

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CELSENTRI 25 mg potahované tablety
CELSENTRI 75 mg potahované tablety
CELSENTRI 150 mg potahované tablety
CELSENTRI 300 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

CELSENTRI 25 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje maravirocum 25 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna 25mg potahovaná tableta obsahuje 0,14 mg sójového lecithinu.

CELSENTRI 75 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje maravirocum 75 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna 75mg potahovaná tableta obsahuje 0,42 mg sójového lecithinu.

CELSENTRI 150 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje maravirocum 150 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna 150mg potahovaná tableta obsahuje 0,84 mg sójového lecithinu.

CELSENTRI 300 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje maravirocum 300 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna 300mg potahovaná tableta obsahuje 1,68 mg sójového lecithinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

CELSENTRI 25 mg potahované tablety

Modré bikonvexní oválné potahované tablety o rozměrech přibližně 4,6 mm x 8,0 mm a s označením „MVC 25“.

CELSENTRI 75 mg potahované tablety

Modré bikonvexní oválné potahované tablety o rozměrech přibližně 6,74 mm x 12,2 mm a s označením „MVC 75“.

CELSENTRI 150 mg potahované tablety

Modré bikonvexní oválné potahované tablety o rozměrech přibližně 8,56 mm x 15,5 mm a s označením „MVC 150“.

CELSENTRI 300 mg potahované tablety

Modré bikonvexní oválné potahované tablety o rozměrech přibližně 10,5 mm x 19,0 mm a s označením „MVC 300“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek CELSENTRI je v kombinaci s ostatními antiretrovirovými léčivými přípravky indikován k léčbě dospělých, dospívajících a dětí ve věku 2 let a starších a s tělesnou hmotností alespoň 10 kg infikovaných jen prokazatelným CCR5-tropním HIV-1, kteří již byli léčeni (viz body 4.2 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena lékařem se zkušenostmi v léčbě infekce HIV.

Dávkování

Za použití dostatečně validované a citlivé detekční metody musí být ještě před podáním přípravku CELSENTRI potvrzeno na nově odebraném vzorku krve, že je detekován pouze CCR5-tropní HIV-1 (tj. CXCR4 nebo dvojitě/smíšeně tropní virus není prokázán). V klinických studiích s přípravkem CELSENTRI byl použit Monogram Trofile assay (viz body 4.4 a 5.1). Virový tropismus nemůže být spolehlivě potvrzen z léčebné anamnézy a hodnocení uchovávaných vzorků.

V současné době neexistují údaje o opakovaném použití přípravku CELSENTRI u pacientů, kteří mají nyní prokázaný pouze CCR5-tropní HIV-1, ale v anamnéze mají selhání přípravku CELSENTRI (nebo jiného CCR5 antagonisty) při infekci CXCR4 nebo dvojitě/smíšeně tropního viru. Neexistují žádné údaje týkající se přechodu z léčivého přípravku odlišné antiretrovirové třídy na přípravek CELSENTRI u pacientů s utlumenou virovou infekcí. Mají být zváženy alternativní možnosti léčby.

Dospělí

Doporučená dávka přípravku CELSENTRI je 150 mg (se silným inhibitorem CYP3A se silným induktorem CYP3A nebo bez něj), 300 mg (bez silného inhibitoru nebo induktoru CYP3A) nebo 600 mg dvakrát denně (se silným induktorem CYP3A bez silného inhibitoru CYP3A) v závislosti na interakci se současně podávanou antiretrovirovou léčbou a s ostatními léčivými přípravky (viz bod 4.5).

Děti od věku 2 let a s tělesnou hmotností alespoň 10 kg

Doporučená dávka přípravku CELSENTRI je založena na tělesné hmotnosti (kg) a nemá překročit doporučenou dávku pro dospělé. Není-li dítě schopno spolknout tablety CELSENTRI, má se předepsat perorální roztok (20 mg/ml) (viz souhrn údajů o přípravku pro CELSENTRI perorální roztok).

Doporučená dávka přípravku CELSENTRI se liší v závislosti na interakcích se současnou antiretrovirovou léčbou a dalšími léčivými přípravky. Dávkování u dospělých viz bod 4.5.

Mnoho léčivých přípravků má významný vliv na expozici maraviroku vzhledem k lékovým interakcím. Před stanovením dávky přípravku CELSENTRI podle tělesné hmotnosti se řiďte tabulkou 2 v bodu 4.5, abyste správně určili odpovídající dávku pro dospělé. Odpovídající pediatrickou dávku lze získat podle tabulky 1 níže. Pokud si nejste jistý, poraďte se s lékárníkem.

Tabulka 1: Doporučené dávkování u dětí ve věku 2 roky a starších a s tělesnou hmotností alespoň 10 kg

| Dávka pro dospělé* | Souběžná léčba | Dávka přípravku CELSENTRI u dětí na základě tělesné hmotnosti | | | |
|----------------------|--|--|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | 10 až méně než 20 kg | 20 až méně než 30 kg | 30 až méně než 40 kg | alespoň 40 kg |
| 150 mg dvakrát denně | CELSENTRI s přípravky, které jsou silnými inhibitory CYP3A (s induktorem CYP3A nebo bez něj) | 50 mg dvakrát denně | 75 mg dvakrát denně | 100 mg dvakrát denně | 150 mg dvakrát denně |
| 300 mg dvakrát denně | CELSENTRI s přípravky, které nejsou silnými inhibitory CYP3A nebo silnými induktory CYP3A | Podpůrné údaje pro tyto dávky nejsou k dispozici. | | 300 mg dvakrát denně | 300 mg dvakrát denně |
| 600 mg dvakrát denně | CELSENTRI s přípravky, které jsou induktory CYP3A (bez silného inhibitoru CYP3A) | Podpůrné údaje pro tyto dávky nejsou k dispozici a CELSENTRI se nedoporučuje u dětí užívajících současně léčivé přípravky, které by u dospělých vyžadovaly dávku 600 mg dvakrát denně. | | | |

* Založeno na lékových interakcích (viz bod 4.5)

Zvláštní populace

Starší pacienti

Zkušenosti s podáváním u pacientů nad 65 let jsou omezené (viz bod 5.2), přípravek CELSENTRI má být podáván u této skupiny pacientů s opatrností.

Porucha funkce ledvin

U dospělých pacientů s clearance kreatininu < 80 ml/min, kteří také dostávají silné inhibitory CYP3A4, je nutno upravit dávkovací interval maraviroku na 150 mg jednou denně (viz body 4.4 a 4.5).

Příklady látek/režimů s takto silnou inhibiční aktivitou CYP3A4 jsou:

- inhibitory proteázy potencionované ritonavirem (s výjimkou tipranaviru/ritonaviru);
- kobicistat;
- itrakonazol, vorikonazol, klarithromycin a telithromycin;
- telaprevir a boceprevir.

U dospělých pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (CLcr < 30 ml/min), kteří dostávají silné inhibitory CYP3A4, je nutno přípravek CELSENTRI používat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

Nejsou dostupné žádné údaje pro doporučení specifické dávky pro pediatrické pacienty s poruchou funkce ledvin. Proto je nutno užívat přípravek CELSENTRI u této populace s opatrností.

Porucha funkce jater

Dostupné údaje u dospělých pacientů s poruchou funkce jater jsou omezené a pro doporučení specifické dávky pro pediatrické pacienty nejsou dostupné žádné údaje. Přípravek CELSENTRI má být proto u pacientů s poruchou funkce jater užíván s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrickí pacienti (děti mladší než 2 roky nebo s tělesnou hmotností nižší než 10 kg)

Bezpečnost a účinnost přípravku CELSENTRI nebyly u dětí mladších než 2 roky nebo s tělesnou hmotností nižší než 10 kg stanoveny (viz bod 5.2). K dispozici nejsou žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek CELSENTRI může být užíván s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo arašidy nebo sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost maraviroku u pacientů se signifikantním průvodním postižením jater nebyly stanoveny.

V souvislosti s užíváním maraviroku byly hlášeny případy hepatotoxicity a selhání jater se známkami alergie. Navíc bylo v průběhu studií s maravirokem u již dříve léčených subjektů s infekcí HIV pozorováno zvýšení jaterních nežádoucích účinků, ačkoliv nedošlo k celkovému zvýšení abnormálních nálezů jaterní funkce stupně 3-4 (ACTG) (viz bod 4.8). Hepatobiliární poruchy hlášené při léčbě dříve neléčených pacientů byly méně časté a v rámci léčebných skupin rovnoměrně zastoupené (viz bod 4.8). Pacienti s již přítomnou jaterní dysfunkcí, včetně chronické aktivní hepatitidy, mohou mít zvýšený výskyt abnormálních nálezů jaterních funkcí během antiretrovirové léčby a mají být monitorováni v souladu se standardní praxí.

Ukončení podávání maraviroku musí být vždy zvažováno u kteréhokoliv pacienta se známkami nebo příznaky akutní hepatitidy, zejména jestliže je podezření na hypersenzitivitu na lék nebo u pacientů se zvýšenými jaterními aminotransferázami v kombinaci s vyrážkou nebo jinými systémovými příznaky potenciální hypersenzitivity (např. svědivá vyrážka, eosinofilie nebo zvýšené IgE).

Údaje o pacientech současně infikovaných virem hepatitidy typu B a/nebo C jsou omezené (viz bod 5.1). Při léčbě těchto pacientů je nezbytná opatrnost. V případě současné antivirové léčby hepatitidy typu B a/nebo C si, prosím, prostudujte příslušné dokumenty souhrn údajů o přípravku těchto léčivých přípravků.

Vzhledem k omezeným zkušenostem s používáním maraviroku u pacientů s poruchou funkce jater má být tento přípravek u těchto pacientů užíván s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

Závažné kožní a hypersenzitivní reakce

U pacientů užívajících maravirok byly hlášeny hypersenzitivní reakce včetně závažných a potenciálně život ohrožujících případů, ve většině případů při užívání v kombinaci s dalšími léčivými přípravky, které jsou spojovány s těmito reakcemi. Tyto reakce zahrnovaly vyrážku, horečku a někdy orgánovou dysfunkci a selhání jater. Pokud dojde k rozvoji známek nebo příznaků závažných kožních nebo hypersenzitivních reakcí, je nutné ihned ukončit podávání maraviroku a dalších suspektních léčiv. Je zapotřebí monitorovat klinický stav a odpovídající krevní testy a zahájit příslušnou symptomatickou léčbu.

Kardiovaskulární bezpečnost

U pacientů se závažným kardiovaskulárním onemocněním jsou o podávání maraviroku k dispozici pouze omezené údaje. Proto je třeba zvláštní opatrnosti, pokud jsou tyto pacienti léčeni maravirokem. V pivotalních studiích s dříve léčenými pacienty byly případy koronárního onemocnění hlášeny častěji po podání maraviroku než po podání placeba (11 během 609 pacientoroků vs. 0 během 111 pacientoroků následné léčby). Při léčbě dříve neléčených pacientů se tyto příhody vyskytovaly s podobně nízkou četností u maraviroku i u kontrolní léčby (efavirenz).

Posturální hypotenze

Když byl maravirok podáván ve studii se zdravými dobrovolníky v dávkách vyšších, než je doporučeno, byly pozorovány případy symptomatické posturální hypotenze s vyšší frekvencí než u placeba. Je-li maravirok podáván u pacientů spolu s léčivými přípravky, o nichž je známo, že snižují krevní tlak, je nutná opatrnost. Rovněž u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin, pacientů, u nichž jsou rizikové faktory pro posturální hypotenzi nebo s posturální hypotenzí v anamnéze, je nutná opatrnost. U pacientů s kardiovaskulárními onemocněními může být zvýšené riziko kardiovaskulárních nežádoucích účinků vyvolaných posturální hypotenzí.

Porucha funkce ledvin

U pacientů se závažnou renální nedostatečností, kteří jsou léčeni účinnými inhibitory CYP3A nebo potencovanými inhibitory proteáz a maravirokem, se může projevit zvýšené riziko posturální hypotenze. Toto riziko je následkem případných nárůstů maximálních koncentrací maraviroku, je-li maravirok podáván současně se silnými inhibitory CYP3A nebo potencovanými inhibitory proteáz.

Syndrom imunitní rekonstituce

U pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí v době zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny a může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou patogenem *Pneumocystis jirovecii* (dříve známou jako *Pneumocystis carinii*). Jakékoli příznaky zánětu mají být vyhodnoceny a v případě potřeby má být zahájena příslušná léčba. Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

Tropismus

Maravirok má být užíván, je-li prokazatelný pouze CCR5-tropní HIV-1 (tj. CXCR4 nebo dvojitě/smíšeně tropní virus není prokázán), potvrzený přiměřeně validovanou a citlivou detekční metodou (viz body 4.1, 4.2 a 5.1). V klinických studiích s maravirokem byl použit Monogram Trofile assay. Virový tropismus nemůže být spolehlivě potvrzen z léčebné anamnézy nebo hodnocení uchovávaných vzorků.

U pacientů infikovaných HIV-1 se po čase objevují změny virového tropismu. Je proto třeba zahájit léčbu krátce po testu tropismu.

U předchozího neprokazatelného CXCR4-tropního viru menší virové populace se profil rezistence k jiným třídám antiretrovirových přípravků ukázal být podobný profilu nalezenému u CCR5-tropního viru.

Na základě výsledků klinické studie se nedoporučuje užívat maravirok k léčbě dosud neléčených pacientů (viz bod 5.1).

Úprava dávkování

Lékaři mají zajistit, že je provedena odpovídající úprava dávkování maraviroku, pokud je podáván současně se silnými inhibitory CYP3A4 a/nebo jeho induktory, protože může být ovlivněna koncentrace maraviroku a jeho terapeutický účinek (viz body 4.2 a 4.5). Prostudujte si, prosím, příslušné souhrny údajů o přípravku ostatních antiretrovirových léčivých přípravků používaných v kombinaci.

Osteonekróza

Ačkoliv se předpokládá, že příčina je multifaktoriální (včetně podávání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné imunosuprese, vysokého body mass indexu), případy osteonekrózy byly hlášeny zejména u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo s dlouhotrvající expozicí kombinované antiretrovirové léčbě (CART). Pacientům musí být doporučeno, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud mají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo problémy při pohybu.

Potenciální účinek na imunitu

Antagonisté CCR5 mohou potenciálně zhoršit imunitní odpověď na některé infekce. To je nutno brát v úvahu při léčbě takových infekcí, jako jsou aktivní tuberkulóza a invazivní mykotické infekce. V pivotních studiích byl výskyt infekcí charakteristicky se vyskytujícími při AIDS podobný mezi ramenem s maravirokiem a ramenem s placebem.

Pomocné látky

Přípravek CELSENTRI obsahuje sójový lecithin.

Jestliže je pacient hypersenzitivní na arašidy nebo sóju, nesmí přípravek CELSENTRI užívat.

Přípravek CELSENTRI obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Maravirok je metabolizován cytochromy P450 CYP3A4 a CYP3A5. Současné podávání maraviroku s léčivými přípravky, které indukují CYP3A4, může snížit koncentraci maraviroku a snížit tak jeho terapeutický účinek. Současné podávání maraviroku s léčivými přípravky, které inhibují CYP3A4, může zvýšit plazmatickou koncentraci maraviroku. Pokud je maravirok současně podáván se silnými inhibitory a/nebo induktory CYP3A4, doporučuje se úprava dávkování maraviroku. Podrobnější informace o současně podávaných léčivých přípravcích jsou poskytnuty níže (viz tabulka 2).

Maravirok je substrátem transportérů P-glykoproteinu a OAT1B1, ale vliv těchto transportérů na expozici maraviroku není znám.

Na základě dat získaných *in vitro* a klinických údajů je potenciál maraviroku ovlivňovat farmakokinetiku současně podávaných léčivých přípravků nízký. Studie *in vitro* prokázaly, že v klinicky významných koncentracích maravirok neinhibuje OATP1B1, MRP2 ani žádný z hlavních enzymů P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4). Maravirok nevykazoval klinicky významný účinek na farmakokinetiku midazolamu, perorálních kontraceptiv ethinylestradiolu a levonorgestrelu ani na poměr 6 β -hydroxykortisol/kortisol v moči, což nenaznačuje žádnou inhibici nebo indukci CYP3A4 *in vivo*. Při vyšší expozici maraviroku nelze vyloučit možnou inhibici CYP2D6.

Renální clearance představuje přibližně 23 % celkové clearance maraviroku, pokud je maravirok podáván bez inhibitorů CYP3A4. Studie *in vitro* ukázaly, že maravirok v klinicky relevantních koncentracích neinhibuje žádný z hlavních renálních transportérů (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 a OCTN2). Současné podávání maraviroku s tenofovirem (substrát pro renální eliminaci)

a kotrimoxazolem (obsahujícím trimethoprim, inhibitor transportu kationtů v ledvinách) také neprokázalo účinek na farmakokinetiku maraviroku. Navíc současné podávání maraviroku s lamivudinem/zidovudinem neprokázalo žádný účinek maraviroku na farmakokinetiku lamivudinu (který je primárně vylučován ledvinami) nebo zidovudinu (který není metabolizován cytochromem P450 a je vylučován ledvinami). Maravirok *in vitro* inhibuje P-glykoprotein (IC₅₀ je 183 μmol). Farmakokinetiku digoxinu *in vitro* však maravirok významně neovlivňuje. Nelze vyloučit, že maravirok může zvyšovat expozici dabigatran-etexilátu, substrátu P-glykoproteinu.

Tabulka 2: Interakce s ostatními léčivými přípravky a doporučené dávky pro dospělé^a

| Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí (dávka přípravku CELSENTRI použitá ve studii) | Účinky na hladiny léčivé látky Změna geometrického průměru, pokud není uvedeno jinak | Doporučení týkající se současného podávání u dospělých |
|---|---|---|
| ANTIINFJEKTIVA | | |
| Antiretrovirotika | | |
| Látky ovlivňující farmakokinetiku | | |
| Kobicistat | Interakce nebyly studovány. Kobicistat je účinný inhibitor CYP3A. | Dávka přípravku CELSENTRI má být snížena na 150 mg dvakrát denně, je-li přípravek podáván s režimem obsahujícím kobicistat. |
| Nukleosidové/nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI) | | |
| Lamivudin 150 mg 2x denně (BID) (maravirok 300 mg BID) | Lamivudin AUC ₁₂ : ↔ 1,13 Lamivudin C _{max} : ↔ 1,16 Koncentrace maraviroku neměřeny, žádný účinek se neočekává. | Žádná významná interakce nepozorována/neočekávána. CELSENTRI 300 mg 2x denně a NRTI mohou být podávány současně bez úpravy dávky. |
| Tenofovir 300 mg každý den (QD) (maravirok 300 mg BID) | Maravirok AUC ₁₂ : ↔ 1,03 Maravirok C _{max} : ↔ 1,03 Koncentrace tenofoviru neměřeny, žádný účinek se neočekává. | |
| Zidovudin 300 mg BID (maravirok 300 mg BID) | Zidovudin AUC ₁₂ : ↔ 0,98 Zidovudin C _{max} : ↔ 0,92 Koncentrace maraviroku neměřeny, žádný účinek se neočekává. | |
| Inhibitory integrázy | | |
| Elvitegravir/ritonavir 150/100 mg každý den (QD) (maravirok 150 mg BID) | Maravirok AUC ₁₂ ↑ 2,86 (2,33-3,51) Maravirok C _{max} : ↑ 2,15 (1,71-2,69) Maravirok C ₁₂ : ↑ 4,23 (3,47-5,16) Elvitegravir AUC ₂₄ : ↔ 1,07 (0,96-1,18) Elvitegravir C _{max} : ↔ 1,01 (0,89-1,15) Elvitegravir C ₂₄ : ↔ 1,09 (0,95-1,26) | Elvitegravir jako jediná látka je indikován pouze v kombinaci s některými potencovanými PI. Neočekává se, že by elvitegravir sám o sobě ovlivňoval expozici maraviroku klinicky významným způsobem a pozorovaný účinek je vlastností ritonaviru. Proto má být dávka přípravku CELSENTRI modifikována podle doporučení pro současné podávání s příslušnou kombinací PI/ritonaviru (viz „Inhibitory proteázy“). |

| | | |
|--|--|---|
| Raltegravir 400 mg BID (maravirok 300 mg BID) | Maravirok AUC ₁₂ : ↓ 0,86 Maravirok C _{max} : ↓ 0,79 Raltegravir AUC ₁₂ : ↓ 0,63 Raltegravir C _{max} : ↓ 0,67 Raltegravir C ₁₂ : ↓ 0,72 | Žádná klinicky významná interakce nebyla pozorována. CELSENTRI 300 mg 2x denně a raltegravir mohou být podávány současně bez úpravy dávky. |
| <i>Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)</i> | | |
| Efavirenz 600 mg QD (maravirok 100 mg BID) | Maravirok AUC ₁₂ : ↓ 0,55 Maravirok C _{max} : ↓ 0,49 Koncentrace efavirenzu neměřeny, žádný účinek se neočekává. | Dávka přípravku CELSENTRI má být zvýšena na 600 mg 2x denně, pokud je současně podáván s efavirenzem při absenci PI nebo jiného silného inhibitoru CYP3A4. Kombinace s efavirenzem + PI, viz doporučení níže. |
| Etravirin 200 mg BID (maravirok 300 mg BID) | Maravirok AUC ₁₂ : ↓ 0,47 Maravirok C _{max} : ↓ 0,40 Etravirin AUC ₁₂ : ↔ 1,06 Etravirin C _{max} : ↔ 1,05 Etravirin C ₁₂ : ↔ 1,08 | Etravirin je schválen pouze pro použití s potencovanými inhibitory proteázy. Kombinace s etravirem + PI, viz níže. |
| Nevirapin 200 mg BID (maravirok 300 mg jedna dávka) | Maravirok AUC ₁₂ : ↔ porovnáno ke kontrolám v minulosti Maravirok C _{max} : ↑ porovnáno ke kontrolám v minulosti Koncentrace nevirapinu neměřeny, žádný účinek se neočekává. | Srovnání k expozicím při kontrolách v minulosti naznačuje, že CELSENTRI 300 mg 2x denně a nevirapin mohou být podávány současně bez úpravy dávky. |
| <i>Inhibitory proteázy (PI)</i> | | |
| Atazanavir 400 mg QD (maravirok 300 mg BID) | Maravirok AUC ₁₂ ↑ 3,57 Maravirok C _{max} : ↑ 2,09 Koncentrace atazanaviru neměřeny, žádný účinek se neočekává. | Dávka přípravku CELSENTRI má být snížena na 150 mg 2x denně, pokud je podáván s PI; kromě kombinace s tipranavirem/ritonavirem, kde dávka přípravku CELSENTRI má být 300 mg 2x denně. |
| Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg QD (maravirok 300 mg BID) | Maravirok AUC ₁₂ ↑ 4,88 Maravirok C _{max} : ↑ 2,67 Koncentrace atazanaviru/ritonaviru neměřeny, žádný účinek se neočekává. | |
| Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID (maravirok 300 mg BID) | Maravirok AUC ₁₂ ↑ 3,95 Maravirok C _{max} : ↑ 1,97 Koncentrace lopinaviru/ritonaviru neměřeny, žádný účinek se neočekává. | |
| Sachinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg BID (maravirok 100 mg BID) | Maravirok AUC ₁₂ ↑ 9,77 Maravirok C _{max} : ↑ 4,78 Koncentrace sachinaviru/ritonaviru neměřeny, žádný účinek se neočekává. | |
| Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg BID (maravirok 150 mg BID) | Maravirok AUC ₁₂ ↑ 4,05 Maravirok C _{max} : ↑ 2,29 Koncentrace darunaviru/ritonaviru byly konzistentní s údaji v minulosti. | |
| Nelfinavir | Údaje pro současné podání s nelfinavirem jsou omezené. Nelfinavir je silný inhibitor CYP3A4 a předpokládá se, že by mohl zvýšit koncentrace maraviroku. | |

| | | |
|--|--|---|
| Indinavir | Údaje pro současné podání s indinavirem jsou omezené. Indinavir je silný inhibitor CYP3A4. Analýzy populační farmakokinetiky ve studiích 3. fáze naznačují, že snížení dávky maraviroku, pokud je podáván současně s indinavirem, poskytuje dostatečnou expozici maraviroku. | |
| Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg BID (maravirok 150 mg BID) | Maravirok AUC ₁₂ ↔ 1,02 Maravirok C _{max} : ↔ 0,86 Koncentrace tipranaviru/ritonaviru byly konzistentní s údaji v minulosti. | |
| Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg BID (maravirok 300 mg BID) | Maravirok AUC ₁₂ : ↑ 2,49 Maravirok C _{max} : ↑ 1,52 Maravirok C ₁₂ : ↑ 4,74 Amprenavir AUC ₁₂ : ↓ 0,65 Amprenavir C _{max} : ↓ 0,66 Amprenavir C ₁₂ : ↓ 0,64 Ritonavir AUC ₁₂ : ↓ 0,66 Ritonavir C _{max} : ↓ 0,61 Ritonavir C ₁₂ : ↔ 0,86 | Současné podávání se nedoporučuje. Pozorované významné snížení C _{min} amprenaviru může u pacientů vést k virologickému selhání. |
| NNRTI + PI | | |
| Efavirenz 600 mg QD + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID (maravirok 300 mg BID) | Maravirok AUC ₁₂ : ↑ 2,53 Maravirok C _{max} : ↑ 1,25 Koncentrace efavirenzu, lopinaviru/ritonaviru neměřeny, žádný účinek se neočekává. | Dávka přípravku CELSENTRI má být snížena na 150 mg 2x denně, pokud je podáván současně s efavirenzem a PI (kromě tipranaviru/ritonaviru, kde dávka má být 600 mg 2x denně). |
| Efavirenz 600 mg QD + sachinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg BID (maravirok 100 mg BID) | Maravirok AUC ₁₂ : ↑ 5,00 Maravirok C _{max} : ↑ 2,26 Koncentrace efavirenzu, sachinaviru/ritonaviru neměřeny, žádný účinek se neočekává. | Současné podávání CELSENTRI |
| Efavirenz a atazanavir/ritonavir nebo darunavir/ritonavir | Nebylo hodnoceno. Na základě rozsahu inhibice atazanavirem/ritonavirem nebo darunavirem/ritonavirem za nepřítomnosti efavirenzu, se očekávají zvýšené expozice. | a fosamprenaviru/ritonaviru se nedoporučuje. |

| | | |
|--|--|--|
| <p>Etravirin a darunavir/ritonavir (maravirok 150 mg BID)</p> | <p>Maravirok AUC₁₂: ↑ 3,10 Maravirok C_{max}: ↑ 1,77</p> <p>Etravirin AUC₁₂: ↔ 1,00 Etravirin C_{max}: ↔ 1,08 Etravirin C₁₂: ↓ 0,81</p> <p>Darunavir AUC₁₂: ↓ 0,86 Darunavir C_{max}: ↔ 0,96 Darunavir C₁₂: ↓ 0,77</p> <p>Ritonavir AUC₁₂: ↔ 0,93 Ritonavir C_{max}: ↔ 1,02 Ritonavir C₁₂: ↓ 0,74</p> | <p>Dávka CELSENTRI má být snížena na 150 mg 2x denně, pokud je podáván současně s etravirem a PI.</p> <p>Současné podávání CELSENTRI a fosamprenaviru/ritonaviru se nedoporučuje.</p> |
| <p>Etravirin a lopinavir/ritonavir, sachinavir/ritonavir nebo atazanavir/ritonavir</p> | <p>Nebylo studováno. Na základě rozsahu inhibice lopinavirem/ritonavirem, sachinavirem/ritonavirem nebo atazanavirem/ritonavirem při absenci etravirinu, se očekává zvýšená expozice.</p> | |
| <p>ANTIBIOTIKA</p> | | |
| <p>Sulfamethoxazol/ trimethoprim 800 mg/160 mg BID (maravirok 300 mg BID)</p> | <p>Maravirok AUC₁₂: ↔ 1,11 Maravirok C_{max}: ↔ 1,19 Koncentrace sulfamethoxazolu/trimethoprimu neměřeny, žádný účinek se neočekává.</p> | <p>Dávka CELSENTRI 300 mg 2x denně a sulfamethoxazol/trimethoprim mohou být podávány současně bez úpravy dávkování.</p> |
| <p>Rifampicin 600 mg QD (maravirok 100 mg BID)</p> | <p>Maravirok AUC: ↓ 0,37 Maravirok C_{max}: ↓ 0,34 Koncentrace rifampicinu neměřeny, žádný účinek se neočekává.</p> | <p>Dávka CELSENTRI má být zvýšena na 600 mg 2x denně, pokud je podáván současně s rifampicinem při absenci silného inhibitoru CYP3A4. Tato úprava dávky nebyla sledována u HIV pacientů. Viz také bod 4.4.</p> |
| <p>Rifampicin + efavirenz</p> | <p>Kombinace se dvěma induktory nebyly studovány. Může existovat riziko suboptimálních hladin s rizikem ztráty virologické odpovědi a rozvoje rezistence.</p> | <p>Současné podávání CELSENTRI a rifampicinu + efavirenzu se nedoporučuje.</p> |
| <p>Rifabutin + PI</p> | <p>Nehodnoceno. Rifabutin je považován za slabší induktor než rifampicin. Při kombinaci rifabutinu s inhibitory proteázy, které jsou silnými inhibitory CYP3A4, se očekává výsledný inhibiční účinek na maravirok.</p> | <p>Dávka přípravku CELSENTRI má být snížena na 150 mg 2x denně, pokud je podáván současně s rifabutinem a PI (kromě tipranaviru/ritonaviru, kde dávka má být 300 mg 2x denně). Viz také bod 4.4.</p> <p>Současné podávání CELSENTRI a fosamprenaviru/ritonaviru se nedoporučuje.</p> |

| | | |
|---|---|---|
| Klarithromycin, telithromycin | Nehodnoceno, ale oba jsou silné inhibitory CYP3A4 a očekává se zvýšení koncentrací maraviroku. | Dávka přípravku CELSENTRI má být snížena na 150 mg 2x denně, pokud je podáván současně s klarithromycinem a telithromycinem. |
| ANTIPILEPTIKA | | |
| Karbamazepin, fenobarbital, fenytoin | Nehodnoceno, ale oba jsou silné induktory CYP3A4 a očekává se snížení koncentrací maraviroku. | Dávka přípravku CELSENTRI má být zvýšena na 600 mg dvakrát denně, pokud je podáván současně s karbamazepinem, fenobarbitalem nebo fenytoinem bez přítomnosti silného inhibitoru CYP3A4. |
| ANTIMYKOTIKA | | |
| Ketokonazol 400 mg QD (maravirok 100 mg BID) | Maravirok AUC _{tau} : ↑ 5,00 Maravirok C _{max} : ↑ 3,38 Koncentrace ketokonazolu neměřeny, žádný účinek se neočekává. | Dávka CELSENTRI má být snížena na 150 mg 2x denně, pokud je podáván současně s ketokonazolem. |
| Itrakonazol | Nehodnoceno. Itrakonazol je silný inhibitor CYP3A4 a očekává se zvýšená expozice maraviroku. | Dávka CELSENTRI má být snížena na 150 mg 2x denně, pokud je podáván současně s itrakonazolem. |
| Flukonazol | Flukonazol je považován za středně silný inhibitor CYP3A4. Studie populační farmakokinetiky navrhuje, že dávka maraviroku nevyžaduje úpravu. | Dávka CELSENTRI 300 mg 2x denně má být podávána s opatrností, pokud je podáván současně s flukonazolem. |
| ANTIVIROTIKA | | |
| Přípravky proti HBV | | |
| Peginterferon | Peginterferon nebyl studován, neočekávají se žádné interakce. | CELSENTRI 300 mg dvakrát denně a peginterferon lze podávat současně bez úpravy dávky. |
| Přípravky proti HCV | | |
| Ribavirin | Ribavirin nebyl studován, neočekávají se žádné interakce. | CELSENTRI 300 mg dvakrát denně a ribavirin lze podávat současně bez úpravy dávky. |
| NÁVYKOVÉ LÉKY | | |
| Methadon | Nebyl hodnocen, žádná interakce se neočekává. | Dávka CELSENTRI 300 mg 2x denně a methadon mohou být podávány současně bez úpravy dávky. |
| Buprenorfin | Nebyl hodnocen, žádná interakce se neočekává. | Dávka CELSENTRI 300 mg 2x denně a buprenorfin mohou být podávány současně bez úpravy dávky. |
| HYPOLIPIDEMIKA | | |
| Statiny | Nebyly hodnoceny, žádná interakce se neočekává. | Dávka CELSENTRI 300 mg 2x denně a statiny mohou být podávány současně bez úpravy dávky. |
| ANTIARYTMIKA | | |

| | | |
|---|--|---|
| Digoxin 0,25 mg Jednotlivá dávka (maravirok 300 mg BID) | Digoxin. AUC _t : ↔ 1,00 Digoxin. C _{max} : ↔ 1,04 Koncentrace maraviroku nebyly měřeny, žádná interakce se neočekává. | CELSENTRI 300 mg dvakrát denně a digoxin mohou být podávány současně bez úpravy dávky. Účinek maraviroku na digoxin v dávce 600 mg BID nebyl studován. |
| PERORÁLNÍ KONTRACEPTIVA | | |
| Ethinylestradiol 30 µg QD (maravirok 100 mg BID) | Ethinylestradiol AUC _t : ↔ 1,00 Ethinylestradiol C _{max} : ↔ 0,99 Koncentrace maraviroku neměřeny, žádný účinek se neočekává. | Dávka CELSENTRI 300 mg 2x denně a ethinylestradiol mohou být podávány současně bez úpravy dávky. |
| Levonorgestrel 150 µg QD (maravirok 100 mg BID) | Levonorgestrel AUC ₁₂ : ↔ 0,98 Levonorgestrel C _{max} : ↔ 1,01 Koncentrace maraviroku neměřeny, žádný účinek se neočekává | Dávka CELSENTRI 300 mg 2x denně a levonorgestrel mohou být podávány současně bez úpravy dávky. |
| SEDATIVA | | |
| Benzodiazepiny | | |
| Midazolam 7,5 mg jedna dávka (maravirok 300 mg BID) | Midazolam AUC: ↔ 1,18 Midazolam C _{max} : ↔ 1,21 Koncentrace maraviroku neměřeny, žádný účinek se neočekává. | Dávka CELSENTRI 300 mg 2x denně a midazolam mohou být podávány současně bez úpravy dávky. |
| ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY | | |
| Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>) | Při současném podávání maraviroku s třezalkou tečkovanou se očekává podstatné snížení koncentrací maraviroku, což může mít za následek suboptimální hladiny a vést ke ztrátě virologické odpovědi a možné rezistenci k maraviroku. | Současné podávání maraviroku a třezalky tečkované nebo přípravků obsahujících třezalku tečkovanou se nedoporučuje. |

^a Doporučené dávkování maraviroku při současném podání antiretrovirové léčby a jiných léčivých přípravků viz tabulka 1.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O užívání maraviroku u těhotných žen jsou dostupné jen omezené údaje. Vliv maraviroku na těhotenství u člověka není znám. Studie provedené na zvířatech ukazují reprodukční toxicitu při vysoké expozici. Primární farmakologická aktivita (afinita k receptoru CCR5) byla u studovaných druhů omezená (viz bod 5.3). Maravirok má být užíván v době těhotenství pouze v případě, kdy očekávaný přínos léčby zcela jasně převáží možná rizika pro plod.

Kojení

Není známo, zda je maravirok vylučován do lidského mléka. Dostupné toxikologické údaje u zvířat prokázaly vysokou exkreci maraviroku do mléka. Primární farmakologická aktivita (afinita k receptoru CCR5) byla u studovaných druhů omezená (viz bod 5.3). Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit.

Aby se zamezilo přenosu viru HIV, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

Fertilita

O účincích maraviroku na lidskou fertilitu nejsou k dispozici žádné údaje. U laboratorních potkanů neměl maravirok žádné nežádoucí účinky na samčí nebo samičí fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Maravirok může mít slabý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je nutno informovat, že při léčbě maravirokem byly hlášeny závratě. Při posuzování pacientovy schopnosti řídit motorová vozidla, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje je nutno vzít v úvahu klinický stav pacienta a profil nežádoucích účinků maraviroku.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Dospělí

Hodnocení nežádoucích účinků týkajících se léčby je založeno na souhrnných údajích pocházejících ze dvou klinických hodnocení fáze 2b/3 u dříve léčených dospělých pacientů (MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2) a 1 studie s dříve neléčenými pacienty (MERIT) infikovanými CCR5-tropným virem HIV-1 (viz body 4.4 a 5.1).

Nejčastěji zaznamenanými nežádoucími účinky během klinických hodnocení fáze 2b/3 byly nauzea, průjem, únava a bolest hlavy. Tyto nežádoucí účinky byly časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle orgánových systémů a četnosti. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Četnosti jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). Nežádoucí účinky a abnormální laboratorní nálezy uvedené níže nezohledňují expozici.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích nebo po uvedení na trh

| Třída orgánového systému | Nežádoucí účinky | Četnost |
|---|---|----------------|
| Infekce a infestace | Pneumonie, ezofageální kandidóza | méně časté |
| Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) | Karcinom žlučového, difuzní velkobuněčný B-lymfom, Hodgkinova choroba, metastázy do kostí, metastázy do jater, metastázy do peritonea, nazofaryngeální karcinom, ezofageální karcinom | vzácné |
| Poruchy krve a lymfatického systému | Anémie | časté |
| | Pancytopenie, granulocytopenie | vzácné |
| Poruchy metabolismu a výživy | Anorexie | časté |
| Psychiatrické poruchy | Deprese, insomnie | časté |
| Poruchy nervového systému | Záchvaty křečí a záchvatové stavy | méně časté |
| Srdeční poruchy | Angina pectoris | vzácné |
| Cévní poruchy | Posturální hypotenze (viz bod 4.4) | méně časté |
| Gastrointestinální poruchy | Bolesti břicha, flatulence, nauzea | časté |
| Poruchy jater a žlučových cest | Zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy | časté |
| | Hyperbilirubinemie, zvýšení gamaglutamyltransferázy | méně časté |
| | Toxická hepatitida, selhání jater, jaterní cirhóza, zvýšení krevní alkalické fosfatázy | vzácné |
| | Selhání jater se známkami alergie | velmi vzácné |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | Vyrážka | časté |

| | | |
|--|---|-------------------|
| | Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza | vzácné/není známo |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | Myozitida, zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi | méně časté |
| | Svalová atrofie | vzácné |
| Poruchy ledvin a močových cest | Selhání ledvin, proteinurie | méně časté |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Astenie | časté |

Popis vybraných nežádoucích účinků

Byly hlášeny hypersenzitivní reakce s pozdním nástupem vyskytující se typicky 2-6 týdnů po zahájení léčby a zahrnující vyrážku, horečku, eosinofilii a poruchy jater (viz také bod 4.4). Poruchy kůže a jater se mohou vyskytnout buď jednotlivě nebo v kombinaci.

U pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí v době zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Byly hlášeny případy osteonekrózy, zejména u pacientů se všeobecně známými rizikovými faktory, pokročilým onemocněním HIV nebo dlouhodobou expozicí kombinované antiretrovirové léčbě (CART). Její četnost není známa (viz bod 4.4).

Byly hlášeny případy synkopy způsobené posturální hypotenzí.

Abnormální laboratorní nálezy

Tabulka 4 ukazuje incidenci $\geq 1\%$ abnormálních nálezů stupně 3-4 (dle kritérií ACTG) založenou na maximální změně hodnot laboratorních vyšetření bez ohledu na výchozí hodnoty.

Tabulka 4: Incidence $\geq 1\%$ abnormálních nálezů stupně 3-4 (dle kritérií ACTG) založená na maximální změně hodnot laboratorních vyšetření (bez ohledu na výchozí hodnoty) ve studiích MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2 (Souhrnná analýza, až do 48 týdnů)

| Laboratorní ukazatel | Limit | Maravirok 300 mg 2x denně + OBT N = 421* (%) | Placebo + OBT N = 207* (%) |
|----------------------------------|-----------------------|---|----------------------------------|
| Poruchy jater a žlučových cest | | | |
| Aspartátaminotransferáza | > 5,0x ULN | 4,8 | 2,9 |
| Alaninaminotransferáza | > 5,0x ULN | 2,6 | 3,4 |
| Celkový bilirubin | > 5,0x ULN | 5,5 | 5,3 |
| Gastrointestinální poruchy | | | |
| Amyláza | > 2,0x ULN | 5,7 | 5,8 |
| Lipáza | > 2,0x ULN | 4,9 | 6,3 |
| Poruchy krve a lymfatických cest | | | |
| Celkový počet neutrofilů | < 750/mm ³ | 4,3 | 1,9 |

ULN: Horní mez normálu (Upper Limit of Normal)

OBT: Optimised Background Therapy (optimalizovaná základní terapie)

* Procenta založená na celkovém počtu pacientů, u kterých byl daný laboratorní ukazatel hodnocen

K posouzení dlouhodobé bezpečnosti maraviroku byly studie MOTIVATE prodlouženy na více než 96 týdnů s observační fází prodlouženou na 5 let. Dlouhodobá bezpečnost/vybrané cílové parametry (LTS/SE) zahrnovaly úmrtí, příhody definované jako AIDS, selhání jater, infarkt myokardu/srdeční ischemii, malignity, rhabdomyolýzu a další závažné infekční stavy při léčbě maravirokem. Výskyt těchto vybraných cílových parametrů u pacientů na maraviroku v této observační fázi byl konzistentní s výskytem pozorovaným v dřívějších obdobích studií.

U dosud neléčených pacientů byl výskyt abnormálních nálezů stupně 3 a 4 (dle kritérií ACTG) u skupiny léčené maravirokem a efavirenzem podobný.

Pediatrická populace

Profil nežádoucích účinků u pediatrických pacientů je založen na 48týdenních údajích o bezpečnosti ze studie A4001031, v níž 103 pacientů infikovaných HIV-1 již dříve léčených ve věku 2 až < 18 let dostávalo maravirok dvakrát denně s optimalizovanou základní léčbou (OBT). Obecně byl bezpečnostní profil u pediatrických pacientů podobný profilu pozorovanému v klinických studiích u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Symptomy

Nejvyšší dávka podaná během klinických hodnocení byla 1 200 mg. Nežádoucí účinek limitující velikost dávky byla posturální hypotenze.

Prodloužení intervalu QT bylo pozorováno u psů a opic při plazmatických hladinách 6, resp. 12násobně vyšších ve srovnání s očekávanou hladinou u člověka při maximální doporučené dávce 300 mg dvakrát denně. Nicméně během klinických hodnocení 3. fáze při užívání doporučené dávky maraviroku a ani ve specifické studii farmakokinetiky s cílem zhodnotit potenciál maraviroku k prodloužení intervalu QT nebylo pozorováno žádné klinicky významné prodloužení intervalu QT ve srovnání s placebem + OBT.

Léčba

V případě předávkování maravirokem neexistuje specifické antidotum. Léčba předávkování má sestávat z obecných podpůrných opatření, včetně udržování pacienta v poloze nznak, důkladného stanovení vitálních funkcí pacienta, krevního tlaku a EKG.

Pokud je indikováno, eliminace neabsorbovaného aktivního maraviroku se má dosáhnout zvracením nebo výplachem žaludku. Podávání aktivního uhlí může být použito jako pomoc při odstraňování neabsorbované aktivní látky. Vzhledem k tomu, že vazba maraviroku na bílkoviny je středně silná, může být při odstraňování tohoto léku prospěšná také dialýza. Další léčba má být podle doporučení národního toxikologického centra, pokud je k dispozici.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, jiná antivirotika, ATC kód: J05AX09

Mechanismus účinku

Maravirok je zástupcem terapeutické skupiny pojmenované antagonisté CCR5. Maravirok se selektivně váže na lidský chemokinový receptor CCR5 a zabraňuje tak CCR5-tropnému HIV-1 ve vstupu do buněk.

Antivirová aktivita *in vitro*

Maravirok nevykazuje žádnou aktivitu *in vitro* proti virům používajícím CXCR4 jako svůj vstupní koreceptor (dvojitě-tropní nebo CXCR4-tropní viry, níže souhrnně nazývané „CXCR4-používající“ viry). Sérově nastavená hodnota EC₉₀ u 43 primárních HIV-1 klinických izolátů byla 0,57 (0,06-10,7) ng/ml bez významných změn mezi odlišnými testovanými podtypy. Antivirová aktivita maraviroku proti HIV-2 nebyla hodnocena. Další podrobnosti naleznete v bodu farmakologie Evropské veřejné hodnotící zprávy (EPAR) pro přípravek CELESENTRI na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA).

Pokud byl používán s ostatními antiretrovirovými léčivými přípravky v buněčné kultuře, kombinace maraviroku nebyla antagonistická s řadou NRTI, NNRTI, PI nebo s inhibitory fúze HIV enfuvirtidem.

Virologický únik

K virologickému úniku před maraviroem může dojít dvěma způsoby: výskytem již existujícího viru, který může použít CXCR4 jako svůj vstupní koreceptor (CXCR4-používající virus), nebo selekcí viru, který nadále používá výhradně CCR5 (CCR5-tropní virus) vázaný k léčivu.

In vitro

Variety HIV-1 se sníženou vnímavostí k maraviroku byly selektovány *in vitro* po několikerém pasážování dvou CCR5-tropních virů (0 laboratorních kmenů, 2 klinické izoláty). Viry rezistentní k maraviroku zůstaly CCR5-tropní a neobjevila se žádná přeměna CCR5-tropního viru na CXCR4-používající virus.

Fenotypová rezistence

Křivky odpovědi na koncentraci u virů rezistentních na maravirok byly fenotypicky charakterizovány křivkami, které nedosahovaly 100% inhibice v testech užívajících sériové ředění maraviroku [< 100 % maximální procentuální inhibice (MPI)]. Tradiční sledování změn IC₅₀/IC₉₀ nebyl parametr použitelný k měření fenotypové rezistence, neboť tyto hodnoty byly někdy nezměněny navzdory významně snížené citlivosti.

Genotypová rezistence

Mutace byly nalezeny nahromaděné v obalovém glykoproteinu gp120 (virový protein, který se váže na koreceptor CCR5). Pozice těchto mutací nebyla konzistentní mezi různými izoláty. Proto význam těchto mutací pro vnímavost na maravirok u jiných virů není znám.

*Zkřížená rezistence *in vitro**

Klinické izoláty HIV-1 rezistentní k NRTI, NNRTI, PI a enfuvirtidu byly všechny citlivé k maraviroku v buněčné kultuře. Viry rezistentní na maravirok, které se objevily *in vitro*, zůstaly citlivé na inhibitor fúze enfuvirtid a PI sachinavir.

In vivo

Léčba dospělých pacientů s předchozí léčbou

V pivotních studiích (MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2) byly u 7,6 % pacientů v období 4-6 týdnů zaznamenány změny mezi screenovaným a výchozím výsledkem tropismu z CCR5 na CXCR4 nebo dvojitě/smíšeně tropní.

Selhání léčby u pacientů s CXCR4-používajícím virem

CXCR4-používající virus byl prokázán při selhání léčby u přibližně 60 % subjektů, u kterých selhala léčba maravirokiem, oproti 6 % subjektů, u kterých došlo k selhání léčby v rameni s placebem + OBT. Aby se zjistil pravděpodobný původ CXCR4-používajícího viru během léčby, byla provedena podrobná klonální analýza virů od reprezentativní skupiny 20 subjektů (16 subjektů z ramene s maravirokiem a 4 subjekty z ramene s placebem + OBT), u kterých byl v době selhání léčby prokázán CXCR4-používající virus. Tato analýza odhalila, že spíše než z mutace CCR5-používajícího viru přítomného na začátku se CXCR4-používající virus objevil z již dříve existujícího rezervoáru CXCR4-používajících virů neprokázaného v počátku léčby. Analýza tropismu následující po selhání léčby maravirokiem u pacientů s CXCR4-používajícím virem, kteří však měli CCR5 virus prokázáný na začátku léčby, ukázala, že populace virů se vrátila zpět k CCR5 tropismu u 33 z 36 pacientů po alespoň 35denním následném sledování po ukončení léčby.

V době selhání léčby u pacientů s CXCR4-používajícím virem se na základě dostupných údajů ukázalo, že profil rezistence k ostatním antiretrovirotikům je podobný profilu rezistence u CCR5-tropní populace na začátku léčby. A proto se při výběru léčebného režimu musí předpokládat, že viry tvořící část dříve neprokázané CXCR4-používající populace (tj. menšinová populace virů) mají stejný profil rezistence jako CCR5-tropní populace.

Selhání léčby u pacientů s CCR5-tropním virem

Fenotypová rezistence

U pacientů s CCR5-tropním virem během selhání léčby maravirokiem mělo 22 z 58 pacientů virus se sníženou senzitivitou k maraviroku. Výzkumnými virologickými analýzami na reprezentativní skupině pacientů bylo identifikováno, že u zbývajících 36 pacientů nebyl prokázán virus se sníženou senzitivitou. U těchto pacientů byly nalezeny ukazatele naznačující nízkou compliance [nízké a kolísající hladiny a často také vypočítané vysoké skóre zbytkové senzitivity OBT (optimised background therapy)]. U pacientů, u kterých selhává léčba a kteří mají pouze CCR5-tropní virus, může být léčba maravirokiem považována stále za účinnou, jsou-li hodnoty MPI ≥ 95 % (PhenoSense Entry assay). Zbytková aktivita *in vivo* nebyla u virů s hodnotami MPI < 95 % stanovena.

Genotypová rezistence

Kvůli fenotypové rezistenci (tj. schopnosti využít CCR5 vázaný na léčivo s MPI < 95 %) selhala léčba u relativně malého počtu pacientů dostávajících léčbu obsahující maravirok. Dodnes nebyly identifikovány charakteristické mutace. Dosud identifikované substituce aminokyselin gp120 jsou závislé na okolnostech a v podstatě nepředvídatelné s ohledem na citlivost maraviroku.

Pediatričtí pacienti, kteří již podstoupili léčbu

Podle analýzy ve 48. týdnu (N = 103) byl u 5/23 (22 %) jedinců ve virologickém selhání detekován non-CCR5-tropní virus. Jeden další jedinec měl při virologickém selhání CCR5-tropní virus se sníženou citlivostí na maravirok, i když ten nebyl uchován do konce léčby. U jedinců s virologickým selháním se obvykle objevovala nízká compliance jak k maraviroku tak i základním antiretrovirovým součástem jejich režimu. Celkově byly mechanismy rezistence na maravirok pozorované u této již dříve léčené pediatrické populace podobné mechanismům pozorovaným u dospělé populace.

Klinické výsledky

Studie u dospělých pacientů infikovaných CCR5-tropním virem, kteří již podstoupili léčbu

Klinická účinnost maraviroku (v kombinaci s ostatními antiretrovirovými léčivými přípravky) na plazmatickou hladinu HIV RNA a počet CD4+ buněk byla zkoumána ve dvou pivotních randomizovaných dvojitě zaslepených multicentrických hodnoceních (MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2, n = 1076) u pacientů infikovaných CCR5-tropním virem HIV-1, jak bylo stanoveno Monogram Trofile Assay.

Pacienti, kteří byli vhodní pro tyto studie, měli předchozí expozici léčivým přípravkům alespoň ze 3 skupin antiretrovirotik (≥ 1 NRTI, ≥ 1 NNRTI, ≥ 2 PI, a/nebo enfurvirtid) nebo měli prokázanou rezistenci k nejméně jednomu členu každé skupiny. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:2:1 - maravirok 300 mg (ekvivalent dávky) jednou denně, dvakrát denně nebo placebo - v kombinaci s nevhodnější léčbou sestávající se z 3 až 6 antiretrovirových léčivých přípravků (kromě nízkodávkovaného ritonaviru). OBT byla vybrána na základě předchozí léčby pacienta a výchozího stanovení genotypu a fenotypu virové rezistence.

Tabulka 5: Demografické a výchozí parametry pacientů (souhrnná analýza studií MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2)

| Demografické a výchozí parametry | Maravirok 300 mg 2x denně + OBT N = 426 | Placebo + OBT N = 209 |
|--|---|---------------------------------------|
| Věk (roky) (Rozmezí, roky) | 46,3 21-73 | 45,7 29-72 |
| Mužské pohlaví | 89,7 % | 88,5 % |
| Rasa (bílá/černá/ostatní) | 85,2 %/12 %/2,8 % | 85,2 %/12,4 %/2,4 % |
| Průměrná výchozí plazmatická HIV-1 RNA (log ₁₀ kopií/ml) | 4,85 | 4,86 |
| Medián výchozího počtu CD4+ buněk (buňky/mm ³) (rozmezí, buňky/mm ³) | 166,8 (2,0-820,0) | 171,3 (1,0-675,0) |
| Pacienti s virovou náloží při screeningu $\geq 100\ 000$ kopií/ml | 179 (42,0 %) | 84 (40,2 %) |
| Pacienti s výchozím počtem CD4+ buněk ≤ 200 buněk/mm ³ | 250 (58,7 %) | 118 (56,5 %) |
| Počet pacientů (v procentech) se skóre GSS ¹ : | | |
| 0 | 102 (23,9 %) | 51 (24,4 %) |
| 1 | 138 (32,4 %) | 53 (25,4 %) |
| 2 | 80 (18,8 %) | 41 (19,6 %) |
| ≥ 3 | 104 (24,4 %) | 59 (28,2 %) |

¹ Na základě testu rezistence technikou GenSeq.

Do pivotních klinických studií byly zahrnuty omezené počty pacientů jiných ras než bělochů, a proto jsou dostupné údaje u těchto pacientů velmi omezené.

Průměrný nárůst počtu CD4+ buněk oproti výchozí hodnotě u pacientů, u kterých došlo k selhání léčby se změnou tropismu na dvojitý/smíšený nebo CXCR4 tropismus, ve skupině s režimem maravirok 300 mg dvakrát denně + OBT (+56 buněk/mm³), byl větší než nárůst pozorovaný ve skupině pacientů, u kterých selhala léčba placebem + OBT (+13,8 buněk/mm³) bez ohledu na tropismus.

Tabulka 6: Výsledky účinnosti v týdnu 48 (souhrnně pro studie MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2)

| Výsledky | Maravirok 300 mg 2x denně + OBT N = 426 | Placebo + OBT N = 209 | Rozdíl ¹ (Interval spolehlivosti ²) |
|--|--|---------------------------------|--|
| Průměrná změna výchozí HIV-1 RNA (log kopií/ml) | -1,837 | -0,785 | -1,055 (-1,327, -0,783) |
| Procento pacientů s HIV-1 RNA < 400 kopiemi/ml | 56,1 % | 22,5 % | Pravděpodobnost: 4,76 (3,24, 7,00) |
| Procento pacientů s HIV-1 RNA < 50 kopiemi/ml | 45,5 % | 16,7 % | Pravděpodobnost: 4,49 (2,96, 6,83) |
| Průměrná změna výchozího počtu CD4+ buněk (buňky/μl) | 122,78 | 59,17 | 63,13 (44,28, 81,99) ² |

¹ p hodnoty < 0,0001

² Pro všechny konečné výsledky byly intervaly spolehlivosti 95 %, kromě změny výchozí HIV-1 RNA, který byl 97,5 %.

V retrospektivní analýze studií MOTIVATE s citlivějším stanovením screeningu tropismu (metodou Trofile-ES) byly podíly odpovědí (< 50 kopií/ml ve 48. týdnu) u pacientů s pouze CCR5tropním virem detekovaným na počátku 48,2 % u jedinců léčených maravirokem + OBT (n = 328) a 16,3 % u jedinců léčených placebem + OBT (n = 178).

Režim maravirok 300 mg dvakrát denně + OBT měl superioritu oproti placebu + OBT napříč všemi analyzovanými podskupinami pacientů (viz tabulka 7). Pacienti s velmi nízkým výchozím počtem CD4+ buněk (tj. < 50 buněk/μl) měli méně příznivý výsledek. Tato podskupina měla vysoký stupeň nepříznivých prognostických markerů, tj. rozsáhlou rezistenci a vysoké výchozí virové zátěže. Avšak významný léčebný přínos maraviroku oproti placebu + OBT byl i tak prokázán (viz tabulka 7).

Tabulka 7: Podíl pacientů, u kterých bylo dosaženo < 50 kopií/ml ve 48. týdnu podle podskupin (souhrnně pro studie MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2)

| Podskupiny | HIV-1 RNA < 50 kopií/ml | |
|---|---|--------------------------|
| | Maravirok 300 mg 2x denně + OBT N = 426 | Placebo + OBT N = 209 |
| Screening HIV-1 RNA (kopie/ml): | | |
| < 100 000 | 58,4 % | 26,0 % |
| ≥ 100 000 | 34,7 % | 9,5 % |
| Výchozí počet CD4+ (buňky/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 % |
| Počet aktivních antiretrovirotik u OBT ¹ : | | |
| 0 | 32,7 % | 2,0 % |
| 1 | 44,5 % | 7,4 % |
| 2 | 58,2 % | 31,7 % |
| ≥ 3 | 62 % | 38,6 % |

¹Podle GSS skóre.

Studie u dospělých pacientů infikovaných non-CCR5-tropním virem, kteří již byli léčeni

Studie A4001029 bylo průzkumné hodnocení u pacientů infikovaných dvojitě/smíšeně nebo CXCR4 tropním HIV-1 s podobným designem jako studie MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2. Užívání maraviroku nebylo u těchto pacientů spojeno s významným poklesem HIV 1 RNA ve srovnání s placebem a nebyl pozorován žádný nežádoucí účinek na počet buněk CD4+.

Studie u dosud neléčených dospělých pacientů infikovaných CCR5-tropním virem

Randomizovaná dvojitě slepá studie (MERIT) sledovala účinnost maraviroku oproti efavirenzu, oba v kombinaci se zidovudinem/lamivudinem (n = 721, 1:1). Po 48 týdnech léčby nedosáhl maravirok noninferiority oproti efavirenzu pro cílovou hodnotu HIV-1 RNA < 50 kopií/ml (65,3 % vs. 69,3 %, dolní mez intervalu spolehlivosti -11,9 %). Více pacientů léčených maravirokiem ukončilo léčbu pro nedostatečnou účinnost (45 vs. 15) a mezi těmito pacienty s nedostatečnou účinností byl podíl získané rezistence na NRTI (hlavně na lamivudin) vyšší v rameni užívajícím maravirok. Méně pacientů ukončilo léčbu maravirokiem kvůli nežádoucím účinkům (15 vs. 49).

Studie u dospělých pacientů současně infikovaných virem hepatitidy B a/nebo hepatitidy C

Hepatální bezpečnost maraviroku v kombinaci s jinými antiretroviroky u pacientů infikovaných CCR5-tropním HIV-1 s HIV RNA < 50 kopií/ml a současně infikovaných virem hepatitidy C a/nebo hepatitidy B byla hodnocena v multicentrické randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii. 70 jedinců (Child-Pugh Class A, n = 64; Child-Pugh Class B, n = 6) bylo randomizováno do skupiny s maravirokiem a 67 jedinců (Child-Pugh Class A, n = 59; Child-Pugh Class B, n = 8) bylo randomizováno do skupiny s placebem.

Primárním cílem bylo hodnotit výskyt abnormalit ALT stupně 3 a 4 ve 48. týdnu [$> 5x$ nad hladinou normálu (ULN), pokud výchozí ALT \leq ULN; nebo $> 3,5x$ nad hladinou normálu, pokud výchozí ALT $>$ ULN]. Jeden jedinec v každém rameni léčby dosáhl primárního cíle do 48. týdne (v 8. týdnu u placeba a v 36. týdnu ve skupině s maravirokiem).

Studie u již dříve léčených pediatrických pacientů infikovaných CCR5-tropním virem

Studie A4001031 je otevřená multicentrická studie u pediatrických pacientů (ve věku 2 roky až méně než 18 let) infikovaných CCR5-tropním HIV-1 stanoveným pomocí Trofile assay s rozšířenou citlivostí.

Bylo požadováno, aby jedinci měli ve screeningu HIV-1 RNA vyšší než 1 000 kopií na ml.

Všichni jedinci (n = 103) dostávali maravirok dvakrát denně a OBT. Dávkování maraviroku bylo založeno na velikosti tělesného povrchu a dávky byly upraveny podle toho, zda jedinec dostával silné inhibitory a/nebo induktory CYP3A.

U pediatrických pacientů s úspěšným testem tropismu byl detekován smíšený/CXCR4-tropní virus u přibližně 40 % vzorků screeningu (8/27, 30 % u 2-6letých; 31/81, 38 % ve věku 6-12 let a 41/90, 46 % u 12-18letých), což zdůrazňuje význam testování tropismu také u pediatrické populace.

Populace byla tvořena 52 % žen a 69 % černochoů s průměrným věkem 10 let (rozmezí 2 roky až 17 let). Na počátku byla průměrná hodnota plazmatické HIV-1 RNA 4,3 log₁₀ kopií/ml (rozmezí 2,4 až 6,2 log₁₀ kopií/ml), průměrný počet CD4+ buněk byl 551 buněk/mm³ (rozmezí 1 až 1 654 buněk/mm³) a průměr CD4+ v % byl 21 % (rozmezí 0 % až 42 %).

Ve 48. týdnu dosáhlo 48 % jedinců léčených maravirokiem a OBT plazmatické HIV-1 RNA nižší než 48 kopií/ml a 65 % jedinců dosáhlo plazmatické HIV-1 RNA nižší než 400 kopií/ml; použita byla analýza selhání ekvivalentů chybění, převodu nebo ukončení. Průměrný nárůst počtu CD4+ buněk od počátku do 48. týdne byl 247 buněk/mm³ (5 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce maraviroku je proměnlivá s četnými vrcholy. Mediánu nejvyšší plazmatické koncentrace maraviroku po podání jednorázové dávky 300mg komerčních tablet zdravým dobrovolníkům je dosaženo po 2 hodinách (rozmezí 0,5 až 4 hodiny). Farmakokinetika perorálně podaného maraviroku není v rozmezí dávkování úměrná dávce. Absolutní biologická dostupnost 100mg dávky je 23 % a předpokládá se, že při 300 mg bude 33 %. Maravirok je substrátem pro efluxní transportér P-glykoprotein.

Současné podávání 300mg tablety a vysoce tučné snídaně snížilo u zdravých dospělých dobrovolníků C_{max} a AUC maraviroku o 33 % a současné podávání 75 mg perorálního roztoku a vysoce tučné snídaně snížilo u zdravých dospělých dobrovolníků AUC maraviroku o 73 %. Studie s tabletami prokázaly snížení vlivu potravy při vyšších dávkách.

Ve studiích u dospělých (s užitím tabletové lékové formy) nebo v pediatrické studii (s užitím jak tablet, tak i perorálního roztoku) neexistovala žádná stravovací omezení. Výsledky neukázaly na žádné problémy s příslušnou účinností nebo bezpečností spojené s podáváním s jídlem nebo nalačno. Proto může být maravirok v tabletách i perorálním roztoku při doporučeném dávkování užíván s jídlem nebo bez něj u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 2 let a s tělesnou hmotností alespoň 10 kg (viz bod 4.2).

Distribuce

Maravirok se váže (přibližně 76 %) na lidské plazmatické proteiny a vykazuje středně vysokou afinitu k albuminu a kyselému alfa-1 glykoproteinu. Distribuční objem maraviroku je přibližně 194 l.

Biotransformace

Studie u člověka a *in vitro* studie s použitím lidských jaterních mikrosomů a exprimovaných enzymů ukázaly, že maravirok je metabolizován hlavně systémem cytochromu P-450 na metabolity, které jsou proti HIV-1 v podstatě neaktivní. *In vitro* studie naznačují, že CYP3A4 je hlavním enzymem zodpovědným za metabolismus maraviroku. *In vitro* studie také naznačují, že polymorfní enzymy CYP2C9, CYP2D6 a CYP2C19 se významně nepodílejí na metabolismu maraviroku.

Maravirok je hlavní cirkulující složkou (přibližně 42 % radioaktivity) po perorálním podání jednotlivé dávky 300 mg. Nejvýznamnějším cirkulujícím metabolitem u člověka je sekundární amin (přibližně 22 % radioaktivity) vzniklý N-dealkylací. Tento polární metabolit nevykazuje žádnou význačnou farmakologickou aktivitu. Ostatní metabolity jsou produkty monooxidace a jsou pouze menšími složkami plazmatické radioaktivity.

Eliminace

Byla provedena studie látkové bilance/exkrece s použitím jednotlivé dávky 300 mg maraviroku značeného ^{14}C . Během 168 hodin bylo nalezeno přibližně 20 % radionuklidu v moči a 76 % ve stolici. Maravirok byl hlavní složkou přítomnou v moči (průměrně 8 % dávky) a ve stolici (průměrně 25 % dávky). Zbylá část byla vyloučena jako metabolity. Po intravenózním podání (30 mg) byl poločas maraviroku 13,2 hod, 22 % dávky bylo vyloučeno nezměněno v moči a hodnoty celkové clearance a renální clearance byly 44,0 l/hod, resp. 10,17 l/hod.

Zvláštní populace pacientů:

Pediatrická populace

Intenzivní farmakokinetika maraviroku byla hodnocena u 50 již dříve léčených pediatrických pacientů ve věku 2 až 18 let infikovaných CCR5-tropním HIV-1 (tělesná hmotnost 10,0 až 57,6 kg) ve fázi studie A4001031, která se zaměřila na stanovení dávky. Dávky byly ve dnech s intenzivním hodnocením farmakokinetiky podávány s potravou a optimalizovány tak, aby během dávkovacího intervalu bylo dosaženo průměrných koncentrací (C_{avg}) vyšších než 100 ng/ml; jinak byl maravirok podáván s jídlem nebo bez jídla. Počáteční dávka maraviroku byla odvozena od dávek pro dospělé za použití velikosti tělesného povrchu (BSA) 1,73 m² pro děti a rozmezí BSA (m²) pro dospívající. Dále bylo dávkování založeno na tom, zda jedinci dostávali jako součást OBT silné inhibitory CYP3A (38/50), silné induktory CYP3A (2/50) nebo jiné současně podávané léčivé přípravky, které nejsou silnými inhibitory CYP3A nebo silnými induktory CYP3A (10/50). Vzácná farmakokinetika byla hodnocena u všech jedinců včetně dalších 47 jedinců dostávajících silné inhibitory CYP3A, kteří se neúčastnili fáze pro stanovení dávky. Vliv silných inhibitorů a/nebo induktorů CYP3A na farmakokinetické parametry maraviroku u pediatrických pacientů byl podobný vlivu pozorovanému u dospělých.

Rozmezí BSA (m²) byla modifikována podle rozmezí tělesné hmotnosti (kg), aby se zjednodušilo dávkování a snížily omyly při dávkování (viz bod 4.2). Použití dávek pro rozmezí tělesné hmotnosti (kg) při léčbě dětí a dospívajících již dříve léčených nakažených HIV-1 vede k expozicím maraviroku podobným expozicím pozorovaným u již dříve léčených dospělých dostávajících doporučené dávky spolu s průvodní medikací. Farmakokinetika maraviroku u pediatrických pacientů mladších než 2 roky nebyla stanovena (viz bod 4.2).

Starší osoby

Byla provedena populační analýza studií fáze 1/2a a 3 (16-65 let věku) a žádný vliv věku nebyl pozorován (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Ve studii byla srovnávána farmakokinetika jednorázové dávky 300 mg maraviroku u subjektů se závažnou poruchou funkce ledvin ($CL_{Cr} < 30$ ml/min, n = 6), v terminálním stadiu renálního onemocnění a u zdravých dobrovolníků (n = 6). Geometrický průměr AUC_{inf} (CV%) maraviroku byl následující: zdraví dobrovolníci (normální funkce ledvin) 1 348,4 ng·hod/ml (61 %); závažná porucha funkce ledvin 4 367,7 ng·hod/ml (52 %); terminální stadium renálního onemocnění (podání po dialýze) 2 677,4 ng·hod/ml (40 %) a terminální stadium renálního onemocnění (podání před dialýzou) 2 805,5 ng·hod/ml (45 %). C_{max} (CV%) byla 335,6 ng/ml (87 %) u zdravých dobrovolníků (normální funkce ledvin), 801,2 ng/ml (56 %) u závažné poruchy funkce ledvin, 576,7 ng/ml (51 %) u terminálního stadia renálního onemocnění (podání po dialýze) a 478,5 ng/ml (38 %) u terminálního stadia renálního onemocnění (podání před dialýzou). Dialýza měla minimální efekt na expozici u subjektů v terminálním stadiu renálního onemocnění. Expozice pozorované u subjektů se závažnou poruchou funkce ledvin a v terminálním stadiu renálního onemocnění se pohybovaly v rozmezí pozorovaném během studií s jednorázovou dávkou 300 mg maraviroku u zdravých dobrovolníků s normální funkcí ledvin. Proto nejsou nutné úpravy dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří užívají maravirok bez silného inhibitoru CYP3A4 (viz body 4.2, 4.4 a 4.5).

Tato studie navíc porovnávala farmakokinetiky opakovaného podání dávek maraviroku v kombinaci se sachinavirem/ritonavirem 1 000/100 mg 2x denně (silný inhibitor CYP3A4) po dobu 7 dnů u subjektů s mírnou poruchou funkce ledvin ($CL_{Cr} > 50$ a ≤ 80 ml/min, n = 6) a středně závažnou poruchou funkce ledvin ($CL_{Cr} \geq 30$ a ≤ 50 ml/min, n = 6) se zdravými dobrovolníky (n = 6). Subjekty užívaly 150 mg maraviroku v různých intervalech (zdraví dobrovolníci - každých 12 hodin, mírná porucha funkce ledvin - každých 24 hodin, středně závažná porucha funkce ledvin - každých 48 hodin). Průměrná koncentrace (C_{avg}) maraviroku během 24 hodin byla 445,1 ng/ml u subjektů s normální funkcí ledvin, 338,3 ng/ml u subjektů s mírnou poruchou funkce ledvin a 223,7 u subjektů se středně závažnou poruchou funkce ledvin. Průměrná koncentrace maraviroku během 24-48 hodin byla u subjektů se středně závažnou poruchou funkce ledvin nízká (C_{avg} : 32,8 ng/ml). Proto může u subjektů s poruchou funkce ledvin volba intervalu dávkování delšího než 24 hodin způsobit inadekvátní expozice během 24-48 hodin.

U pacientů s poruchou funkce ledvin užívajících maravirok současně se silnými inhibitory CYP3A4 je nutná úprava dávky (viz body 4.2, 4.4 a 4.5).

Porucha funkce jater

Maravirok je primárně metabolizován a eliminován játry. Studie porovnávala farmakokinetiku jednorázové dávky 300 mg maraviroku u pacientů s mírnou (Child-Pugh Class A, n = 8), a středně závažnou (Child-Pugh Class B, n = 8) poruchou funkce jater ve srovnání se zdravými subjekty (n = 8). Koeficienty geometrického průměru pro C_{max} a AUC_{last} byly o 11 %, resp. 25 %, vyšší u subjektů s mírnou poruchou funkce jater a o 32 %, resp. 46 %, vyšší u subjektů se středně závažnou poruchou funkce jater oproti subjektům s normální funkcí jater. Vlivy středně závažné poruchy funkce jater mohou být podceněny vzhledem k omezeným údajům u pacientů se sníženou metabolickou kapacitou a se zvýšenou renální clearance u těchto subjektů. Výsledky by proto měly být interpretovány s opatrností. Farmakokinetika maraviroku nebyla zkoumána u subjektů se závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 4.4).

Rasa

Žádný významný rozdíl mezi bělošskými, asijskými a černošskými subjekty nebyl pozorován. Farmakokinetika u ostatních ras nebyla hodnocena.

Pohlaví

Žádné významné rozdíly ve farmakokinetice nebyly pozorovány.

Farmakogenomika

Farmakokinetika maraviroku je závislá na aktivitě CYP3A5 a expresní hladině, která může být modulována genetickou variabilitou. Ukázalo se, že jedinci s funkčním CYP3A5 (alela CYP3A5*1) mají sníženou expozici maraviroku ve srovnání s jedinci s narušenou aktivitou CYP3A5 (např. CYP3A5*3, CYP3A5*6 a CYP3A5*7). Frekvence alely CYP3A5 závisí na etnickém původu: většina bělochů (~ 90 %) jsou slabí metabolizátoři substrátů CYP3A5 (tj. jedinci bez kopií funkčních alel CYP3A5), zatímco přibližně 40 % Afroameričanů a 70 % subsaharských Afričanů jsou významní metabolizátoři (tj. jedinci se dvěma kopiemi funkčních alel CYP3A5).

Ve studii fáze 1 provedené u zdravých dobrovolníků měli černoši s genotypem CYP3A5 odpovídajícím extenzivnímu metabolismu maraviroku (2 alely CYP3A5*1; n = 12) o 37 %, resp. 26 % nižší AUC při dávkování maraviroku 300 mg dvakrát denně ve srovnání s černochoy (n = 11) a bělochy (n = 12) s genotypem CYP3A5 odpovídajícím nízkému metabolismu maraviroku (bez alely CYP3A5*1). Rozdíl v expozici maraviroku mezi významnými a slabými metabolizátory CYP3A5 byl snížen, pokud byl maravirok podáván spolu se silným inhibítozem CYP3A: významní metabolizátoři CYP3A5 (n = 12) měli AUC maraviroku o 17 % nižší ve srovnání se slabými metabolizátory CYP3A5 (n = 11) při dávkování maraviroku 150 mg jednou denně spolu s darunavirem/kobicistatem (800/150 mg).

Všichni jedinci ve studii fáze 1 dosáhli koncentrací C_{avg} , které se ukázaly jako spojené s téměř maximální virologickou účinností maraviroku (75 ng/ml) ve studii fáze 3 u dosud neléčených dospělých pacientů (MERIT). Proto přes rozdíly v genotypu CYP3A5 podle rasy se vliv genotypu CYP3A5 nepovažuje za klinicky významný a není nutná úprava dávky maraviroku podle genotypu CYP3A5, rasy ani etnického původu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Primární farmakologická aktivita (afinita k receptoru CCR5) byla přítomná u opic (100 % receptorů obsazených) a omezená u myši, potkanů, králíků a psů. U myši a lidských jedinců, kteří postrádají CCR5 receptor následkem genetické delece, nebyly hlášeny žádné významné nepříznivé následky.

Studie *in vitro* a *in vivo* ukázaly, že maravirok má potenciál zvýšit QTc interval v supratherapeutických dávkách bez známek arytmie.

Studie toxicity s opakovanými dávkami na potkanech identifikovaly játra jako primární cílový orgán toxického působení (zvýšení aminotransferáz, hyperplazie žlučového a nekróza).

V 6měsíční studii na transgenních myších a 24měsíční studii na potkanech byl hodnocen kancerogenní potenciál maraviroku. U myší nebylo hlášeno žádné statisticky významné zvýšení výskytu nádorů po systémových expozicích v rozmezí od 7 do 39násobku lidské expozice (založeno na AUC nenávaného maraviroku měření 0-24 hod) při dávce 300 mg dvakrát denně. U potkanů při systémové expozici 21násobku očekávané lidské expozice způsobovalo podávání maraviroku adenomy štítné žlázy spojené s adaptivními změnami jater. Tyto nálezy jsou považovány za málo významné u lidí. Kromě toho byly ve studiích na potkanech hlášeny cholangiokarcinom (u 2 z 60 samců při 900 mg/kg) a cholangiom (u 1 z 60 samic při 500 mg/kg) při systémové expozici nejméně 15násobku očekávané expozice volnému maraviroku u lidí.

Maravirok nebyl mutagenní ani genotoxický v řadě testů *in vitro* a *in vivo* zahrnujících test reverzních mutací u bakterií, chromozomových aberací lidských lymfocytů a mikrojaderných kostních dřeně myší.

Maravirok nenarušoval páření nebo plodnost samců ani samic potkanů a neovlivňoval sperma ošetřovaných samců potkanů až do 1 000 mg/kg. Expozice dávce této hladiny odpovídala 39násobku odhadované klinické AUC volného maraviroku pro dávku 300 mg dvakrát denně.

Studie embryofetálního vývoje byly provedeny u potkanů a králíků při dávkách až 39 a 34násobku odhadované klinické AUC volného maraviroku pro dávku 300 mg dvakrát denně. Ve studii s králíky mělo 7 plodů vnější anomálie při dávkách toxických pro matky a jeden plod při střední dávce 75 mg/kg.

Studie pre- a postnatálního vývoje byly provedeny na potkanech při dávkách až 27násobku odhadované klinické AUC volného maraviroku pro dávku 300 mg dvakrát denně. Byl zaznamenán mírný nárůst pohybové aktivity u potkaních samců, kterým byly podávány vysoké dávky, a to jak u odstavených mláďat, tak u dospělých, zatímco u samic nebyly pozorovány žádné účinky. Ostatní charakteristiky vývoje těchto potomků, včetně plodnosti a reprodukční výkonnosti, nebyly podáváním maraviroku matkám ovlivněny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza
Hydrogenfosforečnan vápenatý
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3350
Mastek
Sójový lecithin
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

CELSENTRI 25 mg potahované tablety

Lahvičky z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem a zapečetěné pomocí tepla hliníkovou fólií/polyethylenem obsahující 120 potahovaných tablet.

CELSENTRI 75 mg potahované tablety

Lahvičky z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem a zapečetěné pomocí tepla hliníkovou fólií/polyethylenem obsahující 120 potahovaných tablet.

CELSENTRI 150 mg potahované tablety

Lahvičky z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem a zapečetěné pomocí tepla hliníkovou fólií/polyethylenem obsahující 180 potahovaných tablet.

Blistry z polyvinylchloridu (PVC) s hliníkovo/polyethylen-tereftalátovou (PET) dětskou bezpečnostní (CR) krycí fólií v krabičce obsahující 30, 60, 90 potahovaných tablet a vícečetná balení obsahující 180 (2x 90) potahovaných tablet.

CELSENTRI 300 mg potahované tablety

Lahvičky z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem a zapečetěné pomocí tepla hliníkovou fólií/polyethylenem obsahující 180 potahovaných tablet.

Blistry z polyvinylchloridu (PVC) s hliníkovo/polyethylen-tereftalátovou (PET) dětskou bezpečnostní (CR) krycí fólií v krabičce obsahující 30, 60, 90 potahovaných tablet a vícečetná balení obsahující 180 (2x 90) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

CELSENTRI 25 mg potahované tablety
EU/1/07/418/011

CELSENTRI 75 mg potahované tablety
EU/1/07/418/012

CELSENTRI 150 mg potahované tablety
EU/1/07/418/001 (180 tablet)
EU/1/07/418/002 (30 tablet)
EU/1/07/418/003 (60 tablet)
EU/1/07/418/004 (90 tablet)
EU/1/07/418/005 (2x 90 tablet – vícečetné balení)

CELSENTRI 300 mg potahované tablety
EU/1/07/418/006 (180 tablet)
EU/1/07/418/007 (30 tablet)
EU/1/07/418/008 (60 tablet)
EU/1/07/418/009 (90 tablet)
EU/1/07/418/010 (2x 90 tablet – vícečetné balení)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. září 2007
Datum posledního prodloužení registrace: 20. července 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CELSENTRI 20 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje maravirocum 20 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: 1 ml perorálního roztoku obsahuje 1 mg natrium-benzoátu (E211).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok.

Čirý bezbarvý perorální roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek CELSENTRI je v kombinaci s ostatními antiretrovirovými léčivými přípravky indikován k léčbě dospělých, dospívajících a dětí ve věku 2 let a starších a s tělesnou hmotností alespoň 10 kg infikovaných jen prokazatelným CCR5-tropním HIV-1, kteří již byli léčeni (viz body 4.2 a 5.1).

4.3 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena lékařem se zkušenostmi v léčbě infekce HIV.

Dávkování

Za použití dostatečně validované a citlivé detekční metody musí být ještě před podáním přípravku CELSENTRI potvrzeno na nově odebraném vzorku krve, že je detekován pouze CCR5-tropní HIV-1 (tj. CXCR4 nebo dvojitě/smíšeně tropní virus není prokázán). V klinických studiích s přípravkem CELSENTRI byl použit Monogram Trofile assay (viz body 4.4 a 5.1). Virový tropismus nemůže být spolehlivě potvrzen z léčebné anamnézy a hodnocení uchovávaných vzorků.

V současné době neexistují údaje o opakovaném použití přípravku CELSENTRI u pacientů, kteří mají nyní prokázaný pouze CCR5-tropní HIV-1, ale v anamnéze mají selhání přípravku CELSENTRI (nebo jiného CCR5 antagonisty) při infekci CXCR4 nebo dvojitě/smíšeně tropního viru. Neexistují žádné údaje týkající se přechodu z léčivého přípravku odlišné antiretrovirové třídy na přípravek CELSENTRI u pacientů s utlumenou virovou infekcí. Mají být zváženy alternativní možnosti léčby.

Dospělí

Doporučená dávka přípravku CELSENTRI je 150 mg (se silným inhibitorem CYP3A se silným induktorem CYP3A nebo bez něj), 300 mg (bez silného inhibitoru nebo induktoru CYP3A) nebo 600 mg dvakrát denně (se silným induktorem CYP3A bez silného inhibitoru CYP3A) v závislosti na interakci se současně podávanou antiretrovirovou léčbou a s ostatními léčivými přípravky (viz bod 4.5).

Děti od věku 2 let a s tělesnou hmotností alespoň 10 kg

Doporučená dávka přípravku CELSENTRI je založena na tělesné hmotnosti (kg) a nemá překročit doporučenou dávku pro dospělé. Není-li dítě schopno spolknout tablety CELSENTRI, má se předepsat CELSENTRI perorální roztok (20 mg/ml).

Doporučená dávka přípravku CELSENTRI se liší v závislosti na interakcích se současnou antiretrovirovou léčbou a dalšími léčivými přípravky. Dávkování u dospělých viz bod 4.5.

Mnoho léčivých přípravků má významný vliv na expozici maraviroku vzhledem k lékovým interakcím. Před stanovením dávky přípravku CELSENTRI podle tělesné hmotnosti se řiďte tabulkou 2 v bodu 4.5, abyste správně určili odpovídající dávku pro dospělé. Odpovídající pediatrickou dávku lze získat podle tabulky 1 níže. Pokud si nejste jistý, poraďte se s lékárníkem.

Tabulka 1: Doporučené dávkování u dětí ve věku 2 roky a starších a s tělesnou hmotností alespoň 10 kg

| Dávka pro dospělé* | Souběžná léčba | Dávka přípravku CELSENTRI u dětí na základě tělesné hmotnosti | | | |
|----------------------|--|--|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | 10 až méně než 20 kg | 20 až méně než 30 kg | 30 až méně než 40 kg | alespoň 40 kg |
| 150 mg dvakrát denně | CELSENTRI s přípravky, které jsou silnými inhibitory CYP3A (s induktorem CYP3A nebo bez něj) | 50 mg dvakrát denně | 75 mg dvakrát denně | 100 mg dvakrát denně | 150 mg dvakrát denně |
| 300 mg dvakrát denně | CELSENTRI s přípravky, které nejsou silnými inhibitory CYP3A nebo silnými induktory CYP3A | Podpurné údaje pro tyto dávky nejsou k dispozici. | | 300 mg dvakrát denně | 300 mg dvakrát denně |
| 600 mg dvakrát denně | CELSENTRI s přípravky, které jsou induktory CYP3A (bez silného inhibitoru CYP3A) | Podpurné údaje pro tyto dávky nejsou k dispozici a CELSENTRI se nedoporučuje u dětí užívajících současně léčivé přípravky, které by u dospělých vyžadovaly dávku 600 mg dvakrát denně. | | | |

* Založeno na lékových interakcích (viz bod 4.5)

Zvláštní populace

Starší pacienti

Zkušenosti s podáváním u pacientů nad 65 let jsou omezené (viz bod 5.2), přípravek CELSENTRI má být podáván u této skupiny pacientů s opatrností.

Porucha funkce ledvin

U dospělých pacientů s clearance kreatininu < 80 ml/min, kteří také dostávají silné inhibitory CYP3A4, je nutno upravit dávkovací interval maraviroku na 150 mg jednou denně (viz body 4.4 a 4.5).

Příklady látek/režimů s takto silnou inhibiční aktivitou CYP3A4 jsou:

- inhibitory proteázy potencionované ritonavirem (s výjimkou tipranaviru/ritonaviru);

- kobicistat;
- itraconazol, vorikonazol, klarithromycin a telithromycin;
- telaprevir a boceprevir.

U dospělých pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin ($CL_{Cr} < 30$ ml/min), kteří dostávají silné inhibitory CYP3A4, je nutno přípravek CELSENTRI používat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

Nejsou dostupné žádné údaje pro doporučení specifické dávky pro pediatrické pacienty s poruchou funkce ledvin. Proto je nutno užívat přípravek CELSENTRI u této populace s opatrností.

Porucha funkce jater

Dostupné údaje u dospělých pacientů s poruchou funkce jater jsou omezené a pro doporučení specifické dávky pro pediatrické pacienty nejsou dostupné žádné údaje. Přípravek CELSENTRI má být proto u pacientů s poruchou funkce jater užíván s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrickí pacienti (děti mladší než 2 roky nebo s tělesnou hmotností nižší než 10 kg)

Bezpečnost a účinnost přípravku CELSENTRI nebyly u dětí mladších než 2 roky nebo s tělesnou hmotností nižší než 10 kg stanoveny (viz bod 5.2). K dispozici nejsou žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek CELSENTRI může být užíván s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost maraviroku u pacientů se signifikantním průvodním postižením jater nebyly stanoveny.

V souvislosti s užíváním maraviroku byly hlášeny případy hepatotoxicity a selhání jater se známkami alergie. Navíc bylo v průběhu studií s maravirokem u již dříve léčených subjektů s infekcí HIV pozorováno zvýšení jaterních nežádoucích účinků, ačkoliv nedošlo k celkovému zvýšení abnormálních nálezů jaterní funkce stupně 3-4 (ACTG) (viz bod 4.8). Hepatobiliární poruchy hlášené při léčbě dříve neléčených pacientů byly méně časté a v rámci léčebných skupin rovnoměrně zastoupené (viz bod 4.8). Pacienti s již přítomnou jaterní dysfunkcí, včetně chronické aktivní hepatitidy, mohou mít zvýšený výskyt abnormálních nálezů jaterních funkcí během antiretrovirové léčby a mají být monitorováni v souladu se standardní praxí.

Ukončení podávání maraviroku musí být vždy zvažováno u kteréhokoliv pacienta se známkami nebo příznaky akutní hepatitidy, zejména jestliže je podezření na hypersenzitivitu na lék nebo u pacientů se zvýšenými jaterními aminotransferázami v kombinaci s vyrážkou nebo jinými systémovými příznaky potenciální hypersenzitivity (např. svědivá vyrážka, eosinofilie nebo zvýšené IgE).

Údaje o pacientech současně infikovaných virem hepatitidy typu B a/nebo C jsou omezené (viz bod 5.1). Při léčbě těchto pacientů je nezbytná opatrnost. V případě současné antivirové léčby hepatitidy typu B a/nebo C si, prosím, prostudujte příslušné dokumenty souhrn údajů o přípravku těchto léčivých přípravků.

Vzhledem k omezeným zkušenostem s používáním maraviroku u pacientů s poruchou funkce jater má být tento přípravek u těchto pacientů užíván s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

Závažné kožní a hypersenzitivní reakce

U pacientů užívajících maravirok byly hlášeny hypersenzitivní reakce včetně závažných a potenciálně život ohrožujících případů, ve většině případů při užívání v kombinaci s dalšími léčivými přípravky, které jsou spojovány s těmito reakcemi. Tyto reakce zahrnovaly vyrážku, horečku a někdy orgánovou dysfunkci a selhání jater. Pokud dojde k rozvoji známek nebo příznaků závažných kožních nebo hypersenzitivních reakcí, je nutné ihned ukončit podávání maraviroku a dalších suspektních léčiv. Je zapotřebí monitorovat klinický stav a odpovídající krevní testy a zahájit příslušnou symptomatickou léčbu.

Kardiovaskulární bezpečnost

U pacientů se závažným kardiovaskulárním onemocněním jsou o podávání maraviroku k dispozici pouze omezené údaje. Proto je třeba zvláštní opatrnosti, pokud jsou tito pacienti léčeni maravirokem. V pivotních studiích s dříve léčenými pacienty byly případy koronárního onemocnění hlášeny častěji po podání maraviroku než po podání placeba (11 během 609 pacientoroků vs. 0 během 111 pacientoroků následné léčby). Při léčbě dříve neléčených pacientů se tyto příhody vyskytovaly s podobně nízkou četností u maraviroku i u kontrolní léčby (efavirenz).

Posturální hypotenze

Když byl maravirok podáván ve studii se zdravými dobrovolníky v dávkách vyšších, než je doporučeno, byly pozorovány případy symptomatické posturální hypotenze s vyšší frekvencí než u placeba. Je-li maravirok podáván u pacientů spolu s léčivými přípravky, o nichž je známo, že snižují krevní tlak, je nutná opatrnost. Rovněž u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin, pacientů, u nichž jsou rizikové faktory pro posturální hypotenzi nebo s posturální hypotenzí v anamnéze, je nutná opatrnost. U pacientů s kardiovaskulárními onemocněními může být zvýšené riziko kardiovaskulárních nežádoucích účinků vyvolaných posturální hypotenzí.

Porucha funkce ledvin

U pacientů se závažnou renální nedostatečností, kteří jsou léčeni účinnými inhibitory CYP3A nebo potencovanými inhibitory proteáz a maravirokem, se může projevit zvýšené riziko posturální hypotenze. Toto riziko je následkem případných nárůstů maximálních koncentrací maraviroku, je-li maravirok podáván současně se silnými inhibitory CYP3A nebo potencovanými inhibitory proteáz.

Syndrom imunitní rekonstituce

U pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí v době zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny a může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou patogenem *Pneumocystis jiroveci* (dříve známou jako *Pneumocystis carinii*). Jakékoli příznaky zánětu mají být vyhodnoceny a v případě potřeby má být zahájena příslušná léčba. Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

Tropismus

Maravirok má být užíván, je-li prokazatelný pouze CCR5-tropní HIV-1 (tj. CXCR4 nebo dvojitě/směšeně tropní virus není prokázán), potvrzený přiměřeně validovanou a citlivou detekční metodou (viz body 4.1, 4.2 a 5.1). V klinických studiích s maravirokem byl použit Monogram Trofile assay. Virový tropismus nemůže být spolehlivě potvrzen z léčebné anamnézy nebo hodnocení uchovávaných vzorků.

U pacientů infikovaných HIV-1 se po čase objevují změny virového tropismu. Je proto třeba zahájit léčbu krátce po testu tropismu.

U předchozího neprokazatelného CXCR4-tropního viru menší virové populace se profil rezistence k jiným třídám antiretrovirových přípravků ukázal být podobný profilu nalezenému u CCR5-tropního viru.

Na základě výsledků klinické studie se nedoporučuje užívat maravirok k léčbě dosud neléčených pacientů (viz bod 5.1).

Úprava dávkování

Lékaři mají zajistit, že je provedena odpovídající úprava dávkování maraviroku, pokud je podáván současně se silnými inhibitory CYP3A4 a/nebo jeho induktory, protože může být ovlivněna koncentrace maraviroku a jeho terapeutický účinek (viz body 4.2 a 4.5). Prostudujte si, prosím, příslušné souhrny údajů o přípravku ostatních antiretrovirových léčivých přípravků používaných v kombinaci.

Osteonekróza

Ačkoliv se předpokládá, že příčina je multifaktoriální (včetně podávání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné imunosuprese, vysokého body mass indexu), případy osteonekrózy byly hlášeny zejména u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo s dlouhotrvající expozicí kombinované antiretrovirové léčbě (CART). Pacientům musí být doporučeno, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud mají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo problémy při pohybu.

Potenciální účinek na imunitu

Antagonisté CCR5 mohou potenciálně zhoršit imunitní odpověď na některé infekce. To je nutno brát v úvahu při léčbě takových infekcí, jako jsou aktivní tuberkulóza a invazivní mykotické infekce. V pivotních studiích byl výskyt infekcí charakteristicky se vyskytujícími při AIDS podobný mezi ramenem s maraviroem a ramenem s placebem.

Pomocné látky

Přípravek CELSENTRI obsahuje 1 mg natrium-benzoátu (E211) v 1 ml perorálního roztoku.

Přípravek CELSENTRI obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 ml perorálního roztoku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Maravirok je metabolizován cytochromy P450 CYP3A4 a CYP3A5. Současné podávání maraviroku s léčivými přípravky, které indukují CYP3A4, může snížit koncentraci maraviroku a snížit tak jeho terapeutický účinek. Současné podávání maraviroku s léčivými přípravky, které inhibují CYP3A4, může zvýšit plazmatickou koncentraci maraviroku. Pokud je maravirok současně podáván se silnými inhibitory a/nebo induktory CYP3A4, doporučuje se úprava dávkování maraviroku. Podrobnější informace o současně podávaných léčivých přípravcích jsou poskytnuty níže (viz tabulka 2).

Maravirok je substrátem transportérů P-glykoproteinu a OAT1B1, ale vliv těchto transportérů na expozici maraviroku není znám.

Na základě dat získaných *in vitro* a klinických údajů je potenciál maraviroku ovlivňovat farmakokinetiku současně podávaných léčivých přípravků nízký. Studie *in vitro* prokázaly, že v klinicky významných koncentracích maravirok neinhibuje OATP1B1, MRP2 ani žádný z hlavních enzymů P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4). Maravirok

nevykazoval klinicky významný účinek na farmakokinetiku midazolamu, perorálních kontraceptiv ethinylestradiolu a levonorgestrelu ani na poměr 6 β -hydroxykortisol/kortisol v moči, což nenaznačuje žádnou inhibici nebo indukci CYP3A4 *in vivo*. Při vyšší expozici maraviroku nelze vyloučit možnou inhibici CYP2D6.

Renální clearance představuje přibližně 23 % celkové clearance maraviroku, pokud je maravirok podáván bez inhibitorů CYP3A4. Studie *in vitro* ukázaly, že maravirok v klinicky relevantních koncentracích neinhibuje žádný z hlavních renálních transportérů (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 a OCTN2). Současné podávání maraviroku s tenofovirem (substrát pro renální eliminaci) a kotrimoxazolem (obsahujícím trimethoprim, inhibitor transportu kationtů v ledvinách) také neprokázalo účinek na farmakokinetiku maraviroku. Navíc současné podávání maraviroku s lamivudinem/zidovudinem neprokázalo žádný účinek maraviroku na farmakokinetiku lamivudinu (který je primárně vylučován ledvinami) nebo zidovudinu (který není metabolizován cytochromem P450 a je vylučován ledvinami). Maravirok *in vitro* inhibuje P-glykoprotein (IC₅₀ je 183 μ mol). Farmakokinetiku digoxinu *in vitro* však maravirok významně neovlivňuje. Nelze vyloučit, že maravirok může zvyšovat expozici dabigatran-etexilátu, substrátu P-glykoproteinu.

Tabulka 2: Interakce s ostatními léčivými přípravky a doporučené dávky pro dospělé^a

| Léčivý přípravek podle terapeutických oblastí (dávka přípravku CELSENTRI použitá ve studii) | Účinky na hladiny léčivé látky Změna geometrického průměru, pokud není uvedeno jinak | Doporučení týkající se současného podávání u dospělých |
|---|--|---|
| ANTIINFECTIVA | | |
| Antiretrovirotika | | |
| Látky ovlivňující farmakokinetiku | | |
| Kobicistat | Interakce nebyly studovány. Kobicistat je účinný inhibitor CYP3A. | Dávka přípravku CELSENTRI má být snížena na 150 mg dvakrát denně, je-li přípravek podáván s režimem obsahujícím kobicistat. |
| Nukleosidové/nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI) | | |
| Lamivudin 150 mg 2x denně (BID) (maravirok 300 mg BID) | Lamivudin AUC ₁₂ : ↔ 1,13 Lamivudin C _{max} : ↔ 1,16 Koncentrace maraviroku neměřeny, žádný účinek se neočekává. | Žádná významná interakce nepozorována/neočekávána. CELSENTRI 300 mg 2x denně a NRTI mohou být podávány současně bez úpravy dávky. |
| Tenofovir 300 mg každý den (QD) (maravirok 300 mg BID) | Maravirok AUC ₁₂ : ↔ 1,03 Maravirok C _{max} : ↔ 1,03 Koncentrace tenofoviru neměřeny, žádný účinek se neočekává. | |
| Zidovudin 300 mg BID (maravirok 300 mg BID) | Zidovudin AUC ₁₂ : ↔ 0,98 Zidovudin C _{max} : ↔ 0,92 Koncentrace maraviroku neměřeny, žádný účinek se neočekává. | |
| Inhibitory integrázy | | |

| | | |
|--|---|--|
| <p>Elvitegravir/ritonavir 150/100 mg každý den (QD) (maravirok 150 mg BID)</p> | <p>Maravirok AUC₁₂ ↑ 2,86 (2,33-3,51) Maravirok C_{max}: ↑ 2,15 (1,71-2,69) Maravirok C₁₂: ↑ 4,23 (3,47-5,16)</p> <p>Elvitegravir AUC₂₄: ↔ 1,07 (0,96-1,18) Elvitegravir C_{max}: ↔ 1,01 (0,89-1,15) Elvitegravir C₂₄: ↔ 1,09 (0,95-1,26)</p> | <p>Elvitegravir jako jediná látka je indikován pouze v kombinaci s některými potencovanými PI.</p> <p>Neočekává se, že by elvitegravir sám o sobě ovlivňoval expozici maraviroku klinicky významným způsobem a pozorovaný účinek je vlastností ritonaviru.</p> <p>Proto má být dávka přípravku CELSENTRI modifikována podle doporučení pro současné podávání s příslušnou kombinací PI/ritonaviru (viz „Inhibitory proteázy“).</p> |
| <p>Raltegravir 400 mg BID (maravirok 300 mg BID)</p> | <p>Maravirok AUC₁₂: ↓ 0,86 Maravirok C_{max}: ↓ 0,79</p> <p>Raltegravir AUC₁₂: ↓ 0,63 Raltegravir C_{max}: ↓ 0,67 Raltegravir C₁₂: ↓ 0,72</p> | <p>Žádná klinicky významná interakce nebyla pozorována. CELSENTRI 300 mg 2x denně a raltegravir mohou být podávány současně bez úpravy dávky.</p> |
| <p>Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)</p> | | |
| <p>Efavirenz 600 mg QD (maravirok 100 mg BID)</p> | <p>Maravirok AUC₁₂: ↓ 0,55 Maravirok C_{max}: ↓ 0,49 Koncentrace efavirenzu neměřeny, žádný účinek se neočekává.</p> | <p>Dávka přípravku CELSENTRI má být zvýšena na 600 mg 2x denně, pokud je současně podáván s efavirenzem při absenci PI nebo jiného silného inhibitoru CYP3A4. Kombinace s efavirenzem + PI, viz doporučení níže.</p> |
| <p>Etravirin 200 mg BID (maravirok 300 mg BID)</p> | <p>Maravirok AUC₁₂: ↓ 0,47 Maravirok C_{max}: ↓ 0,40</p> <p>Etravirin AUC₁₂: ↔ 1,06 Etravirin C_{max}: ↔ 1,05 Etravirin C₁₂: ↔ 1,08</p> | <p>Etravirin je schválen pouze pro použití s potencovanými inhibitory proteázy. Kombinace s etravirem + PI, viz níže.</p> |
| <p>Nevirapin 200 mg BID (maravirok 300 mg jedna dávka)</p> | <p>Maravirok AUC₁₂: ↔ porovnáno ke kontrolám v minulosti Maravirok C_{max}: ↑ porovnáno ke kontrolám v minulosti Koncentrace nevirapinu neměřeny, žádný účinek se neočekává.</p> | <p>Srovnání k expozicím při kontrolách v minulosti naznačuje, že CELSENTRI 300 mg 2x denně a nevirapin mohou být podávány současně bez úpravy dávky.</p> |
| <p>Inhibitory proteázy (PI)</p> | | |
| <p>Atazanavir 400 mg QD (maravirok 300 mg BID)</p> | <p>Maravirok AUC₁₂ ↑ 3,57 Maravirok C_{max}: ↑ 2,09 Koncentrace atazanaviru neměřeny, žádný účinek se neočekává.</p> | <p>Dávka přípravku CELSENTRI má být snížena na 150 mg 2x denně, pokud je podáván s PI; kromě kombinace</p> |
| <p>Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg QD (maravirok 300 mg BID)</p> | <p>Maravirok AUC₁₂ ↑ 4,88 Maravirok C_{max}: ↑ 2,67 Koncentrace atazanaviru/ritonaviru neměřeny, žádný účinek se neočekává.</p> | <p>s tipranavirem/ritonavirem, kde dávka přípravku CELSENTRI má být 300 mg 2x denně.</p> |

| | | |
|--|--|--|
| Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID (maravirok 300 mg BID) | Maravirok AUC ₁₂ ↑ 3,95 Maravirok C _{max} : ↑ 1,97 Koncentrace lopinaviru/ritonaviru neměřeny, žádný účinek se neočekává. | |
| Sachinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg BID (maravirok 100 mg BID) | Maravirok AUC ₁₂ ↑ 9,77 Maravirok C _{max} : ↑ 4,78 Koncentrace sachinaviru/ritonaviru neměřeny, žádný účinek se neočekává. | |
| Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg BID (maravirok 150 mg BID) | Maravirok AUC ₁₂ ↑ 4,05 Maravirok C _{max} : ↑ 2,29 Koncentrace darunaviru/ritonaviru byly konzistentní s údaji v minulosti. | |
| Nelfinavir | Údaje pro současné podání s nelfinavirem jsou omezené. Nelfinavir je silný inhibitor CYP3A4 a předpokládá se, že by mohl zvýšit koncentrace maraviroku. | |
| Indinavir | Údaje pro současné podání s indinavirem jsou omezené. Indinavir je silný inhibitor CYP3A4. Analýzy populační farmakokinetiky ve studiích 3. fáze naznačují, že snížení dávky maraviroku, pokud je podáván současně s indinavirem, poskytuje dostatečnou expozici maraviroku. | |
| Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg BID (maravirok 150 mg BID) | Maravirok AUC ₁₂ ↔ 1,02 Maravirok C _{max} : ↔ 0,86 Koncentrace tipranaviru/ritonaviru byly konzistentní s údaji v minulosti. | |

| | | |
|--|--|--|
| Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg BID (maravirok 300 mg BID) | <p>Maravirok AUC₁₂: ↑ 2,49 Maravirok C_{max}: ↑ 1,52 Maravirok C₁₂: ↑ 4,74</p> <p>Amprenavir AUC₁₂: ↓ 0,65 Amprenavir C_{max}: ↓ 0,66 Amprenavir C₁₂: ↓ 0,64</p> <p>Ritonavir AUC₁₂: ↓ 0,66 Ritonavir C_{max}: ↓ 0,61 Ritonavir C₁₂: ↔ 0,86</p> | Současné podávání se nedoporučuje. Pozorované významné snížení C _{min} amprenaviru může u pacientů vést k virologickému selhání. |
| NNRTI + PI | | |
| Efavirenz 600 mg QD + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID (maravirok 300 mg BID) | Maravirok AUC ₁₂ : ↑ 2,53 Maravirok C _{max} : ↑ 1,25 Koncentrace efavirenzu, lopinaviru/ritonaviru neměřeny, žádný účinek se neočekává. | Dávka přípravku CELSENTRI má být snížena na 150 mg 2x denně, pokud je podáván současně s efavirenzem a PI (kromě tipranaviru/ritonaviru, kde dávka má být 600 mg 2x denně). |
| Efavirenz 600 mg QD + sachinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg BID (maravirok 100 mg BID) | Maravirok AUC ₁₂ : ↑ 5,00 Maravirok C _{max} : ↑ 2,26 Koncentrace efavirenzu, sachinaviru/ritonaviru neměřeny, žádný účinek se neočekává. | Současné podávání CELSENTRI a fosamprenaviru/ritonaviru se nedoporučuje. |
| Efavirenz a atazanavir/ritonavir nebo darunavir/ritonavir | Nebylo hodnoceno. Na základě rozsahu inhibice atazanavirem/ritonavirem nebo darunavirem/ritonavirem za nepřítomnosti efavirenzu, se očekávají zvýšené expozice. | |
| Etravirin a darunavir/ritonavir (maravirok 150 mg BID) | <p>Maravirok AUC₁₂: ↑ 3,10 Maravirok C_{max}: ↑ 1,77</p> <p>Etravirin AUC₁₂: ↔ 1,00 Etravirin C_{max}: ↔ 1,08 Etravirin C₁₂: ↓ 0,81</p> <p>Darunavir AUC₁₂: ↓ 0,86 Darunavir C_{max}: ↔ 0,96 Darunavir C₁₂: ↓ 0,77</p> <p>Ritonavir AUC₁₂: ↔ 0,93 Ritonavir C_{max}: ↔ 1,02 Ritonavir C₁₂: ↓ 0,74</p> | Dávka CELSENTRI má být snížena na 150 mg 2x denně, pokud je podáván současně s etravirem a PI. Současné podávání CELSENTRI a fosamprenaviru/ritonaviru se nedoporučuje. |

| | | |
|--|---|---|
| Etravirin a lopinavir/ritonavir, sachinavir/ritonavir nebo atazanavir/ritonavir | Nebylo studováno. Na základě rozsahu inhibice lopinavirem/ritonavirem, sachinavirem/ritonavirem nebo atazanavirem/ritonavirem při absenci etravirinu, se očekává zvýšená expozice. | |
| ANTIBIOTIKA | | |
| Sulfamethoxazol/ trimethoprim 800 mg/160 mg BID (maravirok 300 mg BID) | Maravirok AUC ₁₂ : ↔ 1,11 Maravirok C _{max} : ↔ 1,19 Koncentrace sulfamethoxazolu/trimethoprimu neměřeny, žádný účinek se neočekává. | Dávka CELSENTRI 300 mg 2x denně a sulfamethoxazol/trimethoprim mohou být podávány současně bez úpravy dávkování. |
| Rifampicin 600 mg QD (maravirok 100 mg BID) | Maravirok AUC: ↓ 0,37 Maravirok C _{max} : ↓ 0,34 Koncentrace rifampicinu neměřeny, žádný účinek se neočekává. | Dávka CELSENTRI má být zvýšena na 600 mg 2x denně, pokud je podáván současně s rifampicinem při absenci silného inhibitoru CYP3A4. Tato úprava dávky nebyla sledována u HIV pacientů. Viz také bod 4.4. |
| Rifampicin + efavirenz | Kombinace se dvěma induktory nebyly studovány. Může existovat riziko suboptimálních hladin s rizikem ztráty virologické odpovědi a rozvoje rezistence. | Současné podávání CELSENTRI a rifampicinu + efavirenzu se nedoporučuje. |
| Rifabutin + PI | Nehodnoceno. Rifabutin je považován za slabší induktor než rifampicin. Při kombinaci rifabutinu s inhibitory proteázy, které jsou silnými inhibitory CYP3A4, se očekává výsledný inhibiční účinek na maravirok. | Dávka přípravku CELSENTRI má být snížena na 150 mg 2x denně, pokud je podáván současně s rifabutinem a PI (kromě tipranaviru/ritonaviru, kde dávka má být 300 mg 2x denně). Viz také bod 4.4. Současné podávání CELSENTRI a fosamprenaviru/ritonaviru se nedoporučuje. |
| Klarithromycin, telithromycin | Nehodnoceno, ale oba jsou silné inhibitory CYP3A4 a očekává se zvýšení koncentrací maraviroku. | Dávka přípravku CELSENTRI má být snížena na 150 mg 2x denně, pokud je podáván současně s klarithromycinem a telithromycinem. |
| ANTIPILEPTIKA | | |
| Karbamazepin, fenobarbital, fenytoin | Nehodnoceno, ale oba jsou silné induktory CYP3A4 a očekává se snížení koncentrací maraviroku. | Dávka přípravku CELSENTRI má být zvýšena na 600 mg dvakrát denně, pokud je podáván současně s karbamazepinem, fenobarbitalem nebo fenytoinem bez přítomnosti silného inhibitoru CYP3A4. |
| ANTIMYKOTIKA | | |

| | | |
|---|---|---|
| Ketokonazol 400 mg QD (maravirok 100 mg BID) | Maravirok AUC _{tau} : ↑ 5,00 Maravirok C _{max} : ↑ 3,38 Koncentrace ketokonazolu neměřeny, žádný účinek se neočekává. | Dávka CELSENTRI má být snížena na 150 mg 2x denně, pokud je podáván současně s ketokonazolem. |
| Itrakonazol | Nehodnoceno. Itrakonazol je silný inhibitor CYP3A4 a očekává se zvýšená expozice maraviroku. | Dávka CELSENTRI má být snížena na 150 mg 2x denně, pokud je podáván současně s itraconazolem. |
| Flukonazol | Flukonazol je považován za středně silný inhibitor CYP3A4. Studie populační farmakokinetiky navrhuje, že dávka maraviroku nevyžaduje úpravu. | Dávka CELSENTRI 300 mg 2x denně má být podávána s opatrností, pokud je podáván současně s flukonazolem. |
| ANTIVIROTIKA | | |
| Přípravky proti HBV | | |
| Peginterferon | Peginterferon nebyl studován, neočekávají se žádné interakce. | CELSENTRI 300 mg dvakrát denně a peginterferon lze podávat současně bez úpravy dávky. |
| Přípravky proti HCV | | |
| Ribavirin | Ribavirin nebyl studován, neočekávají se žádné interakce. | CELSENTRI 300 mg dvakrát denně a ribavirin lze podávat současně bez úpravy dávky. |
| NÁVYKOVÉ LÉKY | | |
| Methadon | Nebyl hodnocen, žádná interakce se neočekává. | Dávka CELSENTRI 300 mg 2x denně a methadon mohou být podávány současně bez úpravy dávky. |
| Buprenorfin | Nebyl hodnocen, žádná interakce se neočekává. | Dávka CELSENTRI 300 mg 2x denně a buprenorfin mohou být podávány současně bez úpravy dávky. |
| HYPOLIPIDEMIKA | | |
| Statiny | Nebyly hodnoceny, žádná interakce se neočekává. | Dávka CELSENTRI 300 mg 2x denně a statiny mohou být podávány současně bez úpravy dávky. |
| ANTIARYTMIKA | | |
| Digoxin 0,25 mg Jednotlivá dávka (maravirok 300 mg BID) | Digoxin. AUC _t : ↔ 1,00 Digoxin. C _{max} : ↔ 1,04 Koncentrace maraviroku nebyly měřeny, žádná interakce se neočekává. | CELSENTRI 300 mg dvakrát denně a digoxin mohou být podávány současně bez úpravy dávky. Účinek maraviroku na digoxin v dávce 600 mg BID nebyl studován. |
| PERORÁLNÍ KONTRACEPTIVA | | |
| Ethinylestradiol 30 µg QD (maravirok 100 mg BID) | Ethinylestradiol AUC _t : ↔ 1,00 Ethinylestradiol C _{max} : ↔ 0,99 Koncentrace maraviroku neměřeny, žádný účinek se neočekává. | Dávka CELSENTRI 300 mg 2x denně a ethinylestradiol mohou být podávány současně bez úpravy dávky. |
| Levonorgestrel 150 µg QD (maravirok 100 mg BID) | Levonorgestrel AUC ₁₂ : ↔ 0,98 Levonorgestrel C _{max} : ↔ 1,01 Koncentrace maraviroku neměřeny, žádný účinek se neočekává | Dávka CELSENTRI 300 mg 2x denně a levonorgestrel mohou být podávány současně bez úpravy dávky. |

| | | |
|--|--|--|
| SEDATIVA | | |
| Benzodiazepiny | | |
| Midazolam 7,5 mg jedna dávka (maravirok 300 mg BID) | Midazolam AUC: ↔ 1,18 Midazolam C _{max} : ↔ 1,21 Koncentrace maraviroku neměřeny, žádný účinek se neočekává. | Dávka CELSENTRI 300 mg 2x denně a midazolam mohou být podávány současně bez úpravy dávky. |
| ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY | | |
| Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>) | Při současném podávání maraviroku s třezalkou tečkovanou se očekává podstatné snížení koncentrací maraviroku, což může mít za následek suboptimální hladiny a vést ke ztrátě virologické odpovědi a možné rezistenci k maraviroku. | Současné podávání maraviroku a třezalky tečkované nebo přípravků obsahujících třezalku tečkovanou se nedoporučuje. |

^a Doporučené dávkování maraviroku při současném podání antiretrovirové léčby a jiných léčivých přípravků viz tabulka 1.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O užívání maraviroku u těhotných žen jsou dostupné jen omezené údaje. Vliv maraviroku na těhotenství u člověka není znám. Studie provedené na zvířatech ukazují reprodukční toxicitu při vysoké expozici. Primární farmakologická aktivita (afinita k receptoru CCR5) byla u studovaných druhů omezená (viz bod 5.3). Maravirok má být užíván v době těhotenství pouze v případě, kdy očekávaný přínos léčby zcela jasně převáží možná rizika pro plod.

Kojení

Není známo, zda je maravirok vylučován do lidského mléka. Dostupné toxikologické údaje u zvířat prokázaly vysokou exkreci maraviroku do mléka. Primární farmakologická aktivita (afinita k receptoru CCR5) byla u studovaných druhů omezená (viz bod 5.3). Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit.

Aby se zamezilo přenosu viru HIV, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

Fertilita

O účincích maraviroku na lidskou fertilitu nejsou k dispozici žádné údaje. U laboratorních potkanů neměl maravirok žádné nežádoucí účinky na samčí nebo samičí fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Maravirok může mít slabý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je nutno informovat, že při léčbě maravirokiem byly hlášeny závratě. Při posuzování pacientovy schopnosti řídit motorová vozidla, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje je nutno vzít v úvahu klinický stav pacienta a profil nežádoucích účinků maraviroku.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Dospělí

Hodnocení nežádoucích účinků týkajících se léčby je založeno na souhrnných údajích pocházejících ze dvou klinických hodnocení fáze 2b/3 u dříve léčených dospělých pacientů (MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2) a 1 studie s dříve neléčenými pacienty (MERIT) infikovanými CCR5-tropním virem HIV-1 (viz body 4.4 a 5.1).

Nejčastěji zaznamenanými nežádoucími účinky během klinických hodnocení fáze 2b/3 byly nauzea, průjem, únava a bolest hlavy. Tyto nežádoucí účinky byly časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle orgánových systémů a četnosti. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Četnosti jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). Nežádoucí účinky a abnormální laboratorní nálezy uvedené níže nezohledňují expozici.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích nebo po uvedení na trh

| Třída orgánového systému | Nežádoucí účinky | Četnost |
|---|---|-------------------|
| Infekce a infestace | Pneumonie, ezofageální kandidóza | méně časté |
| Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) | Karcinom žlučovodu, difuzní velkobuněčný B-lymfom, Hodgkinova choroba, metastázy do kostí, metastázy do jater, metastázy do peritonea, nazofaryngeální karcinom, ezofageální karcinom | vzácné |
| Poruchy krve a lymfatického systému | Anémie | časté |
| | Pancytopenie, granulocytopenie | vzácné |
| Poruchy metabolismu a výživy | Anorexie | časté |
| Psychiatrické poruchy | Deprese, insomnie | časté |
| Poruchy nervového systému | Záchvaty křečí a záchvatové stavy | méně časté |
| Srdeční poruchy | Angina pectoris | vzácné |
| Cévní poruchy | Posturální hypotenze (viz bod 4.4) | méně časté |
| Gastrointestinální poruchy | Bolesti břicha, flatulence, nauzea | časté |
| Poruchy jater a žlučových cest | Zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy | časté |
| | Hyperbilirubinemie, zvýšení gamaglutamyltransferázy | méně časté |
| | Toxická hepatitida, selhání jater, jaterní cirhóza, zvýšení krevní alkalické fosfatázy | vzácné |
| | Selhání jater se známkami alergie | velmi vzácné |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | Vyrážka | časté |
| | Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza | vzácné/není známo |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | Myozitida, zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi | méně časté |
| | Svalová atrofie | vzácné |
| Poruchy ledvin a močových cest | Selhání ledvin, proteinurie | méně časté |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Astenie | časté |

Popis vybraných nežádoucích účinků

Byly hlášeny hypersenzitivní reakce s pozdním nástupem vyskytující se typicky 2-6 týdnů po zahájení léčby a zahrnující vyrážku, horečku, eosinofilii a poruchy jater (viz také bod 4.4). Poruchy kůže a jater se mohou vyskytnout buď jednotlivě nebo v kombinaci.

U pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí v době zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní

infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Byly hlášeny případy osteonekrózy, zejména u pacientů se všeobecně známými rizikovými faktory, pokročilým onemocněním HIV nebo dlouhodobou expozicí kombinované antiretrovirové léčbě (CART). Její četnost není známa (viz bod 4.4).

Byly hlášeny případy synkopy způsobené posturální hypotenzí.

Abnormální laboratorní nálezy

Tabulka 4 ukazuje incidenci $\geq 1\%$ abnormálních nálezů stupně 3-4 (dle kritérií ACTG) založenou na maximální změně hodnot laboratorních vyšetření bez ohledu na výchozí hodnoty.

Tabulka 4: Incidence $\geq 1\%$ abnormálních nálezů stupně 3-4 (dle kritérií ACTG) založená na maximální změně hodnot laboratorních vyšetření (bez ohledu na výchozí hodnoty) ve studiích MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2 (Souhrnná analýza, až do 48 týdnů)

| Laboratorní ukazatel | Limit | Maravirok 300 mg 2x denně + OBT N = 421* (%) | Placebo + OBT N = 207* (%) |
|----------------------------------|-----------------------|---|----------------------------------|
| Poruchy jater a žlučových cest | | | |
| Aspartátaminotransferáza | > 5,0x ULN | 4,8 | 2,9 |
| Alaninaminotransferáza | > 5,0x ULN | 2,6 | 3,4 |
| Celkový bilirubin | > 5,0x ULN | 5,5 | 5,3 |
| Gastrointestinální poruchy | | | |
| Amyláza | > 2,0x ULN | 5,7 | 5,8 |
| Lipáza | > 2,0x ULN | 4,9 | 6,3 |
| Poruchy krve a lymfatických cest | | | |
| Celkový počet neutrofilů | < 750/mm ³ | 4,3 | 1,9 |

ULN: Horní mez normálu (Upper Limit of Normal)

OBT: Optimised Background Therapy (optimalizovaná základní terapie)

* Procenta založená na celkovém počtu pacientů, u kterých byl daný laboratorní ukazatel hodnocen

K posouzení dlouhodobé bezpečnosti maraviroku byly studie MOTIVATE prodlouženy na více než 96 týdnů s observační fází prodlouženou na 5 let. Dlouhodobá bezpečnost/vybrané cílové parametry (LTS/SE) zahrnovaly úmrtí, příhody definované jako AIDS, selhání jater, infarkt myokardu/srdeční ischemii, malignity, rhabdomyolýzu a další závažné infekční stavy při léčbě maravirokem. Výskyt těchto vybraných cílových parametrů u pacientů na maraviroku v této observační fázi byl konzistentní s výskytem pozorovaným v dřívějších obdobích studií.

U dosud neléčených pacientů byl výskyt abnormálních nálezů stupně 3 a 4 (dle kritérií ACTG) u skupiny léčené maravirokem a efavirenzem podobný.

Pediatrická populace

Profil nežádoucích účinků u pediatrických pacientů je založen na 48týdenních údajích o bezpečnosti ze studie A4001031, v níž 103 pacientů infikovaných HIV-1 již dříve léčených ve věku 2 až < 18 let dostávalo maravirok dvakrát denně s optimalizovanou základní léčbou (OBT). Obecně byl

bezpečnostní profil u pediatrických pacientů podobný profilu pozorovanému v klinických studiích u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Symptomy

Nejvyšší dávka podaná během klinických hodnocení byla 1 200 mg. Nežádoucí účinek limitující velikost dávky byla posturální hypotenze.

Prodloužení intervalu QT bylo pozorováno u psů a opic při plazmatických hladinách 6, resp. 12násobně vyšších ve srovnání s očekávanou hladinou u člověka při maximální doporučené dávce 300 mg dvakrát denně. Nicméně během klinických hodnocení 3. fáze při užívání doporučené dávky maraviroku a ani ve specifické studii farmakokinetiky s cílem zhodnotit potenciál maraviroku k prodloužení intervalu QT nebylo pozorováno žádné klinicky významné prodloužení intervalu QT ve srovnání s placebem + OBT.

Léčba

V případě předávkování maravirokem neexistuje specifické antidotum. Léčba předávkování má sestávat z obecných podpůrných opatření, včetně udržování pacienta v poloze nznak, důkladného stanovení vitálních funkcí pacienta, krevního tlaku a EKG.

Pokud je indikováno, eliminace neabsorbovaného aktivního maraviroku se má dosáhnout zvracením nebo výplachem žaludku. Podávání aktivního uhlí může být použito jako pomoc při odstraňování neabsorbované aktivní látky. Vzhledem k tomu, že vazba maraviroku na bílkoviny je středně silná, může být při odstraňování tohoto léku prospěšná také dialýza. Další léčba má být podle doporučení národního toxikologického centra, pokud je k dispozici.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, jiná antivirotika, ATC kód: J05AX09

Mechanismus účinku

Maravirok je zástupcem terapeutické skupiny pojmenované antagonisté CCR5. Maravirok se selektivně váže na lidský chemokinový receptor CCR5 a zabráňuje tak CCR5-tropnímu HIV-1 ve vstupu do buněk.

Antivirová aktivita *in vitro*

Maravirok nevykazuje žádnou aktivitu *in vitro* proti virům používajícím CXCR4 jako svůj vstupní koreceptor (dvojitě-tropní nebo CXCR4-tropní viry, níže souhrnně nazývané „CXCR4-používající“ viry). Sérově nastavená hodnota EC90 u 43 primárních HIV-1 klinických izolátů byla 0,57 (0,06-10,7) ng/ml bez významných změn mezi odlišnými testovanými podtypy. Antivirová aktivita maraviroku proti HIV-2 nebyla hodnocena. Další podrobnosti naleznete v bodu farmakologie

Evropské veřejné hodnotící zprávy (EPAR) pro přípravky CELSENTRI na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA).

Pokud byl používán s ostatními antiretrovirovými léčivými přípravky v buněčné kultuře, kombinace maraviroku nebyla antagonistická s řadou NRTI, NNRTI, PI nebo s inhibitory fúze HIV enfuvirtidem.

Virologický únik

K virologickému úniku před maraviroem může dojít dvěma způsoby: výskytem již existujícího viru, který může použít CXCR4 jako svůj vstupní koreceptor (CXCR4-používající virus), nebo selekcí viru, který nadále používá výhradně CCR5 (CCR5-tropní virus) vázaný k léčivu.

In vitro

Variety HIV-1 se sníženou vnímavostí k maraviroku byly selektovány *in vitro* po několikerém pasážování dvou CCR5-tropních virů (0 laboratorních kmenů, 2 klinické izoláty). Viry rezistentní k maraviroku zůstaly CCR5-tropní a neobjevila se žádná přeměna CCR5-tropního viru na CXCR4-používající virus.

Fenotypová rezistence

Křivky odpovědi na koncentraci u virů rezistentních na maravirok byly fenotypicky charakterizovány křivkami, které nedosahovaly 100% inhibice v testech užívajících sériové ředění maraviroku [< 100 % maximální procentuální inhibice (MPI)]. Tradiční sledování změn IC_{50}/IC_{90} nebyl parametr použitelný k měření fenotypové rezistence, neboť tyto hodnoty byly někdy nezměněny navzdory významně snížené citlivosti.

Genotypová rezistence

Mutace byly nalezeny nahromaděné v obalovém glykoproteinu gp120 (virový protein, který se váže na koreceptor CCR5). Pozice těchto mutací nebyla konsistentní mezi různými izoláty. Proto význam těchto mutací pro vnímavost na maravirok u jiných virů není znám.

Zkřížená rezistence in vitro

Klinické izoláty HIV-1 rezistentní k NRTI, NNRTI, PI a enfuvirtidu byly všechny citlivé k maraviroku v buněčné kultuře. Viry rezistentní na maravirok, které se objevily *in vitro*, zůstaly citlivé na inhibitor fúze enfuvirtid a PI sachinavir.

In vivo

Léčba dospělých pacientů s předchozí léčbou

V pivotních studiích (MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2) byly u 7,6 % pacientů v období 4-6 týdnů zaznamenány změny mezi screenovaným a výchozím výsledkem tropismu z CCR5 na CXCR4 nebo dvojitě/smíšeně tropní.

Selhání léčby u pacientů s CXCR4-používajícím virem

CXCR4-používající virus byl prokázán při selhání léčby u přibližně 60 % subjektů, u kterých selhala léčba maraviroem, oproti 6 % subjektů, u kterých došlo k selhání léčby v rameni s placebem + OBT. Aby se zjistil pravděpodobný původ CXCR4-používajícího viru během léčby, byla provedena podrobná klonální analýza virů od reprezentativní skupiny 20 subjektů (16 subjektů z ramene s maraviroem a 4 subjekty z ramene s placebem + OBT), u kterých byl v době selhání léčby prokázán CXCR4-používající virus. Tato analýza odhalila, že spíše než z mutace CCR5-používajícího viru přítomného na začátku se CXCR4-používající virus objevil z již dříve existujícího rezervoáru

CXCR4-používajících virů neprokázaného v počátku léčby. Analýza tropismu následující po selhání léčby maraviroem u pacientů s CXCR4-používajícím virem, kteří však měli CCR5 virus prokázaný na začátku léčby, ukázala, že populace virů se vrátila zpět k CCR5 tropismu u 33 z 36 pacientů po alespoň 35denním následném sledování po ukončení léčby.

V době selhání léčby u pacientů s CXCR4-používajícím virem se na základě dostupných údajů ukázalo, že profil rezistence k ostatním antiretrovirotikům je podobný profilu rezistence u CCR5-trovní populace na začátku léčby. A proto se při výběru léčebného režimu musí předpokládat, že viry tvořící část dříve neprokázané CXCR4-používající populace (tj. menšinová populace virů) mají stejný profil rezistence jako CCR5-trovní populace.

Selhání léčby u pacientů s CCR5-trovním virem

Fenotypová rezistence

U pacientů s CCR5-trovním virem během selhání léčby maraviroem mělo 22 z 58 pacientů virus se sníženou senzitivitou k maraviroku. Výzkumnými virologickými analýzami na reprezentativní skupině pacientů bylo identifikováno, že u zbývajících 36 pacientů nebyl prokázán virus se sníženou senzitivitou. U těchto pacientů byly nalezeny ukazatele naznačující nízkou compliance [nízké a kolísající hladiny a často také vypočítané vysoké skóre zbytkové senzitivity OBT (optimised background therapy)]. U pacientů, u kterých selhává léčba a kteří mají pouze CCR5-trovní virus, může být léčba maraviroem považována stále za účinnou, jsou-li hodnoty MPI ≥ 95 % (PhenoSense Entry assay). Zbytková aktivita *in vivo* nebyla u virů s hodnotami MPI < 95 % stanovena.

Genotypová rezistence

Kvůli fenotypové rezistenci (tj. schopnosti využít CCR5 vázaný na léčivo s MPI < 95 %) selhala léčba u relativně malého počtu pacientů dostávajících léčbu obsahující maravirok. Dodnes nebyly identifikovány charakteristické mutace. Dosud identifikované substituce aminokyselin gp120 jsou závislé na okolnostech a v podstatě nepředvídatelné s ohledem na citlivost maraviroku.

Pediatričtí pacienti, kteří již podstoupili léčbu

Podle analýzy ve 48. týdnu (N = 103) byl u 5/23 (22 %) jedinců ve virologickém selhání detekován non-CCR5-trovní virus. Jeden další jedinec měl při virologickém selhání CCR5-trovní virus se sníženou citlivostí na maravirok, i když ten nebyl uchován do konce léčby. U jedinců s virologickým selháním se obvykle objevovala nízká compliance jak k maraviroku tak i základním antiretrovirovým součástem jejich režimu. Celkově byly mechanismy rezistence na maravirok pozorované u této již dříve léčené pediatrické populace podobné mechanismům pozorovaným u dospělé populace.

Klinické výsledky

Studie u dospělých pacientů infikovaných CCR5-trovním virem, kteří již podstoupili léčbu

Klinická účinnost maraviroku (v kombinaci s ostatními antiretrovirovými léčivými přípravky) na plazmatickou hladinu HIV RNA a počet CD4+ buněk byla zkoumána ve dvou pivotních randomizovaných dvojité zaslepených multicentrických hodnoceních (MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2, n = 1076) u pacientů infikovaných CCR5-trovním virem HIV-1, jak bylo stanoveno Monogram Trofile Assay.

Pacienti, kteří byli vhodní pro tyto studie, měli předchozí expozici léčivým přípravkům alespoň ze 3 skupin antiretrovirotik (≥ 1 NRTI, ≥ 1 NNRTI, ≥ 2 PI, a/nebo enfurvirtid) nebo měli prokázanou rezistenci k nejméně jednomu členu každé skupiny. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:2:1 - maravirok 300 mg (ekvivalent dávky) jednou denně, dvakrát denně nebo placebo - v kombinaci s nevhodnější léčbou sestávající se z 3 až 6 antiretrovirových léčivých přípravků (kromě nízkodávkovaného ritonaviru). OBT byla vybrána na základě předchozí léčby pacienta a výchozího stanovení genotypu a fenotypu virové rezistence.

Tabulka 5: Demografické a výchozí parametry pacientů (souhrnná analýza studií MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2)

| Demografické a výchozí parametry | Maravirok 300 mg 2x denně + OBT N = 426 | Placebo + OBT N = 209 |
|--|---|---------------------------------------|
| Věk (roky) (Rozmezí, roky) | 46,3 21-73 | 45,7 29-72 |
| Mužské pohlaví | 89,7 % | 88,5 % |
| Rasa (bílá/černá/ostatní) | 85,2 %/12 %/2,8 % | 85,2 %/12,4 %/2,4 % |
| Průměrná výchozí plazmatická HIV-1 RNA (log ₁₀ kopií/ml) | 4,85 | 4,86 |
| Medián výchozího počtu CD4+ buněk (buňky/mm ³) (rozmezí, buňky/mm ³) | 166,8 (2,0-820,0) | 171,3 (1,0-675,0) |
| Pacienti s virovou náloží při screeningu ≥ 100 000 kopií/ml | 179 (42,0 %) | 84 (40,2 %) |
| Pacienti s výchozím počtem CD4+ buněk ≤ 200 buněk/mm ³ | 250 (58,7 %) | 118 (56,5 %) |
| Počet pacientů (v procentech) se skóre GSS ¹ : | | |
| 0 | 102 (23,9 %) | 51 (24,4 %) |
| 1 | 138 (32,4 %) | 53 (25,4 %) |
| 2 | 80 (18,8 %) | 41 (19,6 %) |
| ≥ 3 | 104 (24,4 %) | 59 (28,2 %) |

¹ Na základě testu rezistence technikou GenSeq.

Do pivotních klinických studií byly zahrnuty omezené počty pacientů jiných ras než bělochů, a proto jsou dostupné údaje u těchto pacientů velmi omezené.

Průměrný nárůst počtu CD4+ buněk oproti výchozí hodnotě u pacientů, u kterých došlo k selhání léčby se změnou tropismu na dvojitý/smíšený nebo CXCR4 tropismus, ve skupině s režimem maravirok 300 mg dvakrát denně + OBT (+56 buněk/mm³), byl větší než nárůst pozorovaný ve skupině pacientů, u kterých selhala léčba placebem + OBT (+13,8 buněk/mm³) bez ohledu na tropismus.

Tabulka 6: Výsledky účinnosti v týdnu 48 (souhrnně pro studie MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2)

| Výsledky | Maravirok 300 mg 2x denně + OBT N = 426 | Placebo + OBT N = 209 | Rozdíl¹ (Interval spolehlivosti²) |
|---|---|---|--|
| Průměrná změna výchozí HIV-1 RNA (log kopií/ml) | -1,837 | -0,785 | -1,055 (-1,327, -0,783) |
| Procento pacientů s HIV-1 RNA < 400 kopiemi/ml | 56,1 % | 22,5 % | Pravděpodobnost: 4,76 (3,24, 7,00) |
| Procento pacientů s HIV-1 RNA < 50 kopiemi/ml | 45,5 % | 16,7 % | Pravděpodobnost: 4,49 (2,96, 6,83) |

| | | | |
|--|--------|-------|--------------------------------------|
| Průměrná změna výchozího počtu CD4+ buněk (buněk/ μ l) | 122,78 | 59,17 | 63,13 (44,28, 81,99) ² |
|--|--------|-------|--------------------------------------|

¹ p hodnoty < 0,0001

² Pro všechny konečné výsledky byly intervaly spolehlivosti 95 %, kromě změny výchozí HIV-1 RNA, který byl 97,5 %.

V retrospektivní analýze studií MOTIVATE s citlivějším stanovením screeningu tropismu (metodou Trofile-ES) byly podíly odpovědí (< 50 kopií/ml ve 48. týdnu) u pacientů s pouze CCR5-tropním virem detekovaným na počátku 48,2 % u jedinců léčených maraviroem + OBT (n = 328) a 16,3 % u jedinců léčených placebem + OBT (n = 178).

Režim maravirok 300 mg dvakrát denně + OBT měl superioritu oproti placebu + OBT napříč všemi analyzovanými podskupinami pacientů (viz tabulka 7). Pacienti s velmi nízkým výchozím počtem CD4+ buněk (tj. < 50 buněk/ μ l) měli méně příznivý výsledek. Tato podskupina měla vysoký stupeň nepříznivých prognostických markerů, tj. rozsáhlou rezistenci a vysoké výchozí virové zátěže. Avšak významný léčebný přínos maraviroku oproti placebu + OBT byl i tak prokázán (viz tabulka 7).

Tabulka 7: Podíl pacientů, u kterých bylo dosaženo < 50 kopií/ml ve 48. týdnu podle podskupin (souhrnně pro studie MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2)

| Podskupiny | HIV-1 RNA < 50 kopií/ml | |
|---|---|--------------------------|
| | Maravirok 300 mg 2x denně + OBT N = 426 | Placebo + OBT N = 209 |
| Screening HIV-1 RNA (kopie/ml): | | |
| < 100 000 | 58,4 % | 26,0 % |
| \geq 100 000 | 34,7 % | 9,5 % |
| Výchozí počet CD4+ (buněk/ μ l): | | |
| < 50 | 16,5 % | 2,6 % |
| 50-100 | 36,4 % | 12,0 % |
| 101-200 | 56,7 % | 21,8 % |
| 201-350 | 57,8 % | 21,0 % |
| \geq 350 | 72,9 % | 38,5 % |
| Počet aktivních antiretrovirotik u OBT ¹ : | | |
| 0 | 32,7 % | 2,0 % |
| 1 | 44,5 % | 7,4 % |
| 2 | 58,2 % | 31,7 % |
| \geq 3 | 62 % | 38,6 % |

¹Podle GSS skóre.

Studie u dospělých pacientů infikovaných non-CCR5-tropním virem, kteří již byli léčeni

Studie A4001029 bylo průzkumné hodnocení u pacientů infikovaných dvojitě/smíšeně nebo CXCR4 tropním HIV-1 s podobným designem jako studie MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2. Užívání maraviroku nebylo u těchto pacientů spojeno s významným poklesem HIV 1 RNA ve srovnání s placebem a nebyl pozorován žádný nežádoucí účinek na počet buněk CD4+.

Studie u dosud neléčených dospělých pacientů infikovaných CCR5-tropním virem

Randomizovaná dvojitě slepá studie (MERIT) sledovala účinnost maraviroku oproti efavirenzu, oba v kombinaci se zidovudinem/lamivudinem (n = 721, 1:1). Po 48 týdnech léčby nedosáhl maravirok noninferiority oproti efavirenzu pro cílovou hodnotu HIV-1 RNA < 50 kopií/ml (65,3 % vs. 69,3 %, dolní mez intervalu spolehlivosti -11,9 %). Více pacientů léčených maraviroem ukončilo léčbu pro nedostatečnou účinnost (45 vs. 15) a mezi těmito pacienty s nedostatečnou účinností byl podíl získané

rezistence na NRTI (hlavně na lamivudin) vyšší v rameni užívajícím maravirok. Méně pacientů ukončilo léčbu maravirokiem kvůli nežádoucím účinkům (15 vs. 49).

Studie u dospělých pacientů současně infikovaných virem hepatitidy B a/nebo hepatitidy C

Hepatální bezpečnost maraviroku v kombinaci s jinými antiretrovirotiky u pacientů infikovaných CCR5-tropním HIV-1 s HIV RNA < 50 kopií/ml a současně infikovaných virem hepatitidy C a/nebo hepatitidy B byla hodnocena v multicentrické randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studii. 70 jedinců (Child-Pugh Class A, n = 64; Child-Pugh Class B, n = 6) bylo randomizováno do skupiny s maravirokiem a 67 jedinců (Child-Pugh Class A, n = 59; Child-Pugh Class B, n = 8) bylo randomizováno do skupiny s placebem.

Primárním cílem bylo hodnotit výskyt abnormalit ALT stupně 3 a 4 ve 48. týdnu [$> 5x$ nad hladinou normálu (ULN), pokud výchozí ALT \leq ULN; nebo $> 3,5x$ nad hladinou normálu, pokud výchozí ALT $>$ ULN]. Jeden jedinec v každém rameni léčby dosáhl primárního cíle do 48. týdne (v 8. týdnu u placeba a v 36. týdnu ve skupině s maravirokiem).

Studie u již dříve léčených pediatrických pacientů infikovaných CCR5-tropním virem

Studie A4001031 je otevřená multicentrická studie u pediatrických pacientů (ve věku 2 roky až méně než 18 let) infikovaných CCR5-tropním HIV-1 stanoveným pomocí Trofile assay s rozšířenou citlivostí.

Bylo požadováno, aby jedinci měli ve screeningu HIV-1 RNA vyšší než 1 000 kopií na ml.

Všichni jedinci (n = 103) dostávali maravirok dvakrát denně a OBT. Dávkování maraviroku bylo založeno na velikosti tělesného povrchu a dávky byly upraveny podle toho, zda jedinec dostával silné inhibitory a/nebo induktory CYP3A.

U pediatrických pacientů s úspěšným testem tropismu byl detekován smíšený/CXCR4-tropní virus u přibližně 40 % vzorků screeningu (8/27, 30 % u 2-6letých; 31/81, 38 % ve věku 6-12 let a 41/90, 46 % u 12-18letých), což zdůrazňuje význam testování tropismu také u pediatrické populace.

Populace byla tvořena 52 % žen a 69 % černochů s průměrným věkem 10 let (rozmezí 2 roky až 17 let). Na počátku byla průměrná hodnota plazmatické HIV-1 RNA 4,3 log₁₀ kopií/ml (rozmezí 2,4 až 6,2 log₁₀ kopií/ml), průměrný počet CD4+ buněk byl 551 buněk/mm³ (rozmezí 1 až 1 654 buněk/mm³) a průměr CD4+ v % byl 21 % (rozmezí 0 % až 42 %).

Ve 48. týdnu dosáhlo 48 % jedinců léčených maravirokiem a OBT plazmatické HIV-1 RNA nižší než 48 kopií/ml a 65 % jedinců dosáhlo plazmatické HIV-1 RNA nižší než 400 kopií/ml; použita byla analýza selhání ekvivalentů chybění, převodu nebo ukončení. Průměrný nárůst počtu CD4+ buněk od počátku do 48. týdne byl 247 buněk/mm³ (5 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce maraviroku je proměnlivá s četnými vrcholy. Mediánu nejvyšší plazmatické koncentrace maraviroku po podání jednorázové dávky 300mg komerčních tablet zdravým dobrovolníkům je dosaženo po 2 hodinách (rozmezí 0,5 až 4 hodiny). Farmakokinetika perorálně podaného maraviroku není v rozmezí dávkování úměrná dávce. Absolutní biologická dostupnost 100mg dávky je 23 % a předpokládá se, že při 300 mg bude 33 %. Maravirok je substrátem pro efluxní transportér P-glykoprotein.

Současné podávání 300mg tablety a vysoce tučné snídaně snížilo u zdravých dospělých dobrovolníků C_{max} a AUC maraviroku o 33 % a současné podávání 75 mg perorálního roztoku a vysoce tučné snídaně snížilo u zdravých dospělých dobrovolníků AUC maraviroku o 73 %. Studie s tabletami prokázaly snížení vlivu potravy při vyšších dávkách.

Ve studiích u dospělých (s užitím tabletové lékové formy) nebo v pediatrické studii (s užitím jak tablet, tak i perorálního roztoku) neexistovala žádná stravovací omezení. Výsledky neukázaly na žádné problémy s příslušnou účinností nebo bezpečností spojené s podáváním s jídlem nebo nalačno. Proto může být maravirok v tabletách i perorálním roztoku při doporučeném dávkování užíván s jídlem nebo bez něj u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 2 let a s tělesnou hmotností alespoň 10 kg (viz bod 4.2).

Distribuce

Maravirok se váže (přibližně 76 %) na lidské plazmatické proteiny a vykazuje středně vysokou afinitu k albuminu a kyselému alfa-1 glykoproteinu. Distribuční objem maraviroku je přibližně 194 l.

Biotransformace

Studie u člověka a *in vitro* studie s použitím lidských jaterních mikrosomů a exprimovaných enzymů ukázaly, že maravirok je metabolizován hlavně systémem cytochromu P-450 na metabolity, které jsou proti HIV-1 v podstatě neaktivní. *In vitro* studie naznačují, že CYP3A4 je hlavním enzymem zodpovědným za metabolismus maraviroku. *In vitro* studie také naznačují, že polymorfní enzymy CYP2C9, CYP2D6 a CYP2C19 se významně nepodílejí na metabolismu maraviroku.

Maravirok je hlavní cirkulující složkou (přibližně 42 % radioaktivity) po perorálním podání jednotlivé dávky 300 mg. Nejvýznamnějším cirkulujícím metabolitem u člověka je sekundární amin (přibližně 22 % radioaktivity) vzniklý N-dealkylací. Tento polární metabolit nevykazuje žádnou význačnou farmakologickou aktivitu. Ostatní metabolity jsou produkty monooxidace a jsou pouze menšími složkami plazmatické radioaktivity.

Eliminace

Byla provedena studie látkové bilance/exkrece s použitím jednotlivé dávky 300 mg maraviroku značeného ^{14}C . Během 168 hodin bylo nalezeno přibližně 20 % radionuklidu v moči a 76 % ve stolici. Maravirok byl hlavní složkou přítomnou v moči (průměrně 8 % dávky) a ve stolici (průměrně 25 % dávky). Zbýlá část byla vyloučena jako metabolity. Po intravenózním podání (30 mg) byl poločas maraviroku 13,2 hod, 22 % dávky bylo vyloučeno nezměněno v moči a hodnoty celkové clearance a renální clearance byly 44,0 l/hod, resp. 10,17 l/hod.

Zvláštní populace pacientů:

Pediatrická populace

Intenzivní farmakokinetika maraviroku byla hodnocena u 50 již dříve léčených pediatrických pacientů ve věku 2 až 18 let infikovaných CCR5-tropním HIV-1 (tělesná hmotnost 10,0 až 57,6 kg) ve fázi studie A4001031, která se zaměřila na stanovení dávky. Dávky byly ve dnech s intenzivním hodnocením farmakokinetiky podávány s potravou a optimalizovány tak, aby během dávkovacího intervalu bylo dosaženo průměrných koncentrací (C_{avg}) vyšších než 100 ng/ml; jinak byl maravirok podáván s jídlem nebo bez jídla. Počáteční dávka maraviroku byla odvozena od dávek pro dospělé za použití velikosti tělesného povrchu (BSA) 1,73 m² pro děti a rozmezí BSA (m²) pro dospívající. Dále bylo dávkování založeno na tom, zda jedinci dostávali jako součást OBT silné inhibitory CYP3A (38/50), silné induktory CYP3A (2/50) nebo jiné současně podávané léčivé přípravky, které nejsou silnými inhibitory CYP3A nebo silnými induktory CYP3A (10/50). Vzácná farmakokinetika byla hodnocena u všech jedinců včetně dalších 47 jedinců dostávajících silné inhibitory CYP3A, kteří se neúčastnili fáze pro stanovení dávky. Vliv silných inhibitorů a/nebo induktorů CYP3A na farmakokinetické parametry maraviroku u pediatrických pacientů byl podobný vlivu pozorovanému u dospělých.

Rozmezí BSA (m²) byla modifikována podle rozmezí tělesné hmotnosti (kg), aby se zjednodušilo dávkování a snížily omyly při dávkování (viz bod 4.2). Použití dávek pro rozmezí tělesné hmotnosti

(kg) při léčbě dětí a dospívajících již dříve léčených nakažených HIV-1 vede k expozicím maraviroku podobným expozicím pozorovaným u již dříve léčených dospělých dostávajících doporučené dávky spolu s průvodní medikací. Farmakokinetika maraviroku u pediatrických pacientů mladších než 2 roky nebyla stanovena (viz bod 4.2).

Starší osoby

Byla provedena populační analýza studií fáze 1/2a a 3 (16-65 let věku) a žádný vliv věku nebyl pozorován (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Ve studii byla srovnávána farmakokinetika jednorázové dávky 300 mg maraviroku u subjektů se závažnou poruchou funkce ledvin ($CL_{Cr} < 30$ ml/min, $n = 6$), v terminálním stadiu renálního onemocnění a u zdravých dobrovolníků ($n = 6$). Geometrický průměr AUC_{inf} (CV%) maraviroku byl následující: zdraví dobrovolníci (normální funkce ledvin) 1 348,4 ng·hod/ml (61 %); závažná porucha funkce ledvin 4 367,7 ng·hod/ml (52 %); terminální stadium renálního onemocnění (podání po dialýze) 2 677,4 ng·hod/ml (40 %) a terminální stadium renálního onemocnění (podání před dialýzou) 2 805,5 ng·hod/ml (45 %). C_{max} (CV%) byla 335,6 ng/ml (87 %) u zdravých dobrovolníků (normální funkce ledvin), 801,2 ng/ml (56 %) u závažné poruchy funkce ledvin, 576,7 ng/ml (51 %) u terminálního stadia renálního onemocnění (podání po dialýze) a 478,5 ng/ml (38 %) u terminálního stadia renálního onemocnění (podání před dialýzou). Dialýza měla minimální efekt na expozici u subjektů v terminálním stadiu renálního onemocnění. Expozice pozorované u subjektů se závažnou poruchou funkce ledvin a v terminálním stadiu renálního onemocnění se pohybovaly v rozmezí pozorovaném během studií s jednorázovou dávkou 300 mg maraviroku u zdravých dobrovolníků s normální funkcí ledvin. Proto nejsou nutné úpravy dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří užívají maravirok bez silného inhibitoru CYP3A4 (viz body 4.2, 4.4 a 4.5).

Tato studie navíc porovnávala farmakokinetiky opakovaného podání dávek maraviroku v kombinaci se sachinavirem/ritonavirem 1 000/100 mg 2x denně (silný inhibitor CYP3A4) po dobu 7 dnů u subjektů s mírnou poruchou funkce ledvin ($CL_{Cr} > 50$ a ≤ 80 ml/min, $n = 6$) a středně závažnou poruchou funkce ledvin ($CL_{Cr} \geq 30$ a ≤ 50 ml/min, $n = 6$) se zdravými dobrovolníky ($n = 6$). Subjekty užívaly 150 mg maraviroku v různých intervalech (zdraví dobrovolníci - každých 12 hodin, mírná porucha funkce ledvin - každých 24 hodin, středně závažná porucha funkce ledvin - každých 48 hodin). Průměrná koncentrace (C_{avg}) maraviroku během 24 hodin byla 445,1 ng/ml u subjektů s normální funkcí ledvin, 338,3 ng/ml u subjektů s mírnou poruchou funkce ledvin a 223,7 u subjektů se středně závažnou poruchou funkce ledvin. Průměrná koncentrace maraviroku během 24-48 hodin byla u subjektů se středně závažnou poruchou funkce ledvin nízká (C_{avg} : 32,8 ng/ml). Proto může u subjektů s poruchou funkce ledvin volba intervalu dávkování delšího než 24 hodin způsobit inadequate expozice během 24-48 hodin.

U pacientů s poruchou funkce ledvin užívajících maravirok současně se silnými inhibitory CYP3A4 je nutná úprava dávky (viz body 4.2, 4.4 a 4.5).

Porucha funkce jater

Maravirok je primárně metabolizován a eliminován játry. Studie porovnávala farmakokinetiku jednorázové dávky 300 mg maraviroku u pacientů s mírnou (Child-Pugh Class A, $n = 8$), a středně závažnou (Child-Pugh Class B, $n = 8$) poruchou funkce jater ve srovnání se zdravými subjekty ($n = 8$). Koeficienty geometrického průměru pro C_{max} a AUC_{last} byly o 11 %, resp. 25 %, vyšší u subjektů s mírnou poruchou funkce jater a o 32 %, resp. 46 %, vyšší u subjektů se středně závažnou poruchou funkce jater oproti subjektům s normální funkcí jater. Vlivy středně závažné poruchy funkce jater mohou být podceňeny vzhledem k omezeným údajům u pacientů se sníženou metabolickou kapacitou a se zvýšenou renální clearance u těchto subjektů. Výsledky by proto měly být interpretovány s opatrností. Farmakokinetika maraviroku nebyla zkoumána u subjektů se závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 4.4).

Rasa

Žádný významný rozdíl mezi bělošskými, asijskými a černošskými subjekty nebyl pozorován. Farmakokinetika u ostatních ras nebyla hodnocena.

Pohlaví

Žádné významné rozdíly ve farmakokinetice nebyly pozorovány.

Farmakogenomika

Farmakokinetika maraviroku je závislá na aktivitě CYP3A5 a expresní hladině, která může být modulována genetickou variabilitou. Ukázalo se, že jedinci s funkčním CYP3A5 (alela CYP3A5*1) mají sníženou expozici maraviroku ve srovnání s jedinci s narušenou aktivitou CYP3A5 (např. CYP3A5*3, CYP3A5*6 a CYP3A5*7). Frekvence alely CYP3A5 závisí na etnickém původu: většina bělochů (~ 90 %) jsou slabí metabolizátoři substrátů CYP3A5 (tj. jedinci bez kopií funkčních alel CYP3A5), zatímco přibližně 40 % Afroameričanů a 70 % subsaharských Afričanů jsou významní metabolizátoři (tj. jedinci se dvěma kopiemi funkčních alel CYP3A5).

Ve studii fáze 1 provedené u zdravých dobrovolníků měli černoši s genotypem CYP3A5 odpovídajícím extenzivnímu metabolismu maraviroku (2 alely CYP3A5*1; n = 12) o 37 %, resp. 26 % nižší AUC při dávkování maraviroku 300 mg dvakrát denně ve srovnání s černochoy (n = 11) a bělochy (n = 12) s genotypem CYP3A5 odpovídajícím nízkému metabolismu maraviroku (bez alely CYP3A5*1). Rozdíl v expozici maraviroku mezi významnými a slabými metabolizátory CYP3A5 byl snížen, pokud byl maravirok podáván spolu se silným inhibítozem CYP3A: významní metabolizátoři CYP3A5 (n = 12) měli AUC maraviroku o 17 % nižší ve srovnání se slabými metabolizátory CYP3A5 (n = 11) při dávkování maraviroku 150 mg jednou denně spolu s darunavirem/kobicistatem (800/150 mg).

Všichni jedinci ve studii fáze 1 dosáhli koncentrací C_{avg} , které se ukázaly jako spojené s téměř maximální virologickou účinností maraviroku (75 ng/ml) ve studii fáze 3 u dosud neléčených dospělých pacientů (MERIT). Proto přes rozdíly v genotypu CYP3A5 podle rasy se vliv genotypu CYP3A5 nepovažuje za klinicky významný a není nutná úprava dávky maraviroku podle genotypu CYP3A5, rasy ani etnického původu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Primární farmakologická aktivita (afinita k receptoru CCR5) byla přítomná u opic (100 % receptorů obsazených) a omezená u myši, potkanů, králíků a psů. U myši a lidských jedinců, kteří postrádají CCR5 receptor následkem genetické delecce, nebyly hlášeny žádné významné nepříznivé následky.

Studie *in vitro* a *in vivo* ukázaly, že maravirok má potenciál zvýšit QTc interval v supratherapeutických dávkách bez známek arytmie.

Studie toxicity s opakovanými dávkami na potkanech identifikovaly játra jako primární cílový orgán toxického působení (zvýšení aminotransferáz, hyperplazie žlučového a nekróza).

V 6měsíční studii na transgenních myších a 24měsíční studii na potkanech byl hodnocen kancerogenní potenciál maraviroku. U myši nebylo hlášeno žádné statisticky významné zvýšení výskytu nádorů po systémových expozicích v rozmezí od 7 do 39násobku lidské expozice (založeno na AUC nenavázaného maraviroku měření 0-24 hod) při dávce 300 mg dvakrát denně. U potkanů při systémové expozici 21násobku očekávané lidské expozice způsobovalo podávání maraviroku adenomy štítné žlázy spojené s adaptivními změnami jater. Tyto nálezy jsou považovány za málo významné u lidí. Kromě toho byly ve studiích na potkanech hlášeny cholangiokarcinom (u 2 z 60 samců při 900 mg/kg) a cholangiom (u 1 z 60 samic při 500 mg/kg) při systémové expozici nejméně 15násobku očekávané expozice volnému maraviroku u lidí.

Maravirok nebyl mutagenní ani genotoxický v řadě testů *in vitro* a *in vivo* zahrnujících test reverzních mutací u bakterií, chromozomových aberací lidských lymfocytů a mikrojaderných kostní dřeně myši.

Maravirok nenarušoval páření nebo plodnost samců ani samic potkanů a neovlivňoval sperma ošetřovaných samců potkanů až do 1 000 mg/kg. Expozice dávce této hladiny odpovídala 39násobku odhadované klinické AUC volného maraviroku pro dávku 300 mg dvakrát denně.

Studie embryofetálního vývoje byly provedeny u potkanů a králíků při dávkách až 39 a 34násobku odhadované klinické AUC volného maraviroku pro dávku 300 mg dvakrát denně. Ve studii s králíky mělo 7 plodů vnější anomálie při dávkách toxických pro matky a jeden plod při střední dávce 75 mg/kg.

Studie pre- a postnatálního vývoje byly provedeny na potkanech při dávkách až 27násobku odhadované klinické AUC volného maraviroku pro dávku 300 mg dvakrát denně. Byl zaznamenán mírný nárůst pohybové aktivity u potkaních samců, kterým byly podávány vysoké dávky, a to jak u odstavených mláďat, tak u dospělých, zatímco u samic nebyly pozorovány žádné účinky. Ostatní charakteristiky vývoje těchto potomků, včetně plodnosti a reprodukční výkonnosti, nebyly podáváním maraviroku matkám ovlivněny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina citronová
Dihydrát natrium-citrátu
Sukralosa
Natrium-benzoát (E211)
Tekuté jahodové aroma
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

Po prvním otevření: 60 dní

6.5 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Zlikvidujte 60 dní po prvním otevření. Na určené místo na krabici zaznamenejte datum, kdy má být přípravek zlikvidován. Datum je nutno zapsat, jakmile je lahvička poprvé otevřena.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 230 ml roztoku maraviroku o koncentraci 20 mg/ml. Balení obsahuje také termoplastický elastomerní adaptér a 10ml perorální aplikátor skládající se z polypropylenového těla (kalibrovaného po 1 ml) a polyethylenového pístu.

Perorální aplikátor je přiložen pro přesné odměření předepsané dávky perorálního roztoku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/07/418/013

10. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. září 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 20. července 2012

11. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ /VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Tablety

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Německo

Perorální roztok

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B 1930 Zaventem
Belgie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSURs pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička pro lahvičku obsahující potahované tablety s 25 mg maraviroku

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CELSENTRI 25 mg potahované tablety
maravirocum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje maravirocum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sójový lecithin: další podrobnosti viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

120 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/418/011

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

celsentri 25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

Štítek na lahvičku – 25mg potahované tablety

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CESENTRI 25 mg potahované tablety
maravirocum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje maravirocum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sójový lecithin: další podrobnosti viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

120 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/418/011

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička pro lahvičku obsahující potahované tablety se 75 mg maraviroku

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CESENTRI 75 mg potahované tablety
maravirocum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje maravirocum 75 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sójový lecithin: další podrobnosti viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

120 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/418/012

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

celsentri 75 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

Štítek na lahvičku – 75mg potahované tablety

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CESENTRI 75 mg potahované tablety
maravirocum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje maravirocum 75 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sójový lecithin: další podrobnosti viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

120 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/418/012

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička pro lahvičku obsahující potahované tablety se 150 mg maraviroku

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CELSENTRI 150 mg potahované tablety
maravirocum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje maravirocum 150 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sójový lecithin: další podrobnosti viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

180 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/418/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

celsentri 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

Štítek na lahvičku – 150mg potahované tablety

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CELSENTRI 150 mg potahované tablety
maravirocum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje maravirocum 150 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sójový lecithin: další podrobnosti viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

180 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/418/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

celsentri 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička pro lahvičku obsahující potahované tablety se 300 mg maraviroku

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CELSENTRI 300 mg potahované tablety
maravirocum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje maravirocum 300 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sójový lecithin: další podrobnosti viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

180 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/418/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

celsentri 300 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

Štítek na lahvičku – 300mg potahované tablety

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CELSENTRI 300 mg potahované tablety
maravirocum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje maravirocum 300 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sójový lecithin: další podrobnosti viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

180 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/418/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

celsentri 300 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička pro balení v blistru obsahující potahované tablety se 150 mg maraviroku

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CELSENTRI 150 mg potahované tablety
maravirocum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje maravirocum 150 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sójový lecithin: další podrobnosti viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

celsentri 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička pro balení v blistru obsahující potahované tablety se 300 mg maraviroku

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CELSENTRI 300 mg potahované tablety
maravirocum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje maravirocum 300 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sójový lecithin: další podrobnosti viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

celsentri 300 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Štítek na vnější přebal vícečetného balení obsahujícího 180 (2 balení po 90 potahovaných tabletách) přebaleno průhlednou folií – včetně blue boxu – 150mg potahované tablety

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CELSENTRI 150 mg potahované tablety
maravirocum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje maravirocum 150 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sójový lecithin: další podrobnosti viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícečetné balení: 180 (2 balení po 90) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/418/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

celsentri 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Štítek na vnější přebal vícečetné balení obsahujícího 180 (2 balení po 90 potahovaných tabletách) přebaleno průhlednou folií – včetně blue boxu – 300mg potahované tablety

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CELSENTRI 300 mg potahované tablety
maravirocum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje maravirocum 300 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sójový lecithin: další podrobnosti viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícečetné balení: 180 (2 balení po 90) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/418/010

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

celsentri 300 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

2x krabička pro balení v blistru obsahující potahované tablety se 150 mg maraviroku – bez blue boxu

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CELSENTRI 150 mg potahované tablety
maravirocum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje maravirocum 150 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sójový lecithin: další podrobnosti viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

90 potahovaných tablet. Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/418/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

celsentri 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

2x krabička pro balení v blistru obsahující potahované tablety se 300 mg maraviroku – bez blue boxu

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CESENTRI 300 mg potahované tablety
maravirocum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje maravirocum 300 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sójový lecithin: další podrobnosti viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

90 potahovaných tablet. Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/418/010

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

celsentri 300 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistr s 10 potahovanými tabletami po 150 mg maraviroku

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CELSENTRI 150 mg potahované tablety
maravirocom

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ViiV Healthcare (*logo*)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistr s 10 potahovanými tabletami po 300 mg maraviroku

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CELSENTRI 300 mg potahované tablety
maravirocum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ViiV Healthcare (*logo*)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička pro lahvičku obsahující perorální roztok maraviroku 20 mg/ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CELSENTRI 20 mg/ml perorální roztok
maravirocom

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje maravirocom 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje natrium-benzoát (E211): viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Obsah lahvičky:
230 ml perorálního roztoku
Balení obsahuje perorální aplikátor a adaptér na lahvičku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte do 30 °C.
Zlikvidujte 60 dní po prvním otevření.
Zlikvidujte do:

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/418/013

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

celsentri 20 mg/ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

Štítek na lahvičku – perorální roztok maraviroku 20 mg/ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CELSENTRI 20 mg/ml perorální roztok
maravirocom

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje maravirocom 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje natrium-benzoát (E211): viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Obsah lahvičky:
230 ml perorálního roztoku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte do 30 °C.
Zlikvidujte 60 dní po prvním otevření.
Zlikvidujte do:

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/418/013

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

CELSENTRI 25 mg potahované tablety
CELSENTRI 75 mg potahované tablety
CELSENTRI 150 mg potahované tablety
CELSENTRI 300 mg potahované tablety
maravirocum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci – viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek CELSENTRI a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek CELSENTRI užívat
3. Jak se přípravek CELSENTRI užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek CELSENTRI uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek CELSENTRI a k čemu se používá

Přípravek CELSENTRI obsahuje léčivou látku maravirok. Maravirok patří do skupiny léčiv nazývaných *antagonisté CCR5*. Přípravek CELSENTRI blokuje receptor zvaný CCR5, který HIV (virus lidské nedostatečnosti) používá k proniknutí do krevních buněk a jejich infikování (nákaze).

Přípravek CELSENTRI se užívá k léčbě infekce virem lidské imunodeficiency typu-1 (HIV-1) u dospělých, dospívajících a dětí od 2 let věku a s tělesnou hmotností alespoň 10 kg.

Přípravek CELSENTRI musí být užíván v kombinaci s jinými přípravky užívanými k léčbě infekce HIV. Tyto léčivé přípravky se nazývají léky proti HIV nebo antiretrovirotika.

Přípravek CELSENTRI, jako součást kombinované léčby, snižuje množství viru ve Vašem těle a udržuje ho na nízké úrovni. To pomáhá tělu zvýšit počet CD4 buněk v krvi. CD4 buňky jsou typem bílých krvinek, který je důležitý pro pomoc Vašemu tělu v boji s infekcí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek CELSENTRI užívat

Neužívejte přípravek CELSENTRI,

- jestliže jste **alergický(á)** (nebo je Vaše dítě alergické, je-li pacientem) na maravirok nebo na arašídý nebo sóju nebo na kteroukoli další složku přípravku CELSENTRI (*uvedenou v bodu 6*).

➔ **Porad'te se s lékařem**, pokud se domníváte, že se to Vás nebo Vašeho dítěte týká.

Upozornění a opatření

Před užitím nebo podáním přípravku CELSENTRI se porad'te se svým lékařem nebo lékárníkem.

Váš lékař Vám musí odebrat vzorky krve k testu, zda je přípravek CELSENTRI pro Vás (nebo Vaše dítě, je-li pacientem) vhodnou léčbou.

U některých osob užívajících CELSENTRI se vyvinuly závažné alergické reakce nebo kožní reakce (viz také „Závažné nežádoucí účinky“ v bodu 4).

Před zahájením léčby přípravkem se ujistěte, že je Váš lékař informován o tom, že máte (nebo Vaše dítě má) nebo jste v minulosti měl(a) cokoli z dále uvedeného:

- **jaterní problémy** včetně chronické **hepatitidy** (zánětu jater) B nebo C. Přípravek CELSENTRI užívalo pouze omezené množství osob s jaterními problémy. Vaše jaterní funkce budou asi muset být pečlivě sledovány (viz také „Jaterní problémy“ v bodu 4).
 - **nízký krevní tlak**, včetně závratí po rychlém postavení nebo posazení se nebo užíváte-li léky na snížení krevního tlaku. To je způsobeno náhlým poklesem krevního tlaku. Dojde-li k tomu, položte se, dokud se nebudete (Vaše dítě se nebude) cítit lépe.
 - **tuberkulóza (TBC) nebo závažné plísňové (mykotické) infekce.** Přípravek CELSENTRI by potenciálně mohl zvýšit riziko rozvoje infekcí.
 - **problémy s ledvinami.** To je **důležité zejména**, pokud také užíváte některé jiné léčivé přípravky (viz „Další léčivé přípravky a přípravek CELSENTRI“ dále v bodu 2).
 - **problémy se srdcem nebo oběhovým systémem.** Přípravek CELSENTRI užívalo pouze omezené množství osob se závažnými srdečními nebo oběhovými potížemi.
- ➔ **Oznamte svému lékaři před zahájením léčby, pokud se domníváte, že se Vás (Vašeho dítěte) cokoli z toho týká.**

Stavy, na které je nutno dávat pozor

U některých osob užívajících přípravky k léčbě infekce HIV se vyvinou jiné stavy, které mohou být závažné. Ty zahrnují:

- příznaky infekce a zánětu;
- bolest kloubů, ztuhlost a problémy s kostmi.

Musíte vědět o důležitých známkách a příznacích, na které si musíte během užívání přípravku CELSENTRI dát pozor.

- ➔ **Přečtěte si informaci „Další možné nežádoucí účinky kombinované léčby infekce virem HIV“ v bodu 4 této příbalové informace.**

Starší osoby

Přípravek CELSENTRI užívalo pouze omezené množství osob ve věku 65 let nebo starších. Patříte-li do této věkové skupiny, poraďte se o užívání přípravku CELSENTRI se svým lékařem.

Děti

Užívání přípravku CELSENTRI nebylo studováno u dětí mladších než 2 roky nebo s tělesnou hmotností nižší než 10 kg. Proto se přípravek CELSENTRI nedoporučuje dětem mladším než 2 roky nebo s tělesnou hmotností nižší než 10 kg.

Další léčivé přípravky a přípravek CELSENTRI

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte (užívá Vaše dítě), které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Oznamte svému lékaři nebo lékárníkovi, pokud během užívání přípravku CELSENTRI začnete (Vaše dítě začne) užívat nový léčivý přípravek.

Přípravky obsahující **třezalku tečkovanou** (*Hypericum perforatum*) pravděpodobně zabrání přípravku CELSENTRI účinkovat správně. **Během užívání přípravku CELSENTRI je nemáte užívat.**

Některé léčivé přípravky mohou změnit množství přípravku CELSENTRI v těle, jsou-li užity v tutéž dobu jako CELSENTRI. Ty zahrnují:

- jiné léčivé přípravky k léčbě infekce **HIV** nebo **hepatitidou C** (jako atazanavir, kobicistat, darunavir, efavirenz, etravirin, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, boceprevir, telaprevir);
 - **antibiotika** (klarithromycin, telithromycin, rifampicin, rifabutin);
 - **antimykotika** (ketokonazol, itrakonazol, flukonazol);
 - **antiepileptika** (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital).
- ➔ Oznamte svému lékaři, že užíváte (Vaše dítě užívá) některý z těchto léčivých přípravků. To lékaři umožní, aby předepsal správnou dávku přípravku CELSENTRI.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět:

- ➔ **porad'te se s lékařem** o rizicích a prospěchu užívání přípravku Celsentri.

U žen infikovaných HIV se kojení **nedoporučuje**, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.

Není známo, zda složky přípravku CELSENTRI mohou přecházet do mateřského mléka. Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, **porad'te se co nejdříve** se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek CELSENTRI může vyvolat závrať.

- ➔ **Neřid'te dopravní prostředek, nejezd'te na kole nebo neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje**, pokud si nejste jistý(á), že nejste ovlivněn(a).

Přípravek CELSENTRI obsahuje sójový lecithin a sodík

Neužívejte tento léčivý přípravek, jestliže jste alergický(á) na burské oříšky nebo sóju.

Přípravek CELSENTRI obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek CELSENTRI užívá

Vždy užívejte nebo podávejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Lékař Vám poradí, zda není lepší užívat CELSENTRI perorální roztok, pokud nejste schopen(schopna/Vaše dítě není schopno) polykat tablety.

Jaká dávka přípravku se užívá

Dospělí

Doporučená dávka přípravku CELSENTRI je 150 mg, 300 mg nebo 600 mg dvakrát denně v závislosti na ostatních léčivých přípravcích, které užíváte ve stejnou dobu. Vždy užívejte dávku doporučenou Vaším lékařem.

Osoby s problémy s ledvinami

Máte-li problém s ledvinami, lékař může Vaši dávku upravit.

- ➔ **Porad'te se s lékařem**, pokud se Vás to týká.

Dospívající a děti od 2 let věku a s tělesnou hmotností alespoň 10 kg

O správné dávce přípravku CELSENTRI rozhodne Váš lékař podle tělesné hmotnosti a jiných léčivých přípravků užívaných současně.

Přípravek CELSENTRI se může užívat s jídlem nebo bez jídla. Přípravek CELSENTRI se vždy užívá ústy.

Přípravek CELSENTRI se musí užívat v kombinaci s jinými léčivými přípravky k léčbě HIV. Pročtěte si v příbalové informaci těchto léčivých přípravků, jak tyto léky užívat.

Jestliže jste užil(a) nebo podal(a) více přípravku CELSENTRI, než jste měl(a)

Pokud jste náhodně užil(a) nebo podal(a) více přípravku CELSENTRI:

➔ **obrat' se ihned na svého lékaře nebo na nejbližší nemocnici.**

Jestliže jste zapomněl(a) užít nebo podat přípravek CELSENTRI

Jestliže jste vynechal(a) (Vaše dítě vynechalo) dávku přípravku CELSENTRI, vezměte si (podejte) vynechanou dávku co možná nejdříve a pokračujte s další dávkou v pravidelnou dobu.

Pokud je již téměř čas pro následující dávku, vynechanou dávku si neberte (nepodávejte). Počkejte na následující dávku v pravidelnou dobu.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a)/Vaše dítě přestalo) užívat přípravek CELSENTRI

Užívejte přípravek CELSENTRI, dokud Vám lékař neřekne, že máte přestat.

Užívání léčivého přípravku ve správnou dobu každý den je důležité, protože to zaručuje, že se infekce HIV ve Vašem těle nerozšiřuje. Proto je důležité, abyste přípravek CELSENTRI užíval(a)/Vaše dítě užívalo) správně tak, jak je uvedeno výše, dokud Vám lékař nedoporučí léčbu ukončit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Sdělte svému lékaři, pokud si všimnete jakýchkoliv zvláštností v souvislosti s Vaším zdravotním stavem nebo zdravotním stavem Vašeho dítěte.

Závažné nežádoucí účinky – okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc

Závažné alergické nebo kožní reakce

U některých osob užívajících CELSENTRI se vyvinuly závažné a život ohrožující kožní reakce a alergické reakce. Ty jsou vzácné a mohou se objevit až u 1 z 1 000 osob užívajících přípravek CELSENTRI.

Objeví-li se u Vás během užívání přípravku CELSENTRI jakýkoli z následujících příznaků:

- otok obličeje, rtů nebo jazyka;
- obtíže s dýcháním;
- rozsáhlá kožní vyrážka;
- horečka (zvýšená tělesná teplota);
- puchýřky a olupující se kůže, zejména kolem úst, nosu, očí a genitálií (zevních pohlavních orgánů),

➔ **vyhledejte neprodleně lékaře. Přestaňte okamžitě přípravek CELSENTRI užívat.**

Problémy s játry

Tyto stavy jsou vzácné a mohou se objevit až u 1 z 1 000 osob užívajících přípravek CELSENTRI. Příznaky zahrnují:

- ztrátu chuti k jídlu;
- pocit na zvracení nebo zvracení;
- žluté zbarvení kůže nebo očí;
- kožní vyrážku nebo svědění;
- pocit velké únavy;
- bolest nebo citlivost břicha;
- tmavé zbarvení moči;
- ospalost a zmatenost;
- horečku (zvýšenou teplotu).

➔ Pokud se u Vás vyskytnou tyto příznaky, **vyhledejte neprodleně lékaře. Přestaňte užívat přípravek CELSENTRI.**

Další nežádoucí účinky

Časté nežádoucí účinky

Ty se mohou objevit až u 1 až 10 ze 100 osob:

- průjem, pocit nevolnosti, bolest žaludku, plynatost;
- ztráta chuti k jídlu;
- bolest hlavy, problémy se spánkem, deprese;
- vyrážka (*viz také „Závažné alergické nebo kožní reakce“ výše v bodu 4*);
- pocit slabosti nebo ztráta energie, chudokrevnost (pozorovaná ve výsledcích krevních testů);
- zvýšení hladin jaterních enzymů (pozorované ve výsledcích krevních testů), což může být známkou problémů s játry (*viz také „Problémy s játry“ výše v bodu 4*).

Méně časté nežádoucí účinky

Ty se mohou objevit až u 1 ze 100 osob:

- plicní infekce;
- mykotické infekce jícnu;
- záchvaty (křeče);
- pocit závratí, pocit na omdlení nebo točení hlavy po postavení se;
- selhání ledvin, přítomnost bílkoviny v moči;
- zvýšení hladiny látky zvané CPK (pozorované ve výsledcích krevních testů), což je známkou zanícení nebo poškození svalů.

Vzácné nežádoucí účinky

Ty se mohou objevit až u 1 z 1 000 osob:

- bolest na hrudi (způsobená sníženým průtokem krve do srdce);
- úbytek svalové hmoty;
- některé typy zhoubného nádorového onemocnění, jako je onemocnění jícnu a žlučovodu;
- snížení počtu krevních buněk (pozorované ve výsledcích krevních testů).

Další možné nežádoucí účinky kombinované léčby infekce virem HIV

U osob užívajících kombinovanou léčbu infekce HIV se mohou objevit i další nežádoucí účinky.

Příznaky infekce a zánětu

Osoby s pokročilou infekcí HIV (AIDS) mají slabý imunitní systém a jsou náchylnější k vývoji závažných infekcí (*oportunní infekce*). Po zahájení léčby imunitní systém posílí a může s infekcemi bojovat.

Příznaky infekce a zánětu se mohou vyvinout, protože:

- staré skryté infekce znovu vzplanou, jak proti nim tělo bojuje
- nebo imunitní systém napadne zdravou tělní tkáň (*autoimunitní poruchy*).

Tyto příznaky autoimunitních poruch se mohou vyvinout mnoho měsíců po zahájení užívání léčivého přípravku k léčbě infekce HIV. Příznaky obvykle zahrnují:

- svalovou slabost;
- slabost začínající v rukách a nohách a postupující směrem k trupu;
- palpitace (bušení srdce) nebo třes;
- hyperaktivitu (nadměrný neklid a pohyblivost).

Objeví-li se u Vás jakýkoli příznak infekce nebo zaznamenáte-li jakýkoli z příznaků uvedených výše:

➔ **oznamte to okamžitě svému lékaři.** Neužívejte žádné léčivé přípravky proti infekci bez porady s lékařem.

Bolest kloubů, ztuhlost a problémy s kostmi

U některých osob, které užívají kombinovanou léčbu infekce virem HIV, se může objevit onemocnění nazývané *osteonekróza*. Při tomto onemocnění části kostní tkáň odumírají z důvodu nedostatečného cévního zásobení kostí.

Není známo, jak často se tyto stavy vyskytují. S větší pravděpodobností se u Vás objeví, pokud:

- užíváte kombinovanou léčbu delší dobu;
- rovněž užíváte protizánětlivé léky nazývané kortikosteroidy;
- konzumujete alkohol;
- je Váš imunitní systém velmi slabý;
- trpíte nadváhou.

Příznaky, kterým je třeba věnovat pozornost, zahrnují:

- ztuhlost kloubů;
- bolesti (zvláště kyčlí, kolen a ramen);
- obtíže s pohybem.

Pokud zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků:

➔ **oznamte to svému lékaři.**

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek CELSENTRI uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Přípravek CELSENTRI nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, blistru nebo lahvičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek CELSENTRI obsahuje

- Léčivou látkou je maravirosum. Jedna potahovaná tableta obsahuje buď maravirosum 25 mg, 75 mg, 150 mg nebo 300 mg.
- Pomocnými látkami jsou:

Jádro tablety: mikrokrytalická celulóza, hydrogenfosforečnan vápenatý, sodná sůl karboxymethylškrobu, magnesium-stearát.

Potahová vrstva: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol 3350, mastek, sójový lecitin, hlinitý lak indigokarmínu (E132).

Jak přípravek CELSENTRI vypadá a co obsahuje toto balení

CELSENTRI potahované tablety jsou modře zbarvené s potiskem „MVC 25“, „MVC 75“, „MVC 150“ nebo „MVC 300“.

CELSENTRI 25 mg a CELSENTRI 75 mg potahované tablety se dodávají v lahvičkách se 120 tabletami.

CELSENTRI 150 mg a 300 mg potahované tablety se dodávají v lahvičkách se 180 tabletami nebo v blistrech v balení po 30, 60, 90 potahovaných tabletách a ve vícečetném balení obsahujícím 180 (2x 90) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

CELSENTRI 20 mg/ml perorální roztok maravirocom

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci – viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek CELSENTRI a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek CELSENTRI užívat
3. Jak se přípravek CELSENTRI užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek CELSENTRI uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek CELSENTRI a k čemu se používá

Přípravek CELSENTRI obsahuje léčivou látku maravirok. Maravirok patří do skupiny léčiv nazývaných *antagonisté CCR5*. Přípravek CELSENTRI blokuje receptor zvaný CCR5, který HIV (virus lidské nedostatečnosti) používá k proniknutí do krevních buněk a jejich infikování (nákaze).

Přípravek CELSENTRI se užívá k léčbě infekce virem lidské imunodeficiency typu-1 (HIV-1) u dospělých, dospívajících a dětí od 2 let věku a s tělesnou hmotností alespoň 10 kg.

Přípravek CELSENTRI musí být užíván v kombinaci s jinými přípravky užívanými k léčbě infekce HIV. Tyto léčivé přípravky se nazývají léky proti HIV nebo antiretrovirotika.

Přípravek CELSENTRI, jako součást kombinované léčby, snižuje množství viru ve Vašem těle a udržuje ho na nízké úrovni. To pomáhá tělu zvýšit počet CD4 buněk v krvi. CD4 buňky jsou typem bílých krvinek, který je důležitý pro pomoc Vašemu tělu v boji s infekcí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek CELSENTRI užívat

Neužívejte přípravek CELSENTRI,

- jestliže jste **alergický(á)** (nebo je Vaše dítě alergické, je-li pacientem) na maravirok nebo na kteroukoli další složku přípravku CELSENTRI (*uvedenou v bodu 6*).

➔ **Porad'te se s lékařem**, pokud se domníváte, že se to Vás nebo Vašeho dítěte týká.

Upozornění a opatření

Před užitím nebo podáním přípravku CELSENTRI se porad'te se svým lékařem nebo lékárníkem.

Váš lékař Vám musí odebrat vzorky krve k testu, zda je přípravek CELSENTRI pro Vás (nebo Vaše dítě, je-li pacientem) vhodnou léčbou.

U některých osob užívajících CELSENTRI se vyvinuly závažné alergické reakce nebo kožní reakce (viz také „Závažné nežádoucí účinky“ v bodu 4).

Před zahájením léčby přípravkem se ujistěte, že je Váš lékař informován o tom, že máte (nebo Vaše dítě má) nebo jste v minulosti měl(a) cokoli z dále uvedeného:

- **jaterní problémy** včetně chronické **hepatitidy (zánětu jater)** B nebo C. Přípravek CELSENTRI užívalo pouze omezené množství osob s jaterními problémy. Vaše jaterní funkce budou asi muset být pečlivě sledovány (viz také „Jaterní problémy“ v bodu 4).
 - **nízký krevní tlak**, včetně závratí po rychlém postavení nebo posazení se nebo užíváte-li léky na snížení krevního tlaku. To je způsobeno náhlým poklesem krevního tlaku. Dojde-li k tomu, položte se, dokud se nebudete (Vaše dítě se nebude) cítit lépe.
 - **tuberkulóza (TBC)** nebo závažné **plísňové (mykotické) infekce**. Přípravek CELSENTRI by potenciálně mohl zvýšit riziko rozvoje infekcí.
 - **problémy s ledvinami**. To je **důležité zejména**, pokud také užíváte některé jiné léčivé přípravky (viz „Další léčivé přípravky a přípravek CELSENTRI“ dále v bodu 2).
 - **problémy se srdcem nebo oběhovým systémem**. Přípravek CELSENTRI užívalo pouze omezené množství osob se závažnými srdečními nebo oběhovými potížemi.
- ➔ **Oznamte svému lékaři** před zahájením léčby, pokud se domníváte, že se Vás (Vašeho dítěte) cokoli z toho týká.

Stavy, na které je nutno dávat pozor

U některých osob užívajících přípravky k léčbě infekce HIV se vyvinou jiné stavy, které mohou být závažné. Ty zahrnují:

- příznaky infekce a zánětu;
- bolest kloubů, ztuhlost a problémy s kostmi.

Musíte vědět o důležitých známkách a příznacích, na které si musíte během užívání přípravku CELSENTRI dát pozor.

- ➔ **Přečtěte si informaci „Další možné nežádoucí účinky kombinované léčby infekce virem HIV“ v bodu 4 této příbalové informace.**

Starší osoby

Přípravek CELSENTRI užívalo pouze omezené množství osob ve věku 65 let nebo starších. Patříte-li do této věkové skupiny, poraďte se o užívání přípravku CELSENTRI se svým lékařem.

Děti

Užívání přípravku CELSENTRI nebylo studováno u dětí mladších než 2 roky nebo s tělesnou hmotností nižší než 10 kg. Proto se přípravek CELSENTRI nedoporučuje dětem mladším než 2 roky nebo s tělesnou hmotností nižší než 10 kg.

Další léčivé přípravky a přípravek CELSENTRI

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte (užívá Vaše dítě), které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Oznamte svému lékaři nebo lékárníkovi, pokud během užívání přípravku CELSENTRI začnete (Vaše dítě začne) užívat nový léčivý přípravek.

Přípravky obsahující **třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*)** pravděpodobně zabrání přípravku CELSENTRI účinkovat správně. **Během užívání přípravku CELSENTRI je nemáte užívat.**

Některé léčivé přípravky mohou změnit množství přípravku CELSENTRI v těle, jsou-li užity v tutéž dobu jako CELSENTRI. Ty zahrnují:

- jiné léčivé přípravky k léčbě infekce **HIV** nebo **hepatitidou C** (jako atazanavir, kobicistat, darunavir, efavirenz, etravirin, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, boceprevir, telaprevir);
 - **antibiotika** (klarithromycin, telithromycin, rifampicin, rifabutin);
 - **antimykotika** (ketokonazol, itrakonazol, flukonazol);
 - **antiepileptika** (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital).
- ➔ Oznamte svému lékaři, že užíváte (Vaše dítě užívá) některý z těchto léčivých přípravků. To lékaři umožní, aby předepsal správnou dávku přípravku CELSENTRI.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět:

➔ **poradte se s lékařem** o rizicích a prospěchu užívání přípravku Celsentri.

U žen infikovaných HIV se kojení **nedoporučuje**, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.

Není známo, zda složky přípravku CELSENTRI mohou přecházet do mateřského mléka. Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, **poradte se co nejdříve** se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek CELSENTRI může vyvolat závrať.

➔ **Neřidte dopravní prostředek, nejezděte na kole nebo neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje**, pokud si nejste jistý(á), že nejste ovlivněn(a).

Přípravek CELSENTRI obsahuje natrium-benzoát a sodík

Přípravek CELSENTRI obsahuje 1 mg natrium-benzoátu (E211) v 1 ml perorálního roztoku.

Přípravek CELSENTRI obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 ml perorálního roztoku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek CELSENTRI užívá

Vždy užívejte nebo podávejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Lékař Vám poradí, zda není lepší užívat CELSENTRI perorální roztok, pokud nejste schopen(schopna/Vaše dítě není schopno) polykat tablety.

Jaká dávka přípravku se užívá

Dospělí

Doporučená dávka přípravku CELSENTRI je buď **150 mg (7,5 ml)**, **300 mg (15 ml)** nebo **600 mg (30 ml) dvakrát denně** v závislosti na ostatních léčivých přípravcích, které užíváte ve stejnou dobu. Vždy užívejte dávku doporučenou Vaším lékařem.

Osoby s problémy s ledvinami

Máte-li problém s ledvinami, lékař může Vaši dávku upravit.

➔ **Poradte se s lékařem**, pokud se Vás to týká.

Dospívající a děti od 2 let věku a s tělesnou hmotností alespoň 10 kg

O správné dávce přípravku CELSENTRI rozhodne Váš lékař podle tělesné hmotnosti a jiných léčivých přípravků užívaných současně.

Návod, jak odměřit a užít (nebo podat) dávku léčivého přípravku, je uveden v diagramu a pokynech na konci tohoto bodu.

Přípravek CELSENTRI se může užívat s jídlem nebo bez jídla. Přípravek CELSENTRI se vždy užívá ústy.

Přípravek CELSENTRI se musí užívat v kombinaci s jinými léčivými přípravky k léčbě HIV. Pročtěte si v příbalové informaci těchto léčivých přípravků, jak tyto léky užívat.

Jestliže jste užil(a) nebo podal(a) více přípravku CELSENTRI, než jste měl(a)

Pokud jste náhodně užil(a) nebo podal(a) více přípravku CELSENTRI:

➔ **obrat' se ihned na svého lékaře nebo na nejbližší nemocnici.**

Jestliže jste zapomněl(a) užít nebo podat přípravek CELSENTRI

Jestliže jste vynechal(a) (Vaše dítě vynechalo) dávku přípravku CELSENTRI, vezměte si (podejte) vynechanou dávku co možná nejdříve a pokračujte s další dávkou v pravidelnou dobu.

Pokud je již téměř čas pro následující dávku, vynechanou dávku si neberte (nepodávejte). Počkejte na následující dávku v pravidelnou dobu.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

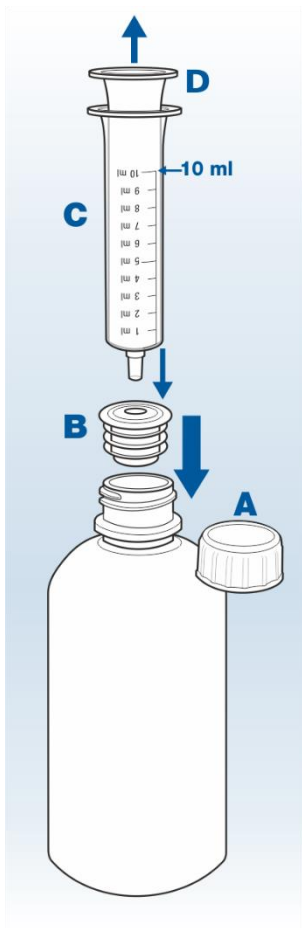
Jestliže jste přestal(a)/Vaše dítě přestalo) užívat přípravek CELSENTRI

Užívejte přípravek CELSENTRI, dokud Vám lékař neřekne, že máte přestat.

Užívání léčivého přípravku ve správnou dobu každý den je důležité, protože to zaručuje, že se infekce HIV ve Vašem těle nerozšiřuje. Proto je důležité, abyste přípravek CELSENTRI užíval(a)/Vaše dítě užívalo) správně tak, jak je uvedeno výše, dokud Vám lékař nedoporučí léčbu ukončit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Jak odměřit dávku a užít léčivý přípravek



K přesnému odměření své dávky použijte aplikátor, který je součástí dodávaného balení.

1. **Sejměte z lahvičky uzávěr (A).** Víčko odložte tak, abyste jej neztratil(a).
2. Držte lahvičku pevně. **Do jejího hrdla zasuňte umělohmotný adaptér (B)**, jak nejvíce to jde.
3. Do adaptéru **upevněte aplikátor (C)**.
4. Obaťte lahvičku dnem vzhůru.
5. **Vytažením pístu aplikátoru (D)** natáhněte do aplikátoru první část předepsané dávky.
6. Obaťte lahvičku zpět do polohy hrdlem vzhůru. **Vyjměte aplikátor** z adaptéru.
7. **Vložte aplikátor do úst (Vašich nebo Vašeho dítěte)** a nasměrujte hrot aplikátoru proti vnitřní straně tváře. **Vyprázdněte aplikátor stlačením pístu**, které má být pomalé, abyste měl(a) dost času na spolknutí roztoku. Rychlé vystříknutí roztoku dozadu do hrdla by mohlo vyvolat dávení nebo dušení.
8. **Opakujte výše uvedené kroky v bodech 3 až 7**, dokud neužijete celou dávku přípravku. Např., pokud Vaše dávka roztoku je 15 ml, je třeba jeden a půl aplikátoru.
9. **Sejměte aplikátor** a důkladně ho **umyjte** v čisté vodě, poté co jste ho přestal(a) používat. Před opětovným použitím ho nechte vyschnout.
10. **Pevně uzavřete lahvičku** uzávěrem, aniž byste vyndal(a) adaptér.

Znehodnoťte veškerý nepoužitý perorální roztok po 60 dnech od prvního otevření lahvičky.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Sdělte svému lékaři, pokud si všimnete jakýchkoliv zvláštností v souvislosti s Vaším zdravotním stavem nebo zdravotním stavem Vašeho dítěte.

Závažné nežádoucí účinky – okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc

Závažné alergické nebo kožní reakce

U některých osob užívajících CELSENTRI se vyvinuly závažné a život ohrožující kožní reakce a alergické reakce. Ty jsou vzácné a mohou se objevit až u 1 z 1 000 osob užívajících přípravek CELSENTRI.

Objeví-li se u Vás během užívání přípravku CELSENTRI jakýkoli z následujících příznaků:

- otok obličeje, rtů nebo jazyka;
 - obtíže s dýcháním;
 - rozsáhlá kožní vyrážka;
 - horečka (zvýšená tělesná teplota);
 - puchýřky a olupující se kůže, zejména kolem úst, nosu, očí a genitálií (zevních pohlavních orgánů),
- ➔ **vyhledejte neprodleně lékaře. Přestaňte okamžitě přípravek CELSENTRI užívat.**

Problémy s játry

Tyto stavy jsou vzácné a mohou se objevit až u 1 z 1 000 osob užívajících přípravek CELSENTRI.

Příznaky zahrnují:

- ztrátu chuti k jídlu;
- pocit na zvracení nebo zvracení;
- žluté zbarvení kůže nebo očí;
- kožní vyrážku nebo svědění;
- pocit velké únavy;
- bolest nebo citlivost břicha;
- tmavé zbarvení moči;
- ospalost a zmatenost;
- horečku (zvýšenou teplotu).

➔ Pokud se u Vás vyskytnou tyto příznaky, **vyhledejte neprodleně lékaře. Přestaňte užívat přípravek CELSENTRI.**

Další nežádoucí účinky

Časté nežádoucí účinky

Ty se mohou objevit až u 1 až 10 ze 100 osob:

- průjem, pocit nevolnosti, bolest žaludku, plynatost;
- ztráta chuti k jídlu;
- bolest hlavy, problémy se spánkem, deprese;
- vyrážka (viz také „Závažné alergické nebo kožní reakce“ výše v bodu 4);
- pocit slabosti nebo ztráta energie, chudokrevnost (pozorovaná ve výsledcích krevních testů);
- zvýšení hladin jaterních enzymů (pozorované ve výsledcích krevních testů), což může být známkou problémů s játry (viz také „Problémy s játry“ výše v bodu 4).

Méně časté nežádoucí účinky

Ty se mohou objevit až u 1 ze 100 osob:

- plicní infekce;
- mykotické infekce jícnu;
- záchvaty (křeče);
- pocit závratí, pocit na omdlení nebo točení hlavy po postavení se;
- selhání ledvin, přítomnost bílkoviny v moči;
- zvýšení hladiny látky zvané CPK (pozorované ve výsledcích krevních testů), což je známkou zanícení nebo poškození svalů.

Vzácné nežádoucí účinky

Ty se mohou objevit až u 1 z 1 000 osob:

- bolest na hrudi (způsobená sníženým průtokem krve do srdce);
- úbytek svalové hmoty;
- některé typy zhoubného nádorového onemocnění, jako je onemocnění jícnu a žlučovodu;
- snížení počtu krevních buněk (pozorované ve výsledcích krevních testů).

Další možné nežádoucí účinky kombinované léčby infekce virem HIV

U osob užívajících kombinovanou léčbu infekce HIV se mohou objevit i další nežádoucí účinky.

Příznaky infekce a zánětu

Osoby s pokročilou infekcí HIV (AIDS) mají slabý imunitní systém a jsou náchylnější k vývoji závažných infekcí (*oportunní infekce*). Po zahájení léčby imunitní systém posílí a může s infekcemi bojovat.

Příznaky infekce a zánětu se mohou vyvinout, protože:

- staré skryté infekce znovu vzplanou, jak proti nim tělo bojuje
- nebo imunitní systém napadne zdravou tělní tkáň (*autoimunitní poruchy*).

Tyto příznaky autoimunitních poruch se mohou vyvinout mnoho měsíců po zahájení užívání léčivého přípravku k léčbě infekce HIV. Příznaky obvykle zahrnují:

- svalovou slabost;
- slabost začínající v rukách a nohách a postupující směrem k trupu.
- palpitace (bušení srdce) nebo třes;
- hyperaktivitu (nadměrný neklid a pohyblivost).

Objeví-li se u Vás jakýkoli příznak infekce nebo zaznamenáte-li jakýkoli z příznaků uvedených výše:

➔ **oznamte to okamžitě svému lékaři.** Neužívejte žádné léčivé přípravky proti infekci bez porady s lékařem.

Bolest kloubů, ztuhlost a problémy s kostmi

U některých osob, které užívají kombinovanou léčbu infekce virem HIV, se může objevit onemocnění nazývané *osteonekróza*. Při tomto onemocnění části kostní tkáň odumírají z důvodu nedostatečného cévního zásobení kostí.

Není známo, jak často se tyto stavy vyskytují. S větší pravděpodobností se u Vás objeví, pokud:

- užíváte kombinovanou léčbu delší dobu;
- rovněž užíváte protizánětlivé léky nazývané kortikosteroidy;
- konzumujete alkohol;
- je Váš imunitní systém velmi slabý;
- trpíte nadváhou.

Příznaky, kterým je třeba věnovat pozornost, zahrnují:

- ztuhlost kloubů;
- bolesti (zvláště kyčlí, kolen a ramen);
- obtíže s pohybem.

Pokud zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků:

➔ **oznamte to svému lékaři.**

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek CELSENTRI uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Přípravek CELSENTRI nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce nebo lahvičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte perorální roztok při teplotě do 30 °C.

Znehodnoťte 60 dní po prvním otevření. Na vyznačené místo na krabičce napište datum, kdy má být perorální roztok zlikvidován. Datum zapište, jakmile lahvičku poprvé otevřete.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek CELSENTRI obsahuje

- Léčivou látkou je maravirocum. Jeden ml perorálního roztoku obsahuje maravirocum 20 mg.

Pomocnými látkami jsou: kyselina citronová, dihydrát natrium-citrátu, sukralosa, natrium-benzoát (E211), tekuté jahodové aroma, čištěná voda

Jak přípravek CELSENTRI vypadá a co obsahuje toto balení

CELSENTRI perorální roztok se dodává v krabičce obsahující lahvičku z polyethylenu o vysoké hustotě s dětským bezpečnostním uzávěrem. Roztok je bezbarvý s jahodovou příchutí. Lahvička obsahuje 230 ml roztoku maraviroku (20 mg/ml). Balení obsahuje také aplikátor a adaptér na lahvičku, který se před použitím zasune do hrdla lahvičky.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: +370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: +359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: +36 80088309

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: +357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: +371 80205045

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: +356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA.
Tel: + 351 21 094 08 01
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
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.