana HIV-1 RNA w osoczu wynosiła 4,3 $\log_{10}$ kopii/ml (zakres od 2,4 do 6,2 $\log_{10}$ kopii na ml), średniej liczby komórek CD4+ wynosiła 551 komórek/mm^3 (zakres od 1 do 1654 komórek/mm^3), a średniego odsetka CD4+ wynosiła 21% (zakres od 0% do 42%).

Analiza danych z 48 tygodnia, oparta na założeniu, że pominięcie dawki, zmiana lub przerwanie leczenia oznacza niepowodzenie terapii, wykazała, że u 48% pacjentów leczonych marawirokiem i OBT uzyskano miano HIV-1 RNA w osoczu mniejsze niż 48 kopii/ml, a u 65% pacjentów uzyskano miano HIV-1 RNA w osoczu mniejsze niż 400 kopii/ml. Średnie zwiększenie liczby komórek CD4+ (odsetka) od początku badania do 48 tygodnia wyniosło 247 komórek/mm^3 (5%).

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) po podaniu pojedynczej doustnej dawki 300 mg w postaci tabletki. 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, glikoproteiny P.

Podanie tabletki 300 mg w trakcie śniadania o dużej zawartości tłuszczu zmniejszało wartości C_{max} i AUC marawiroku o 33%, a podanie 75 mg marawiroku w postaci roztworu doustnego w trakcie śniadania o dużej zawartości tłuszczu zmniejszyło wartość AUC marawiroku o 73% u zdrowych dorosłych ochotników. Badania z zastosowaniem tabletek wykazały mniejszy wpływ pożywienia po przyjęciu większych dawek.

W badaniach u dorosłych (z zastosowaniem tabletek) lub u dzieci i młodzieży (z zastosowaniem zarówno tabletek, jak i roztworu doustnego) nie stosowano ograniczeń żywieniowych. Wyniki nie wskazują na istnienie jakiegokolwiek istotnego wpływu warunków podania (po posiłku lub na czczo) na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania. Dlatego marawirok w zalecanych dawkach w postaci tabletek i roztworu doustnego może być przyjmowany niezależnie od posiłków u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 10 kg (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 jedynie 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 wydalane w postaci niezmienionej z moczem, zaś wartości klirensu całkowitego i klirensu nerkowego wynosiły odpowiednio 44,0 l/h i 10,17 l/h.

Szczególne grupy pacjentów:

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka marawiroku była szczegółowo oceniana u 50 uprzednio leczonych, zakażonych CCR-5 tropowym HIV-1 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat (o masie ciała od 10,0 do 57,6 kg) w części badania A4001031 dotyczącej ustalania dawki. W dniach szczegółowej oceny farmakokinetyki, dawki podawano z pokarmem i dostosowywano w celu uzyskania średniego stężenia w przedziałach dawkowania (C_{avg}) większego niż 100 ng/ml; w innych przypadkach marawirok podawano z jedzeniem lub bez jedzenia. Początkową dawkę marawiroku określono poprzez przeliczenie dawki stosowanej u dorosłych ustalanej na podstawie pola powierzchni ciała (ang. body surface area, BSA) wynoszącego 1,73 m^2 na dawkę uwzględniającą zakres wartości BSA (m^2) u dzieci i młodzieży. Ponadto przy ustalaniu dawki wzięto pod uwagę przyjmowanie przez pacjentów silnych inhibitorów CYP3A (38/50), silnych induktorów CYP3A (2/50) lub innych jednocześnie stosowanych produktów leczniczych nie będących silnymi inhibitorami CYP3A ani silnymi induktorami CYP3A (10/50) w ramach OBT. Wybiórczą ocenę farmakokinetyki przeprowadzono u wszystkich pacjentów, w tym dodatkowych 47 pacjentów przyjmujących silne inhibitory CYP3A, którzy nie brali udziału w części badania dotyczącej ustalania

dawki. Wpływ silnych inhibitorów i (lub) induktorów CYP3A na parametry farmakokinetyczne marawiroku u dzieci i młodzieży był podobny do wpływu obserwowanego u dorosłych.

Zakres dawek ustalony na podstawie BSA (m^2) zastąpiono zakresem dawek w przeliczeniu na masę ciała (kg) w celu uproszczenia dawkowania i ograniczenia błędów w dawkowaniu (patrz punkt 4.2). W wyniku zastosowania dawek obliczonych na podstawie masy ciała (kg) u wcześniej leczonych dzieci i młodzieży zakażonych HIV-1, stwierdzono ekspozycję na marawirok podobną do ekspozycji obserwowanej u wcześniej leczonych dorosłych pacjentów przyjmujących zalecane dawki wraz z leczeniem skojarzonym. Nie określono farmakokinetyki marawiroku u dzieci w wieku poniżej 2 lat (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 marawiroku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CLcr < 30 ml/min, n=6) oraz ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. ESRD, end stage renal disease) z właściwościami farmakokinetycznymi pojedynczej dawki 300 mg marawiroku u zdrowych ochotników (n=6). Średnie geometryczne wartości AUC_{inf} (CV%) dla marawiroku 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 marawiroku wynoszącej 300 mg u zdrowych ochotników z prawidłową czynnością nerek. Dlatego nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, otrzymujących marawirok bez silnego inhibitora CYP3A4 (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5).

Dodatkowo w badaniu porównywano właściwości farmakokinetyczne wielokrotnej dawki marawiroku 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 (CLcr >50 oraz ≤80 ml/min, n=6) oraz umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CLcr ≥30 oraz ≤50 ml/min, n=6) z właściwościami farmakokinetycznymi wielokrotnej dawki marawiroku 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 marawirok 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 ($C_{śr}$) marawiroku 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. Wartość $C_{śr}$ marawiroku w przedziale od 24 do 48 godzin u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek była mała ($C_{śr}$: 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 marawirok z silnymi inhibitorami CYP3A4 (patrz punkty 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 marawiroku 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 punkty 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.

Farmakogenomika

Farmakokinetyka marawiroku zależy od aktywności CYP3A5 i stopnia ekspresji, które mogą ulegać modulacji poprzez zmienność genetyczną. Wykazano, że u osób z czynnym CYP3A5 (allel CYP3A5*1) występuje mniejsza ekspozycja na marawirok w porównaniu do osób z upośledzoną aktywnością CYP3A5 (np. CYP3A5*3, CYP3A5*6 i CYP3A5*7). Częstość występowania allelu CYP3A5 zależy od pochodzenia etnicznego: większość osób rasy kaukaskiej (~90%) to osoby słabo metabolizujące substraty CYP3A5 (tj. osoby bez kopii alleli kodujących czynny CYP3A5), podczas gdy około 40% Afroamerykanów i 70% osób pochodzących z Afryki subsaharyjskiej wykazują intensywny metabolizm (tj. osoby z dwiema kopiami alleli kodujących czynny CYP3A5).

W badaniu I fazy przeprowadzonym z udziałem osób zdrowych, u osób rasy czarnej z genotypem CYP3A5 warunkującym intensywny metabolizm marawiroku (2 allele CYP3A5*1; n=12) wartości AUC po zastosowaniu 300 mg marawiroku dwa razy na dobę były odpowiednio 37% i 26% mniejsze w porównaniu do osób rasy czarnej (n=11) i kaukaskiej (n=12) z genotypem CYP3A5 warunkującym słaby metabolizm marawiroku (brak allelu CYP3A5*1). Różnica w ekspozycji na marawirok pomiędzy osobami o intensywnym i słabym metabolizmie z wykorzystaniem CYP3A5 była mniejsza, gdy marawirok podawano w skojarzeniu z silnym inhibitorem CYP3A: u osób o intensywnym metabolizmie z wykorzystaniem CYP3A5 (n=12) wartość AUC marawiroku była o 17% mniejsza w porównaniu z osobami o słabym metabolizmie z wykorzystaniem CYP3A5 (n=11) po zastosowaniu 150 mg marawiroku raz na dobę w obecności darunawiru w skojarzeniu z kobicystatem (800 mg/150 mg).

Wszyscy uczestnicy badania fazy I osiągnęli wartości stężeń C_{avg}, które, jak wykazano w badaniu fazy 3 przeprowadzonym u dorosłych, uprzednio nieleczonych pacjentów (MERIT), związane były z uzyskaniem blisko maksymalnego działania przeciwwirusowego marawiroku (75 ng/ml). Dlatego, pomimo różnic w częstości występowania genotypu CYP3A5 w zależności od rasy, nie uważa się wpływu genotypu CYP3A5 na ekspozycję na marawirok za klinicznie istotny i nie jest konieczne dostosowanie dawki marawiroku w zależności od genotypu CYP3A5, rasy lub pochodzenia etnicznego.

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. U myszy oraz ludzi pozbawionych receptorów CCR5 w wyniku genetycznej delecji, nie obserwowano znaczących skutków niepożądanych.

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

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów zidentyfikowano wątrobę jako główny narząd docelowy toksyczności leku (zwiększenie aktywności aminotransferaz, przerost dróg żółciowych oraz martwica).

Działanie rakotwórcze marawiroku oceniano w 6-miesięcznym badaniu u transgenicznych myszy i w 24-miesięcznym badaniu u szczurów. U myszy nie stwierdzono statystycznie istotnego zwiększenia częstości występowania guzów nowotworowych przy narażeniu ogólnoustrojowym od 7 do 39-krotnie większym niż u człowieka (pomiar AUC 0-24 h dla niezwiązanego leku) po zastosowaniu dawki 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*, w tym w teście odwrotnej mutacji u bakterii, teście aberracji chromosomalnych w ludzkich limfocytach i w teście mikrojąderkowym w komórkach szpiku kostnego myszy.

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 dawce 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 zarodka i płodu przeprowadzono 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 przeprowadzono 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 dotyczące rozwoju u potomstwa, w tym również na płodność i aktywność rozrodczą.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy (bezwodny)
Sodu cytrynian dwuwodny
Sukraloza
Sodu benzoesan (E211)

Substancja smakowa i zapachowa truskawkowa
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

Po pierwszym otwarciu: 60 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Wyrzucić 60 dni po pierwszym otwarciu. Na tekturowym pudełku w wyznaczonym polu należy wpisać datę, kiedy należy wyrzucić roztwór doustny. Datę tę należy wpisać bezpośrednio po pierwszym otwarciu butelki.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o dużej gęstości (HDPE), z zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci, zawierająca 230 ml roztworu marawiroku w stężeniu 20 mg/ml. Opakowanie zawiera również łącznik do butelki wykonany z polietylenu o niskiej gęstości lub termoplastycznych elastomerów oraz aplikator do podawania doustnego o pojemności 10 ml składający się z polipropylenowego cylindra (z podziałką w ml) oraz polietylenowego tłoka.

Aplikator do podawania doustnego jest dołączony w celu dokładnego odmierzania przepisanej dawki roztworu doustnego.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/418/013

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 września 2007
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 lipca 2012

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 LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Tabletki
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Niemcy

Roztwór doustny
Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B 1930 Zaventem
Belgia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

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

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe na butelkę zawierającą 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.
W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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 BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holandia

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

EU/1/07/418/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

celsentri 150 mg

19. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

20. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Etykieta 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.
W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. 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 BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holandia

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

EU/1/07/418/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

celsentri 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe na butelkę zawierającą 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.
W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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 BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holandia

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

EU/1/07/418/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

celsentri 300 mg

21. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

22. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Etykieta 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.
W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. 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 BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holandia

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

EU/1/07/418/006

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

celsentri 300 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

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.
W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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 BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holandia

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

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

celsentri 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

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.
W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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 BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holandia

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

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

celsentri 300 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zbiorcze zawierające 180 tabletek powlekanych 150 mg (2 opakowania po 90 tabletek powlekanych) owiniętych przezroczystą folią – z *blue box*

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.
W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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 BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holandia

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

EU/1/07/418/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

celsentri 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zbiorcze zawierające 180 tabletek powlekanych 300 mg (2 opakowania po 90 tabletek powlekanych) owiniętych przezroczystą folią – z *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.
W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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 BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holandia

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

EU/1/07/418/010

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

celsentri 300 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

2 pudełka tekturowe z blistrami zawierającymi tabletki powlekane po 150 mg marawiroku – bez *blue box*

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.
W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

90 tabletek powlekanych. Element opakowania zbiorczego, nie do sprzedaży osobno.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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 BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holandia

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

EU/1/07/418/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

celsentri 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

2 pudełka tekturowe z blistrami zawierającymi tabletki powlekane po 300 mg marawiroku – bez *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.
W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

90 tabletek powlekanych.
Element opakowania zbiorczego, nie do sprzedaży osobno.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym 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 BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holandia

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

EU/1/07/418/010

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

celsentri 300 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

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

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe na butelkę zawierającą roztwór doustny, marawirok, 20 mg/ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CELSENTRI 20 mg/ml roztwór doustny
marawirok

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każdy ml roztworu doustnego zawiera 20 mg marawiroku.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sodu benzoesan (E211): w celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawartość butelki:
230 ml roztworu doustnego
Opakowanie zawiera aplikator oraz łącznik do butelki.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
Wyrzucić 60 dni po pierwszym otwarciu.
Wyrzucić do:

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

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

EU/1/07/418/013

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

celsentri 20 mg/ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Etykieta butelki – roztwór doustny, marawirok, 20 mg/ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CELSENTRI 20 mg/ml roztwór doustny
marawirok

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każdy ml roztworu doustnego zawiera 20 mg marawiroku.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sodu benzoesan (E211): w celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawartość butelki:
230 ml roztworu doustnego

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
Wyrzucić 60 dni po pierwszym otwarciu.
Wyrzucić do:

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

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

EU/1/07/418/013

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

CELSENTRI 150 mg tabletki powlekane
CELSENTRI 300 mg tabletki powlekane
marawirok

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- 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 u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

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. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek CELSENTRI i w jakim celu się go stosuje

Lek CELSENTRI zawiera substancję o nazwie marawirok. Marawirok należy do grupy leków zwanych *antagonistami CCR5*. Lek CELSENTRI działa przez blokowanie receptora o nazwie CCR5, wykorzystywanego przez HIV w celu przedostania się do wnętrza komórek krwi i zakażenia ich.

Lek CELSENTRI jest lekiem stosowanym w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych, młodzieży i dzieci o masie ciała co najmniej 30 kg.

Lek CELSENTRI musi być stosowany w skojarzeniu z innymi lekami, stosowanymi w leczeniu zakażenia HIV. Nazywa się je *lekami przeciw HIV* lub *lekami przeciwretrowirusowymi*.

Lek CELSENTRI, stosowany w skojarzeniu z innymi lekami, zmniejsza liczbę wirusów w organizmie i utrzymuje ją na niskim poziomie. W wyniku tego zwiększa się liczba komórek CD4 we krwi pacjenta. Komórki CD4 to rodzaj krwinek białych, które odgrywają ważną rolę, gdyż pomagają organizmowi zwalczać zakażenia.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CELSENTRI

Kiedy nie stosować leku CELSENTRI
- jeśli pacjent dorosły (lub dziecko, jeśli to ono jest leczone) ma **uczulenie** na marawirok lub orzeszki ziemne, lub soję, lub na którykolwiek z pozostałych składników leku CELSENTRI (*wymienionych w punkcie 6*).

➔ **Należy skontaktować się z lekarzem**, jeśli ta sytuacja dotyczy pacjenta dorosłego lub dziecka.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania lub podawania leku CELSENTRI należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Lekarz musi pobrać próbki krwi w celu sprawdzenia, czy lek CELSENTRI jest odpowiedni dla pacjenta dorosłego (lub dziecka, jeśli to ono jest leczone).

U niektórych pacjentów przyjmujących CELSENTRI rozwinęły się ciężkie reakcje alergiczne lub reakcje skórne (*patrz również „Ciężkie działania niepożądane" w punkcie 4*).

Przed zastosowaniem tego leku należy upewnić się, czy lekarz został poinformowany, że u pacjenta dorosłego (lub dziecka) występują lub w przeszłości występowały:

- problemy z **wątrobą**, w tym przewlekłe **zapalenie wątroby** typu B lub C. Lek CELSENTRI stosowano jedynie w niewielkiej grupie pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Konieczne może być ścisłe monitorowanie czynności wątroby (*Patrz także „Problemy z wątrobą" w punkcie 4*),

- **obniżone ciśnienie krwi**, w tym zawroty głowy podczas szybkiego wstawania lub siadania, lub jeśli pacjent przyjmuje jakiekolwiek leki obniżające ciśnienie tętnicze krwi. Jest to spowodowane nagłym zmniejszeniem ciśnienia krwi. Jeśli to wystąpi, pacjent powinien położyć się i leżeć do momentu, gdy poczuje się lepiej. Należy wstawać tak wolno jak to możliwe,

- **gruźlica** lub ciężkie **zakażenia grzybicze**. Lek CELSENTRI może zwiększyć ryzyko rozwoju zakażeń,

- problemy **z nerkami.** Jest to **szczególnie ważne**, jeśli pacjent przyjmuje również niektóre inne leki (*patrz „Lek CELSENTRI a inne leki", dalej w punkcie 2*),

- **problemy z sercem lub układem krążenia**. Lek CELSENTRI stosowano jedynie w niewielkiej grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami serca lub układu krążenia.

➔ **Należy powiedzieć lekarzowi** przed rozpoczęciem leczenia, jeżeli któryś z powyższych punktów dotyczy pacjenta dorosłego (lub dziecka).

Objawy, na które należy zwrócić uwagę

U niektórych osób przyjmujących leki stosowane w zakażeniu HIV mogą wystąpić inne objawy, które mogą być ciężkie. Należą do nich:
- objawy zakażenia i stanu zapalnego,
- ból stawów, sztywność i problemy związane z kośćmi.

Pacjent powinien zapoznać się z informacjami o ważnych oznakach i objawach, na które powinien zwrócić uwagę podczas stosowania leku CELSENTRI.

➔ **Należy przeczytać informację „Inne możliwe działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażenia HIV" zawartą w punkcie 4 tej ulotki.**

Osoby w podeszłym wieku
Lek 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.

Dzieci
Lek CELSENTRI w postaci tabletek powlekanych nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży o masie ciała mniejszej niż 30 kg. Dzieciom w wieku powyżej 2 lat, o masie ciała większej niż 10 kg i mniejszej niż 30 kg, zaleca się podawanie leku CELSENTRI w postaci roztworu doustnego.

Stosowanie leku CELSENTRI nie było badane u dzieci w wieku poniżej 2 lat lub o masie ciała mniejszej niż 10 kg. Dlatego nie zaleca się stosowania leku CELSENTRI u dzieci w wieku poniżej 2 lat lub o masie ciała mniejszej niż 10 kg.

Lek CELSENTRI a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta dorosłego (lub dziecko) obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent dorosły (lub dziecko) rozpoczyna stosowanie nowego leku podczas przyjmowania leku CELSENTRI.

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

Przyjmowanie niektórych leków może mieć wpływ na stężenie leku CELSENTRI w organizmie, jeśli są przyjmowane razem z lekiem CELSENTRI. Dotyczy to:

- innych leków stosowanych w leczeniu zakażenia **HIV** lub **wirusowego zapalenia wątroby typu C** (na przykład atazanawir, kobicystat, darunawir, efawirenz, etrawiryna, fosamprenawir, indynawir, lopinawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, boceprewir, telaprewir),
- **antybiotyków** (klarytromycyna, telitromycyna, ryfampicyna, ryfabutyna),
- leków **przeciwgrzybiczych** (ketokonazol, itrakonazol, flukonazol),
- leków **przeciwdrgawkowych** (karbamazepina, fenytoina, fenobarbital).

➔ Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent dorosły (lub dziecko) przyjmuje którykolwiek z tych leków. Dzięki temu lekarz będzie mógł przepisać lek CELSENTRI w odpowiedniej dawce.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, zajdzie w ciążę lub gdy planuje mieć dziecko:
➔ **powinna porozmawiać z lekarzem** na temat zagrożeń i korzyści związanych ze stosowaniem leku CELSENTRI .

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.

Nie wiadomo, czy składniki leku CELSENTRI mogą też przenikać do mleka matki. Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, ***powinna jak najszybciej skonsultować się*** z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek CELSENTRI może wywoływać zawroty głowy.

➔ **Nie należy prowadzić pojazdów, jeździć na rowerze, posługiwać się narzędziami ani nie obsługiwać maszyn**, chyba że pacjent jest pewien, że zawroty głowy u niego nie występują.

Lek CELSENTRI zawiera lecytynę sojową i sód.

Pacjenci uczuleni na orzeszki ziemne lub soję nie powinni stosować tego leku.

CELSENTRI zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdej tabletce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek CELSENTRI

Ten lek należy zawsze stosować lub podawać zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lekarz zaleci, czy lepiej jest przyjmować lek CELSENTRI w postaci roztworu doustnego, jeśli pacjent dorosły (lub dziecko) nie jest w stanie połykać tabletek.

Jaką dawkę należy przyjmować

Dorośli
Zalecana 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.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek, lekarz może zmienić dawkę leku.
➔ **Należy porozmawiać z lekarzem**, jeśli dotyczy to pacjenta.

Młodzież i dzieci o masie ciała co najmniej 30 kg
Lekarz ustali odpowiednią dawkę leku CELSENTRI na podstawie masy ciała i z uwzględnieniem innych przyjmowanych w tym samym czasie leków.

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

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

Przyjęcie lub podanie większej niż zalecana dawki leku CELSENTRI

W razie przypadkowego przyjęcia lub podania większej niż przepisana dawki leku CELSENTRI:

➔ **Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem**.

Pominięcie przyjęcia lub podania leku CELSENTRI

W razie pominięcia dawki leku CELSENTRI należy przyjąć lub podać pominiętą dawkę tak szybko, jak to jest możliwe, a następnie kontynuować leczenie o zwykłej porze.

Jeśli zbliża się pora zażycia następnej dawki, nie należy przyjmować ani podawać pominiętej dawki. Należy odczekać i zastosować następną dawkę o zwykłej porze.

Nie należy przyjmować ani podawać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku CELSENTRI

Lek CELSENTRI należy przyjmować tak długo, jak zaleci lekarz.

Jest ważne, aby przyjmować leki o właściwej porze każdego dnia, ponieważ dzięki temu zakażenie HIV nie rozwija się dalej w organizmie pacjenta. Dlatego ważne jest, aby stale przyjmować lek CELSENTRI w sposób prawidłowy, tak jak opisano powyżej, chyba że lekarz zaleci przerwanie jego stosowania.

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

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. W przypadku zauważenia jakichkolwiek nietypowych zmian stanu zdrowia pacjenta lub leczonego dziecka należy powiadomić lekarza.

Ciężkie działania niepożądane – należy natychmiast skontaktować się z lekarzem

Ciężkie reakcje alergiczne lub reakcje skórne

U niektórych pacjentów przyjmujących CELSENTRI rozwinęły się ciężkie i zagrażające życiu reakcje skórne i reakcje alergiczne. Są one rzadkie i mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów przyjmujących lek CELSENTRI.

W razie wystąpienia któregokolwiek z wymienionych objawów podczas stosowania leku CELSENTRI:
- obrzęk twarzy, warg lub języka,
- trudności w oddychaniu,
- rozległa wysypka skórna,
- gorączka (wysoka temperatura),
- pęcherze i złuszczanie naskórka, szczególnie w okolicach jamy ustnej, nosa, oczu i narządów płciowych,

➔ **Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem** w razie wystąpienia tych objawów**. Należy przerwać stosowanie leku CELSENTRI.**

Problemy z wątrobą
Są rzadkie i mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów przyjmujących lek CELSENTRI.
Objawy obejmują:
- utratę apetytu,
- nudności lub wymioty,
- zażółcenie skóry lub oczu,
- wysypkę lub swędzenie skóry,
- uczucie dużego zmęczenia,
- ból lub tkliwość brzucha,
- ciemne zabarwienie moczu,
- senność i dezorientację,
- gorączkę (wysoką temperaturę).

➔ W razie pojawienia się powyższych objawów, **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Należy przerwać przyjmowanie leku CELSENTRI.**

Inne działania niepożądane

Częste objawy niepożądane

Mogą wystąpić u **1 do 10 na 100 pacjentów**:

- biegunka, nudności, ból żołądka, wiatry (*wzdęcia*),
- utrata apetytu,
- bóle głowy, problemy z zasypianiem, depresja,
- wysypka (*patrz także „Ciężkie reakcje alergiczne lub reakcje skórne", wcześniej w punkcie 4*),
- uczucie osłabienia lub braku energii, niedokrwistość (wykrywana w badaniach krwi),

- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (wykrywane w badaniach krwi), które może być objawem problemów z wątrobą (*patrz także „Problemy z wątrobą", wcześniej w punkcie 4*).

Niezbyt częste objawy niepożądane

Mogą występować **nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów**

- zakażenia płuc,
- zakażenia grzybicze przełyku,
- drgawki,
- zawroty głowy, omdlenia lub uczucie oszołomienia podczas wstawania,
- niewydolność nerek, wydalanie białka w moczu,
- zwiększenie aktywności substancji znanej jako CPK (wykrywane w badaniach krwi), które jest objawem stanów zapalnych lub uszkodzenia mięśni.

Rzadkie objawy niepożądane

Mogą występować **nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów**

- ból w klatce piersiowej (spowodowany zmniejszonym dopływem krwi do serca),
- zmniejszenie wielkości mięśni,
- niektóre rodzaje nowotworów, jak rak przełyku i rak przewodu żółciowego,
- zmniejszenie liczby komórek krwi (wykrywane w badaniach krwi).

Inne możliwe działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażenia HIV

U pacjentów stosujących skojarzone leczenie zakażenia HIV mogą wystąpić inne działania niepożądane.

Objawy zakażenia i stanu zapalnego

Osoby z zaawansowanym zakażeniem HIV (AIDS) mają osłabiony układ odpornościowy i są one bardziej narażone na rozwój ciężkich zakażeń (*zakażeń oportunistycznych*). Po rozpoczęciu leczenia układ odpornościowy staje się silniejszy, więc organizm zaczyna zwalczać zakażenia.

Wystąpienie **objawów zakażenia i stanu zapalnego** może być spowodowane przez:
- wcześniejsze, utajone zakażenia, które ulegają zaostrzeniu podczas zwalczania ich przez organizm,
- układ odpornościowy atakujący zdrowe tkanki organizmu (*zaburzenia autoimmunologiczne*).

Objawy zaburzeń autoimmunologicznych mogą rozwinąć się wiele miesięcy po rozpoczęciu przyjmowania leku w leczeniu zakażenia HIV. Objawami mogą być:
- osłabienie mięśni,
- osłabienie rozpoczynające się w rękach i stopach, i postępujące w kierunku tułowia,
- kołatania serca lub drżenie,
- nadpobudliwość (nadmierne pobudzenie psychoruchowe).

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy zakażenia lub w razie zauważenia któregokolwiek z powyższych objawów:
➔ **Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.** Nie należy przyjmować innych leków stosowanych w zakażeniach bez zalecenia lekarza.

Bóle stawów, sztywność i schorzenia kości

U niektórych osób poddanych skojarzonemu leczeniu zakażenia HIV rozwija się stan nazywany *martwicą kości*. Następuje wówczas obumarcie części tkanki kostnej spowodowane ograniczeniem dopływu krwi do kości.

Częstość występowania martwicy kości nie jest znana. Prawdopodobieństwo rozwinięcia się takiego stanu zwiększa się:
- jeśli pacjent długotrwale stosował leczenie skojarzone,
- jeśli pacjent przyjmuje leki przeciwzapalne zwane kortykosteroidami,
- jeśli pacjent pije alkohol,
- jeśli pacjent ma bardzo słaby układ odpornościowy,
- jeśli pacjent ma nadwagę.

Objawy, na które należy zwracać uwagę, obejmują:
- sztywność stawów,
- bóle (zwłaszcza bioder, kolan lub ramion),
- trudności w poruszaniu się.

Jeżeli pacjent zauważy którykolwiek z tych objawów:
- **Należy powiadomić lekarza prowadzącego.**

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V*. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek CELSENTRI

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku CELSENTRI po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, blistrze lub etykiecie butelki. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których już się nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek CELSENTRI

- Substancją czynną jest marawirok. Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg lub 300 mg marawiroku.

- Pozostałe składniki to:

  rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, bezwodny wodorofosforan wapnia, karboksymetyloskrobia sodowa, magnezu stearynian;

  otoczka: alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E171), 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 60 tabletek lub w blistry po 30, 60, 90 tabletek powlekanych i w opakowania zbiorcze zawierające 180 (2 opakowania po 90) tabletek powlekanych.

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

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

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

Lietuva
ViiV Healthcare BV
Tel: +370 80000334

България
ViiV Healthcare BV
Тел.: +359 80018205

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

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

Magyarország
ViiV Healthcare BV
Tel.: +36 80088309

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

Malta
ViiV Healthcare BV
Tel: +356 80065004

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

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

Eesti
ViiV Healthcare BV
Tel: +372 8002640

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

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

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

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

Κύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: +357 80070017

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: +371 80205045

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

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

România
ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: +421 800500589

Suomi/Finland
GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {**MM/RRRR**}

Inne źródła informacji

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

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

CELSENTRI 20 mg/ml roztwór doustny
marawirok

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- 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 u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

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. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek CELSENTRI i w jakim celu się go stosuje

Lek CELSENTRI zawiera substancję o nazwie marawirok. Marawirok należy do grupy leków zwanych antagonistami CCR5. Lek CELSENTRI działa przez blokowanie receptora o nazwie CCR5, wykorzystywanego przez HIV w celu przedostania się do wnętrza komórek krwi i zakażenia ich.

Lek CELSENTRI jest lekiem stosowanym w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 10 kg.

Lek CELSENTRI musi być stosowany w skojarzeniu z innymi lekami, stosowanymi w leczeniu zakażenia HIV. Nazywa się je *lekami przeciw HIV* lub *lekami przeciwretrowirusowymi*.

Lek CELSENTRI, stosowany w skojarzeniu z innymi lekami, zmniejsza liczbę wirusów w organizmie i utrzymuje ją na niskim poziomie. W wyniku tego zwiększa się liczba komórek CD4 we krwi pacjenta. Komórki CD4 to rodzaj krwinek białych, które odgrywają ważną rolę, gdyż pomagają organizmowi zwalczać zakażenia.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CELSENTRI

Kiedy nie stosować leku CELSENTRI
- jeśli pacjent dorosły (lub dziecko, jeśli to ono jest leczone) ma **uczulenie** na marawirok lub na którykolwiek z pozostałych składników leku CELSENTRI (*wymienionych w punkcie 6*).

➔ **Należy skontaktować się z lekarzem**, jeśli ta sytuacja dotyczy pacjenta dorosłego lub dziecka.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania lub podawania leku CELSENTRI należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Lekarz musi pobrać próbki krwi w celu sprawdzenia, czy lek CELSENTRI jest odpowiedni dla pacjenta dorosłego (lub dziecka, jeśli to ono jest leczone).

U niektórych pacjentów przyjmujących CELSENTRI rozwinęły się ciężkie reakcje alergiczne lub reakcje skórne (*patrz również „Ciężkie działania niepożądane" w punkcie 4*).

Przed zastosowaniem tego leku należy upewnić się, czy lekarz został poinformowany, że u pacjenta dorosłego (lub dziecka) występują lub w przeszłości występowały:

- problemy z **wątrobą**, w tym przewlekłe **zapalenie wątroby** typu B lub C. Lek CELSENTRI stosowano jedynie w niewielkiej grupie pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Konieczne może być ścisłe monitorowanie czynności wątroby (*Patrz także „Problemy z wątrobą" w punkcie 4*),

- **obniżone ciśnienie krwi**, w tym zawroty głowy podczas szybkiego wstawania lub siadania, lub jeśli pacjent przyjmuje jakiekolwiek leki obniżające ciśnienie tętnicze krwi. Jest to spowodowane nagłym zmniejszeniem ciśnienia krwi. Jeśli to wystąpi, pacjent powinien położyć się i leżeć do momentu gdy poczuje się lepiej. Należy wstawać tak wolno jak to możliwe,

- **gruźlica** lub ciężkie **zakażenia grzybicze**. Lek CELSENTRI może zwiększyć ryzyko rozwoju zakażeń,

- problemy **z nerkami.** Jest to **szczególnie ważne**, jeśli pacjent przyjmuje również niektóre inne leki (*patrz „Lek CELSENTRI a inne leki", dalej w punkcie 2*),

- **problemy z sercem lub układem krążenia**. Lek CELSENTRI stosowano jedynie w niewielkiej grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami serca lub układu krążenia.

➔ **Należy powiedzieć lekarzowi** przed rozpoczęciem leczenia, jeżeli któryś z powyższych punktów dotyczy pacjenta dorosłego (lub dziecka).

Objawy, na które należy zwrócić uwagę

U niektórych osób przyjmujących leki stosowane w zakażeniu HIV mogą wystąpić inne objawy, które mogą być ciężkie. Należą do nich:
- objawy zakażenia i stanu zapalnego,
- ból stawów, sztywność i problemy związane z kośćmi.

Pacjent powinien zapoznać się z informacjami o ważnych oznakach i objawach, na które powinien zwrócić uwagę podczas stosowania leku CELSENTRI.

➔ **Należy przeczytać informację „Inne możliwe działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażenia HIV" zawartą w punkcie 4 tej ulotki.**

Osoby w podeszłym wieku
Lek 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.

Dzieci
Stosowanie leku CELSENTRI nie było badane u dzieci w wieku poniżej 2 lat lub o masie ciała mniejszej niż 10 kg. Dlatego nie zaleca się stosowania leku CELSENTRI u dzieci w wieku poniżej 2 lat lub o masie ciała mniejszej niż 10 kg.

Lek CELSENTRI a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta dorosłego (lub dziecko) obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent dorosły (lub dziecko) rozpoczyna stosowanie nowego leku podczas przyjmowania leku CELSENTRI.

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

Przyjmowanie niektórych leków może mieć wpływ na stężenie leku CELSENTRI w organizmie, jeśli są przyjmowane razem z lekiem CELSENTRI. Dotyczy to:

- innych leków stosowanych w leczeniu zakażenia **HIV** lub **wirusowego zapalenia wątroby typu C** (na przykład atazanawir, kobicystat, darunawir, efawirenz, etrawiryna, fosamprenawir, indynawir, lopinawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, boceprewir, telaprewir),
- **antybiotyków** (klarytromycyna, telitromycyna, ryfampicyna, ryfabutyna),
- leków **przeciwgrzybiczych** (ketokonazol, itrakonazol, flukonazol),
- leków **przeciwdrgawkowych** (karbamazepina, fenytoina, fenobarbital).

➔ Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent dorosły (lub dziecko) przyjmuje którykolwiek z tych leków. Dzięki temu lekarz będzie mógł przepisać lek CELSENTRI w odpowiedniej dawce.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, zajdzie w ciążę lub gdy planuje mieć dziecko:
➔ **powinna porozmawiać z lekarzem** na temat zagrożeń i korzyści związanych ze stosowaniem leku CELSENTRI.

Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.

Nie wiadomo, czy składniki leku CELSENTRI mogą też przenikać do mleka matki. Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, ***powinna jak najszybciej skonsultować się*** z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek CELSENTRI może wywoływać zawroty głowy.

➔ **Nie należy prowadzić pojazdów, jeździć na rowerze, posługiwać się narzędziami ani nie obsługiwać maszyn**, chyba że pacjent jest pewien, że zawroty głowy u niego nie występują.

CELSENTRI zawiera sodu benzoesan i sód

CELSENTRI zawiera 1 mg sodu benzoesanu (E211) w każdym ml.

CELSENTRI zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdym ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek CELSENTRI

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lekarz zaleci, czy lepiej jest przyjmować lek CELSENTRI w postaci roztworu doustnego, jeśli pacjent dorosły (lub dziecko) nie jest w stanie połykać tabletek.

Jaką dawkę należy przyjmować

Dorośli
Zalecana dawka leku CELSENTRI to **150 mg (7,5 ml), 300 mg (15 ml)** lub **600 mg (30 ml) dwa razy na dobę,** w zależności od innych leków stosowanych w tym samym czasie. Zawsze należy przyjmować taką dawkę, jaką zalecił lekarz.

Problemy z nerkami
Jeśli pacjent ma problemy z nerkami, lekarz może zmienić dawkę leku.
➔ **Należy porozmawiać z lekarzem**, jeśli dotyczy to pacjenta.

Młodzież i dzieci w wieku od 2 lat i o masie ciała co najmniej 10 kg
Lekarz ustali odpowiednią dawkę leku CELSENTRI na podstawie masy ciała i z uwzględnieniem innych przyjmowanych w tym samym czasie leków.

W celu uzyskania informacji o sposobie odmierzania i przyjmowania (lub podawania) dawki leku, należy zapoznać się z rysunkiem i instrukcją na końcu tego punktu.

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

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

Przyjęcie lub podanie większej niż zalecana dawki leku CELSENTRI

W razie przypadkowego przyjęcia lub podania większej niż przepisana dawki leku CELSENTRI:

➔ **Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem**.

Pominięcie przyjęcia lub podania leku CELSENTRI

W razie pominięcia dawki leku CELSENTRI należy przyjąć lub podać pominiętą dawkę tak szybko, jak to jest możliwe, a następnie kontynuować leczenie o zwykłej porze.

Jeśli zbliża się pora zażycia następnej dawki, nie należy przyjmować ani podawać pominiętej dawki. Należy odczekać i zastosować następną dawkę o zwykłej porze.

Nie należy przyjmować ani podawać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

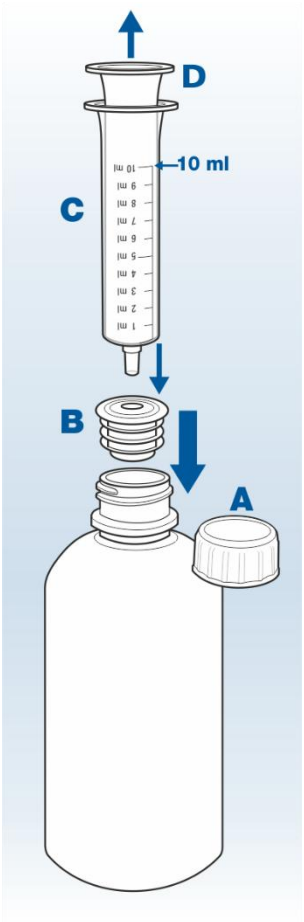
Przerwanie stosowania leku CELSENTRI

Lek CELSENTRI należy przyjmować tak długo, jak zaleci lekarz.

Jest ważne, aby przyjmować leki o właściwej porze każdego dnia, ponieważ dzięki temu zakażenie HIV nie rozwija się dalej w organizmie pacjenta. Dlatego ważne jest, aby stale przyjmować lek CELSENTRI w sposób prawidłowy, tak jak opisano powyżej, chyba że lekarz zaleci przerwanie jego stosowania.

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

Jak odmierzać dawkę i przyjmować lek



W celu dokładnego odmierzania dawki należy używać aplikatora do podania doustnego dołączonego do opakowania.

1. **Odkręcić zakrętkę butelki (A).** Należy ją zachować.
2. Trzymać mocno butelkę. **Wcisnąć plastikowy łącznik (B) do szyjki butelki,** tak aby był wprowadzony całkowicie.
3. **Przymocować aplikator (C)** do łącznika.
4. Odwrócić butelkę do góry dnem.
5. **Wyciągnąć tłok aplikatora (D)** aż do nabrania pierwszej porcji pełnej dawki.
6. Odwrócić butelkę. **Wyciągnąć aplikator** z łącznika.
7. **Włożyć aplikator do ust,** umieszczając jego końcówkę pod policzkiem. **Powoli naciskać tłok aplikatora,** umożliwiając przełknięcie leku. **Nie** naciskać zbyt mocno, ponieważ gwałtowne wlanie leku do gardła może spowodować zadławienie się.
8. **Powtórzyć czynności od 3 do 7** w ten sam sposób, aż do przyjęcia pełnej dawki. Na przykład, jeśli dawka wynosi 15 ml, pacjent powinien przyjąć jeden pełny i pół aplikatora leku.
9. **Wyjąć z ust i wypłukać** dokładnie aplikator w czystej wodzie po zakończeniu jego stosowania. Pozostawić do całkowitego wyschnięcia przed ponownym użyciem.
10. **Zamknąć dokładnie butelkę** zakrętką, pozostawiając łącznik na miejscu.

Wszelkie resztki niewykorzystanego roztworu doustnego należy wyrzucić 60 dni po pierwszym otwarciu butelki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. W przypadku zauważenia jakichkolwiek nietypowych zmian stanu zdrowia pacjenta dorosłego lub dziecka należy powiadomić lekarza.

Ciężkie działania niepożądane – należy natychmiast skontaktować się z lekarzem

Ciężkie reakcje alergiczne lub reakcje skórne

U niektórych pacjentów przyjmujących CELSENTRI rozwinęły się ciężkie i zagrażające życiu reakcje skórne i reakcje alergiczne. Są one rzadkie i mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów przyjmujących lek CELSENTRI.

W razie wystąpienia któregokolwiek z wymienionych objawów podczas stosowania leku CELSENTRI:
- obrzęk twarzy, warg lub języka,
- trudności w oddychaniu,
- rozległa wysypka skórna,
- gorączka (wysoka temperatura),
- pęcherze i złuszczanie naskórka, szczególnie w okolicach jamy ustnej, nosa, oczu i narządów płciowych,

➔ **Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem** w razie wystąpienia tych objawów**. Należy przerwać stosowanie leku CELSENTRI.**

Problemy z wątrobą
Są rzadkie i mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów przyjmujących lek CELSENTRI. Objawy obejmują:
- utratę apetytu,
- nudności lub wymioty,
- zażółcenie skóry lub oczu,
- wysypkę lub swędzenie skóry,
- uczucie dużego zmęczenia,
- ból lub tkliwość brzucha,
- ciemne zabarwienie moczu,
- senność i dezorientację,
- gorączkę (wysoką temperaturę).

➔ W razie pojawienia się powyższych objawów, **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Należy przerwać przyjmowanie leku CELSENTRI.**

Inne działania niepożądane

Częste objawy niepożądane

Mogą wystąpić u **1 do 10 na 100 pacjentów**:

- biegunka, nudności, ból żołądka, wiatry (*wzdęcia*),
- utrata apetytu,
- bóle głowy, problemy z zasypianiem, depresja,
- wysypka (*patrz także „Ciężkie reakcje alergiczne lub reakcje skórne”, wcześniej w punkcie 4*),
- uczucie osłabienia lub braku energii, niedokrwistość (wykrywana w badaniach krwi),
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (wykrywane w badaniach krwi), które może być objawem problemów z wątrobą (*patrz także „Problemy z wątrobą”, wcześniej w punkcie 4*).

Niezbyt częste objawy niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów**

- zakażenia płuc,
- zakażenia grzybicze przełyku,
- drgawki,
- zawroty głowy, omdlenia lub uczucie oszołomienia podczas wstawania,
- niewydolność nerek, białko w moczu,
- zwiększenie aktywności substancji znanej jako CPK (wykrywane w badaniach krwi), które jest objawem stanów zapalnych lub uszkodzenia mięśni.

Rzadkie objawy niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów**

- ból w klatce piersiowej (spowodowany zmniejszonym dopływem krwi do serca),
- zmniejszenie wielkości mięśni,
- niektóre rodzaje nowotworów, jak rak przełyku i rak przewodu żółciowego,
- zmniejszenie liczby komórek krwi (wykrywane w badaniach krwi).

Inne możliwe działania niepożądane skojarzonego leczenia zakażenia HIV

U pacjentów stosujących skojarzone leczenie zakażenia HIV mogą wystąpić inne działania niepożądane.

Objawy zakażenia i stanu zapalnego

Osoby z zaawansowanym zakażeniem HIV (AIDS) mają osłabiony układ odpornościowy i są one bardziej narażone na rozwój ciężkich zakażeń (*zakażeń oportunistycznych*). Po rozpoczęciu leczenia układ odpornościowy staje się silniejszy, więc organizm zaczyna zwalczać zakażenia.

Wystąpienie **objawów zakażenia i stanu zapalnego** może być spowodowane przez:
- wcześniejsze, utajone zakażenia, które ulegają zaostrzeniu podczas zwalczania ich przez organizm,
- układ odpornościowy atakujący zdrowe tkanki organizmu (*zaburzenia autoimmunologiczne*).

Objawy zaburzeń autoimmunologicznych mogą rozwinąć się wiele miesięcy po rozpoczęciu przyjmowania leku w leczeniu zakażenia HIV. Objawami mogą być:
- osłabienie mięśni,
- osłabienie rozpoczynające się w rękach i stopach, i postępujące w kierunku tułowia,
- kołatania serca lub drżenie,
- nadpobudliwość (nadmierne pobudzenie psychoruchowe).

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy zakażenia lub w razie zauważenia któregokolwiek z powyższych objawów:
➔ **Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.** Nie należy przyjmować innych leków stosowanych w zakażeniach bez zalecenia lekarza.

Bóle stawów, sztywność i schorzenia kości

U niektórych osób poddanych skojarzonemu leczeniu zakażenia HIV rozwija się stan nazywany *martwicą kości*. Następuje wówczas obumarcie części tkanki kostnej spowodowane ograniczeniem dopływu krwi do kości.

Częstość występowania martwicy kości nie jest znana. Prawdopodobieństwo rozwinięcia się takiego stanu zwiększa się:
- jeśli pacjent długotrwale stosował leczenie skojarzone,

- jeśli pacjent przyjmuje leki przeciwzapalne zwane kortykosteroidami,
- jeśli pacjent pije alkohol,
- jeśli pacjent ma bardzo słaby układ odpornościowy,
- jeśli pacjent ma nadwagę.

Objawy, na które należy zwracać uwagę, obejmują:
- sztywność stawów,
- bóle (zwłaszcza bioder, kolan lub ramion),
- trudności w poruszaniu się.

Jeżeli pacjent zauważy którykolwiek z tych objawów:
- Należy powiadomić lekarza prowadzącego.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V*. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek CELSENTRI

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku CELSENTRI po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie butelki lub pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Roztwór doustny należy przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
Roztwór doustny należy wyrzucić 60 dni po pierwszym otwarciu. Na tekturowym pudełku w wyznaczonym polu należy wpisać datę, kiedy należy wyrzucić roztwór doustny. Datę tę należy wpisać bezpośrednio po pierwszym otwarciu butelki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek CELSENTRI

- Substancją czynną leku jest 20 mg marawiroku w każdym ml roztworu.

- Pozostałe składniki to: kwas cytrynowy (bezwodny), sodu cytrynian dwuwodny, sukraloza, sodu benzoesan (E211), substancja smakowa i zapachowa truskawkowa (501440T), woda oczyszczona.

Jak wygląda lek CELSENTRI i co zawiera opakowanie

Lek CELSENTRI w postaci roztworu doustnego dostępny jest w butelkach z polietylenu wysokiej gęstości z zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku. Butelka zawiera 230 ml roztworu marawiroku (20 mg/ml). Opakowanie zawiera aplikator do podania doustnego oraz łącznik do butelki, który należy zamontować w szyjce butelki przed użyciem.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

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

България
ViiV Healthcare BV
Тел.: +359 80018205

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

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

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

Eesti
ViiV Healthcare BV
Tel: +372 8002640

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

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

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

Lietuva
ViiV Healthcare BV
Tel: +370 80000334

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

Magyarország
ViiV Healthcare BV
Tel.: +36 80088309

Malta
ViiV Healthcare BV
Tel: +356 80065004

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

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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

Κύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: +357 80070017

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: +371 80205045

România
ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: +421 800500589

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Inne źródła informacji

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