

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CELSENTRI 25 mg филмирани таблетки  
CELSENTRI 75 mg филмирани таблетки  
CELSENTRI 150 mg филмирани таблетки  
CELSENTRI 300 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### CELSENTRI 25 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg маравирок (maraviroc).

Помощно вещество с известно действие: всяка филмирана таблетка от 25 mg съдържа 0,14 mg соев лецитин.

### CELSENTRI 75 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg маравирок (maraviroc).

Помощно вещество с известно действие: всяка филмирана таблетка от 75 mg съдържа 0,42 mg соев лецитин.

### CELSENTRI 150 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg маравирок (maraviroc).

Помощно вещество с известно действие: всяка филмирана таблетка от 150 mg съдържа 0,84 mg соев лецитин.

### CELSENTRI 300 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg маравирок (maraviroc).

Помощно вещество с известно действие: всяка филмирана таблетка от 300 mg съдържа 1,68 mg соев лецитин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

### CELSENTRI 25 mg филмирани таблетки

Сини, двойноизпъкнали, овални филмирани таблетки, с приблизителни размери 4,6 mm x 8,0 mm и с вдлъбнато релефно означение "MVC 25".

### CELSENTRI 75 mg филмирани таблетки

Сини, двойноизпъкнали, овални филмирани таблетки, с приблизителни размери 6,74 mm x 12,2 mm и с вдлъбнато релефно означение "MVC 75".

### CELSENTRI 150 mg филмирани таблетки

Сини, двойноизпъкнали, овални филмирани таблетки, с приблизителни размери 8,56 mm x 15,5 mm и с вдлъбнато релефно означение "MVC 150".

## CELSENTRI 300 mg филмирани таблетки

Сини, двойноизпъкнали, овални филмирани таблетки, с приблизителни размери 10,5 mm x 19,0 mm и с вдлъбнато релефно означение “MVC 300”.

### **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

#### **4.1 Терапевтични показания**

CELSENTRI, в комбинация с други антиретровирусни лекарства, е показан при възрастни, юноши и деца на и над 2-годишна възраст и с телесно тегло най-малко 10 kg, с предходно лечение, инфектирани само с откриваем CCR5-тропен HIV-1 (вж. точки 4.2 и 5.1).

#### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Терапията трябва да бъде започната от лекар, с опит в лечението на HIV-инфекции.

##### Дозировка

Преди използването на CELSENTRI трябва да се потвърди, че се открива само CCR5-тропен HIV-1 (напр. CXCR4 или двоен/смесен тропен вирус не се открива), като се използва адекватен валидиран и чувствителен метод на определяне на наскоро взети кръвни проби. Методът, използван в клиничните проучвания на CELSENTRI, е Monogram Trofile assay (вж. точки 4.4 и 5.1). Вирусният тропизъм не може да бъде безопасно предвиден от анамнезата на лечението и оценка на съхранените проби.

Понастоящем няма данни, свързани с повторна употреба на CELSENTRI при пациенти, при които към момента се открива само CCR5-тропен HIV-1, но са с анамнеза за неуспех на CELSENTRI (или други CCR5 антагонисти) при CXCR4 или двоен/смесен тропен вирус. Няма данни, свързани с преминаването от лекарствен продукт от различен антиретровирусен клас на CELSENTRI при пациенти с вирусологична супресия. Трябва да се обмислят алтернативни възможности на лечение.

##### *Възрастни*

Препоръчителната доза CELSENTRI е 150 mg (с мощен CYP3A инхибитор със или без мощен CYP3A индуктор), 300 mg (без мощни CYP3A инхибитори или индуктори) или 600 mg два пъти дневно (с мощен CYP3A индуктор без мощен CYP3A инхибитор) в зависимост от взаимодействията със съпътстващата антиретровирусна терапия и други лекарствени продукти (вж. точка 4.5).

##### *Деца от 2-годишна възраст и с телесно тегло най-малко 10 kg*

Препоръчителната доза CELSENTRI трябва да се основава на телесното тегло (kg) и не трябва да превишава препоръчителната доза при възрастни. Ако не е сигурно, че детето ще може да погълне CELSENTRI таблетки, трябва да се предпише пероралният разтвор (20 mg/ml) (вижте Кратката характеристика на продукта на CELSENTRI перорален разтвор).

Препоръчителната доза CELSENTRI се различава в зависимост от взаимодействията със съпътстващата антиретровирусна терапия и други лекарствени продукти. Вижте точка 4.5 за съответната дозировка при възрастни.

Много лекарства имат силен ефект върху експозицията на маравирок поради взаимодействия лекарство-лекарство. Преди да определите дозата на CELSENTRI според телесното тегло, моля вижте Таблица 2 в точка 4.5, за да определите внимателно съответната доза при възрастни. Съответната педиатрична доза след това може да се определи от Таблица 1 по-долу. Ако все още съществува несигурност, обърнете се към фармацевт за съвет.

**Таблица 1 Препоръчителна схема на прилагане при деца на и над 2-годишна възраст и с телесно тегло най-малко 10 kg**

Дозировка при възрастни*	Съпътстващо лечение	Доза на CELSENTRI при деца въз основа на теглото			
		10 до под 20 kg	20 до под 30 kg	30 до под 40 kg	най-малко 40 kg
150 mg два пъти дневно	CELSENTRI с продукти, които са мощни СУРЗА инхибитори (със или без СУРЗА индуктор)	50 mg два пъти дневно	75 mg два пъти дневно	100 mg два пъти дневно	150 mg два пъти дневно
300 mg два пъти дневно	CELSENTRI с продукти, които не са мощни СУРЗА инхибитори или мощни СУРЗА индуктори	Липсват данни, които да подкрепят тези дози		300 mg два пъти дневно	300 mg два пъти дневно
600 mg два пъти дневно	CELSENTRI с продукти, които са СУРЗА индуктори (без мощен СУРЗА инхибитор)	Липсват данни, които да подкрепят тези дози и CELSENTRI не се препоръчва при деца, приемащи съпътстващи взаимодействия лекарства продукти, които при възрастни изискват доза от 600 mg два пъти дневно.			

\* Въз основа на взаимодействия лекарство-лекарство (вижте точка 4.5)

#### Специални популации

##### *Старческа възраст*

Опитът при пациенти > 65 години е ограничен (вж. точка 5.2), затова CELSENTRI трябва да се използва с повишено внимание при тази популация.

##### *Бъбречно увреждане*

При възрастни пациенти с креатининов клирънс <80 ml/min, които приемат също мощни СУРЗА4 инхибитори, дозовият интервал на маравирок трябва да се коригира на 150 mg веднъж дневно (вж. точки 4.4 и 4.5).

Примери за средства/схеми с подобна мощна СУРЗА4-инхибиторна активност са:

- „усилени” с ритонавир протеазни инхибитори (с изключение на типранавир/ритонавир),
- кобицистат,
- итраконазол, вориконазол, кларитромицин и телитромицин,
- телапревир и боцепревир.

CELSENTRI трябва да се използва с повишено внимание при възрастни пациенти с тежко бъбречно увреждане (CL<sub>cr</sub> < 30 ml/min), които приемат мощни СYP3A4 инхибитори (вж. точки 4.4 и 5.2).

Няма налични данни, за да се препоръча специфична доза при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане. По тази причина CELSENTRI трябва да се използва с повишено внимание при тази популация.

#### *Чернодробно увреждане*

Има ограничени данни при възрастни пациенти с чернодробно увреждане и няма налични данни, за да се препоръча специфична доза при педиатрични пациенти. Затова CELSENTRI трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

#### *Педиатрични пациенти (деца под 2-годишна възраст или с телесно тегло под 10 kg)*

Безопасността и ефикасността на CELSENTRI при деца под 2-годишна възраст или с телесно тегло под 10 kg не са установени (вж. точка 5.2). Липсват данни.

#### Начин на приложение

##### Перорално приложение

CELSENTRI може да се приема със или без храна.

### **4.3 Противопоказания**

Свърхчувствителност към активното вещество или към фъстъци, или към соя, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Общи

Въпреки че е доказано, че ефективната вирусна супресия с антиретровирусна терапия значително намалява риска от предаване по полов път, остатъчен риск не може да се изключи. Трябва да се вземат предпазни мерки, в съответствие с националните указания, за да се предотврати предаване на инфекцията.

#### Чернодробно заболяване

Безопасността и ефикасността на маравирик не са били специално проучени при пациенти със значими подлежащи чернодробни нарушения.

Съобщавани са случаи на хепатоксичност и на чернодробна недостатъчност с алергичен характер, свързани с приема на маравирик. В допълнение се наблюдава повишаване на чернодробните нежелани реакции със маравирик по време на проучвания при пациенти с HIV-инфекции с предходно лечение, въпреки че няма общо повишаване от 3-4 степен по АСТG на стойностите на показателите за чернодробната функция (вж. точка 4.8). Хепатобилиарните нарушения, съобщавани при първично нелекувани пациенти, са били нечести и балансирани между лекуваните групи (вж. точка 4.8). При пациенти със съществуваща чернодробна дисфункция, включително хроничен активен хепатит може да има повишена честота на отклоненията в показателите за чернодробната функция по време на комбинираната антиретровирусна терапия и трябва да се проследяват според стандартната практика.

Спирането на маравирик трябва да се обмисли сериозно при всеки пациент с признаци или симптоми за остър хепатит, особено ако се предполага лекарствено свързана

свръхчувствителност или с повишени чернодробни трансаминази, комбинирани с обрив или други системни симптоми, свързани с потенциална свръхчувствителност (напр. сърбящ обрив, еозинофилия или повишен IgE).

Има ограничени данни при пациенти с хепатит В и/или С вирусна коинфекция (вж. точка 5.1). Трябва да се обърне внимание, когато се лекуват тези пациенти. В случай на съпътстваща антивирусна терапия за хепатит В и/или С, моля направете справка в съответната кратка характеристика на тези лекарствени продукти.

Опитът при пациенти с намалена чернодробна функция е ограничен, поради което маравинок трябва да се използва с повишено внимание при тази популация (вж. точки 4.2 и 5.2).

#### Тежки кожни реакции и реакции на свръхчувствителност

Съобщавани са реакции на свръхчувствителност, включително тежки и потенциално животозастрашаващи случаи, при пациенти, приемащи маравинок, най-често едновременно с лекарствени продукти, които са свързани с развитие на подобни реакции. Тези реакции включват обрив, повишена температура и понякога органна дисфункция и чернодробна недостатъчност. При поява на признаци и симптоми на тежки кожни реакции или реакции на свръхчувствителност трябва незабавно да се спре приемът на маравинок и останалите суспектни средства. Трябва да се проследяват клиничното състояние и съответната биохимия на кръвта и да се започне подходящо симптоматично лечение.

#### Сърдечносъдова безопасност

Съществуват ограничени данни за употребата на маравинок при пациенти с тежко сърдечносъдово заболяване, затова трябва да се обърне специално внимание, когато се лекуват такива пациенти със маравинок. В основните проучвания при пациенти с предходно лечение, събитията, свързани с коронарна болест на сърцето, са по-чести при пациентите, лекувани със маравинок, отколкото при тези на плацебо (11 по време на 609 пациентогодини срещу 0 по време на 111 пациентогодини проследяване). При лечение на нелекувани пациенти такива случаи са били с еднакво ниска честота при маравинок и контролния продукт (ефавиренц).

#### Постурална хипотония

Когато маравинок е бил приложен при проучвания със здрави доброволци в дози, по-високи от препоръчителната доза, са били наблюдавани случаи на симптоматична постурална хипотония с по-висока честота, в сравнение с плацебо. Необходимо е повишено внимание, когато маравинок се прилага при пациенти, приемащи едновременно лекарствени продукти, за които е известно, че понижават кръвното налягане. Маравинок също така трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност и при пациенти, които имат рискови фактори за постурална хипотония или в миналото са имали такава. Пациенти със сърдечно-съдови заболявания могат да са с повишен риск от сърдечно-съдови нежелани реакции, предизвикани от постурална хипотония.

#### Бъбречно увреждане

Може да се наблюдава повишен риск от постурална хипотония при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, лекувани с мощни СУРЗА инхибитори или „усилени” протеазни инхибитори (PIs) и маравинок. Този риск се дължи на потенциалното повишение на максималните концентрации на маравинок, когато маравинок се прилага едновременно с мощни СУРЗА инхибитори или „усилени” PIs при тези пациенти.

### Синдром на имунна реактивация

При HIV-инфектирани пациенти с тежка имунна недостатъчност по времето на започване на комбинирана антиретровирусна терапия (CART), може да възникне възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични патогени, която да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено тези реакции се наблюдават в първите няколко седмици или месеци от започване на CART. Клинично значими примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci* (известен преди като *Pneumocystis carinii*). Всички симптоми на възпаление трябва да се оценят и да се започне лечение, когато е необходимо. В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението.

### Тропизъм

Маравирук трябва да се използва единствено при пациенти, инфектирани само с откриваем CCR5-тропен HIV-1 (т.е. CXCR4 или двоен/смесен тропен вирус не се открива), определен чрез адекватно валидиран и чувствителен метод на откриване (вж. точки 4.1, 4.2 и 5.1). Методът, използван в клиничните проучвания на маравирук е Monogram Trofile assay. Вирусният тропизъм не може да бъде предвиден от анамнезата на лечението и оценка на съхранените проби.

Промените във вирусния тропизъм се проявяват във времето при HIV-1 инфектираните пациенти. Затова е необходимо да се започне терапия скоро след изследване на тропизъм.

Предходната резистентност към други класове антиретровирусни лекарства показва, че е сходна при предходно неоткриваем CXCR4-тропен вирус от малка вирусна популация, като тази открита при CCR5- тропен вирус.

Не се препоръчва употребата на маравирук при първично нелекувани пациенти, въз основа на резултатите от клинично проучване при тази популация (вж. точка 5.1).

### Адаптиране на дозата

Лекарите трябва да осигурят подходящо адаптиране на дозата на маравирук, когато маравирук се прилага едновременно с мощни СУРЗА4-инхибитори и/или индуктори, тъй като концентрациите на маравирук и терапевтичните му ефекти може да бъдат повлияни (вж. точки 4.2 и 4.5). Моля, направете също справка в съответната кратка характеристика на продукта на другите антиретровирусни лекарства, използвани в комбинацията.

### Остеонекроза

Въпреки че етиологията се счита за мултифакторна (вкл. приложение на кортикостероиди, алкохолна консумация, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеоонекроза, особено при пациенти с напреднала HIV-болест и/или продължителна експозиция на комбинирана антивирусна терапия (CART). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицински съвет, ако имат ставни болки, скованост на ставите или затруднение при движение.

### Потенциален ефект върху имунитета

CCR5 антагонисти могат потенциално да нарушат имунния отговор към определени инфекции. Това трябва да се има предвид, когато се лекуват инфекции като активна туберкулоза и инвазивни гъбични инфекции. Честотата на СПИН-определени инфекции е сходна между рамената на маравирок и плацебо при основните проучвания.

### Соев лецитин

CELSENTRI съдържа соев лецитин.

Ако пациентът е свръхчувствителен към фъстъци или соя, CELSENTRI не трябва да се използва.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Маравирок се метаболизира от цитохром P450 CYP3A4 и CYP3A5. Прилагането на маравирок едновременно с лекарствени продукти, които индуцират CYP3A4, може да понижи концентрацията на маравирок и да намали терапевтичните му ефекти. Прилагането на маравирок едновременно с лекарствени продукти, които инхибират CYP3A4, може да повиши плазмената концентрация на маравирок. Препоръчва се адаптиране на дозата на маравирок, когато маравирок се прилага едновременно с мощни CYP3A4-инхибитори и/или индуктори. По-долу са дадени допълнителни подробности за едновременно приложение на лекарствени продукти (вж. Таблица 2).

Маравирок е субстрат за транспортерите P-гликопротеин и OATP1B1, но ефектът на тези транспортери върху експозицията на маравирок не е известен.

Въз основа на *in vitro* и клинични данни, потенциалът на маравирок да повлияе фармакокинетиката на едновременно приложени лекарствени продукти е нисък. *In vitro* проучвания са показали, че в клинично значими концентрации маравирок не инхибира OATP1B1, MRP2 или някой от главните P450 ензими (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4). Маравирок няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на мидазолам, пероралните контрацептиви етинилестрадиол и левоноргестрел или върху съотношението 6 $\beta$ -хидрокортизол/кортизол в урината, което предполага, че *in vivo* няма инхибиране или индуциране на CYP3A4. Не може да се изключи възможно инхибиране на CYP2D6 при по-висока експозиция на маравирок.

Бъбречният клирънс съставлява приблизително 23 % от общия клирънс на маравирок, когато маравирок се прилага без CYP3A4-инхибитори. *In vitro* проучванията са показали, че маравирок не инхибира никой от главните бъбречни ъптейк транспортери при клинично значими концентрации (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 и OCTN2). В допълнение, едновременното прилагане на маравирок с тенофовир (субстрат на бъбречно елиминиране) и котримоксазол (съдържа триметоприм, инхибитор на бъбречния йонен транспорт) не е показало ефект върху фармакокинетиката на маравирок. В допълнение, едновременното прилагане на маравирок с ламивудин/зидовудин не е показало ефект на маравирок върху фармакокинетиката на ламивудин (елиминиран основно чрез бъбреците) или зидовудин (с независим от P450 метаболизъм и бъбречен клирънс). Маравирок инхибира P-гликопротеин *in vitro* (IC<sub>50</sub> е 183  $\mu$ M). Маравирок обаче не повлиява значимо фармакокинетиката на дигоксин *in vivo*. Не би могло да се изключи, че маравирок може да повиши експозицията на P-гликопротеиновия субстрат дабигатран етексилат.



**Таблица 2: Взаимодействия с други лекарствени продукти и препоръки по отношение на дозата при възрастни<sup>a</sup>**

Лекарствен продукт по терапевтична област (доза на CELSENTRI, използвана в проучването)	Ефекти върху нивата на активното вещество Средна геометрична промяна, ако не е посочено друго	Препоръки относно едновременното приложение при възрастни
<b>АНТИИНФЕКЦИОЗНИ</b>		
<b>Антиретровирусни</b>		
<b>Лекарства, усилващи фармакокинетиката</b>		
Кобицистат	Взаимодействието не е проучено.  Кобицистат е мощен инхибитор на СYP3A.	Когато се прилага едновременно с кобицистат съдържаща терапия, дозата на CELSENTRI трябва да се намали на 150 mg два пъти дневно.
<b>Нуклеозидни/Нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs)</b>		
Ламивудин 150 mg два пъти дневно (маравирик 300 mg два пъти дневно)	Ламивудин AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,13 Ламивудин C <sub>max</sub> : ↔ 1,16 Концентрациите на маравирик не са измерени, не се очаква ефект.	Не се наблюдава/очаква значимо взаимодействие. CELSENTRI 300 mg два пъти дневно и NRTIs могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.
Тенофовир 300 mg веднъж дневно (маравирик 300 mg два пъти дневно)	Маравирик AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,03 Маравирик C <sub>max</sub> : ↔ 1,03 Концентрациите на тенофовир не са измерени, не се очаква ефект.	
Зидовудин 300 mg два пъти дневно (маравирик 300 mg два пъти дневно)	Зидовудин AUC <sub>12</sub> : ↔ 0,98 Зидовудин C <sub>max</sub> : ↔ 0,92 Концентрациите на маравирик не са измерени, не се очаква ефект.	
<b>Интегразни инхибитори</b>		
Елвитегравир/ритонавир 150/100 mg веднъж дневно (маравирик 150 mg два пъти дневно)	Маравирик AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,86 (2,33-3,51) Маравирик C <sub>max</sub> : ↑ 2,15 (1,71-2,69) Маравирик C <sub>12</sub> : ↑ 4,23 (3,47-5,16)  Елвитегравир AUC <sub>24</sub> : ↔ 1,07 (0,96-1,18) Елвитегравир C <sub>max</sub> : ↔ 1,01 (0,89-1,15) Елвитегравир C <sub>24</sub> : ↔ 1,09 (0,95-1,26)	Елвитегравир, приложен самостоятелно, се препоръчва само в комбинация с някои „усилени” с ритонавир протеазни инхибитори.  Елвитегравир, сам по себе си, не се очаква да повлияе експозицията на маравирик в клинично значима степен и наблюдаваният ефект се дължи на ритонавир.  Следователно, дозата на CELSENTRI трябва да се коригира в съответствие с препоръката за едновременно приложение със съответна комбинация от протеазен инхибитор/ритонавир (вж. „Протеазни инхибитори”).

Ралтегравир 400 mg два пъти дневно (маравинок 300 mg два пъти дневно)	Маравинок AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,86 Маравинок C <sub>max</sub> : ↓ 0,79  Ралтегравир AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,63 Ралтегравир C <sub>max</sub> : ↓ 0,67 Ралтегравир C <sub>12</sub> : ↓ 0,72	Не е наблюдавано значимо клинично взаимодействие. CELSENTRI 300 mg два пъти дневно и ралтегравир могат да се прилагат едновременно, без да се адаптира дозата.
<b>Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs)</b>		
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно (маравинок 100 mg два пъти дневно)	Маравинок AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,55 Маравинок C <sub>max</sub> : ↓ 0,49 Концентрациите на ефавиренц не са измерени, не се очаква ефект.	Дозата CELSENTRI трябва да се повиши до 600 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с ефавиренц при отсъствието на мощен СУРЗА4 инхибитор. За комбинацията на ефавиренц +PI вижте отделни препоръки по-долу.
Етравирин 200 mg два пъти дневно (маравинок 300 mg два пъти дневно)	Маравинок AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,47 Маравинок C <sub>max</sub> : ↓ 0,40  Етравирин AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,06 Етравирин C <sub>max</sub> : ↔ 1,05 Етравирин C <sub>12</sub> : ↔ 1,08	Етравирин е одобрен за употреба с „усилени” протеазни инхибитори. За комбиниране с етравирин+PI вижте по-долу.
Невирапин 200 mg два пъти дневно (маравинок 300 mg еднократна доза)	Маравинок AUC <sub>12</sub> : ↔ сравнено с исторически контроли Маравинок C <sub>max</sub> : ↑ сравнено с исторически контроли Концентрациите на невирапин не са измерени, не се очаква ефект.	Сравнението към експозицията при исторически контроли предполага, че CELSENTRI 300 mg два пъти дневно и невирапин могат да се прилагат съвместно без адаптиране на дозата.
<b>Протеазни инхибитори (PIs)</b>		
Атазанавир 400 mg веднъж дневно (маравинок 300 mg два пъти дневно)	Маравинок AUC <sub>12</sub> ↑ 3,57 Маравинок C <sub>max</sub> : ↑ 2,09 Концентрациите на атазанавир не са измерени, не се очаква ефект.	Дозата CELSENTRI трябва да се намали до 150 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с PI; освен при комбинацията с типранавир/ритонавир, където дозата CELSENTRI трябва да е 300 mg два пъти дневно.
Атазанавир/ритонавир 300 mg/100 mg веднъж дневно (маравинок 300 mg два пъти дневно)	Маравинок AUC <sub>12</sub> ↑ 4,88 Маравинок C <sub>max</sub> : ↑ 2,67 Концентрациите на атазанавир/ритонавир не са измерени, не се очаква ефект.	
Лопинавир/ритонавир 400 mg/100 mg два пъти дневно (маравинок 300 mg два пъти дневно)	Маравинок AUC <sub>12</sub> ↑ 3,95 Маравинок C <sub>max</sub> : ↑ 1,97 Концентрациите на лопинавир/ритонавир не са измерени, не се очаква ефект.	
Саквинавир/ритонавир 1 000 mg/100 mg два пъти дневно (маравинок 100 mg два пъти дневно)	Маравинок AUC <sub>12</sub> ↑ 9,77 Маравинок C <sub>max</sub> : ↑ 4,78 Концентрациите на саквинавир/ритонавир не са измерени, не се очаква ефект.	
Дарунавир/ритонавир 600 mg/100 mg два пъти дневно (маравинок 150 mg два пъти дневно)	Маравинок AUC <sub>12</sub> ↑ 4,05 Маравинок C <sub>max</sub> : ↑ 2,29 Концентрациите на дарунавир/ритонавир са в съответствие с историческите данни.	

Нелфинавир	Налични са ограничени данни за едновременното приложение с нелфинавир. Нелфинавир е мощен СУРЗА4 инхибитор и може да се очаква да повиши концентрацията на маравинок.	
Индинавир	Налични са ограничени данни за едновременното приложение с индинавир. Индинавир е мощен СУРЗА4 инхибитор. Популационният фармакокинетичен анализ при проучвания Фаза III предполага намаляване на дозата на маравинок, когато едновременното приложение с индинавир дава подходяща експозиция маравинок.	
Типранавир/ритонавир 500 mg/200 mg два пъти дневно (маравинок 150 mg два пъти дневно)	Маравинок AUC <sub>12</sub> ↔ 1,02 Маравинок C <sub>max</sub> : ↔ 0,86 Концентрациите на типранавир/ритонавир са в съответствие с историческите данни.	
Фозампренавир/ ритонавир 700 mg/100 mg два пъти дневно (маравинок 300 mg два пъти дневно)	Маравинок AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,49 Маравинок C <sub>max</sub> : ↑ 1,52 Маравинок C <sub>12</sub> : ↑ 4,74  Ампренавир AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,65 Ампренавир C <sub>max</sub> : ↓ 0,66 Ампренавир C <sub>12</sub> : ↓ 0,64  Ритонавир AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,66 Ритонавир C <sub>max</sub> : ↓ 0,61 Ритонавир C <sub>12</sub> : ↔ 0,86	Съпътстваща употреба не се препоръчва. Наблюдаваните значителни понижения на стойностите на C <sub>min</sub> на ампренавир могат да доведат до вирусологичен неуспех при пациентите.
<b>NNRTI + PI</b>		
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно + лопинавир/ритонавир 400 mg/100 mg два пъти дневно (маравинок 300 mg два пъти дневно)	Маравинок AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,53 Маравинок C <sub>max</sub> : ↑ 1,25 Концентрациите на ефавиренц, лопинавир/ритонавир не са измерени, не се очаква ефект.	Дозата CELSENTRI трябва да се намали до 150 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с ефавиренц и PI (освен типранавир/ритонавир, където дозата трябва да е 600 mg два пъти дневно).
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно + саквинавир/ритонавир 1 000 mg/100 mg два пъти дневно (маравинок 100 mg два пъти дневно)	Маравинок AUC <sub>12</sub> : ↑ 5,00 Маравинок C <sub>max</sub> : ↑ 2,26 Концентрациите на ефавиренц, саквинавир/ритонавир не са измерени, не се очаква ефект.	Съпътстваща употреба на CELSENTRI и фосампренавир/ритонавир не се препоръчва.
Ефавиренц и атазанавир/ритонавир или дарунавир/ритонавир	Не е проучено. Въз основа на степента на инхибиране чрез атазанавир/ритонавир или дарунавир/ритонавир при отсъствието на ефавиренц се очаква повишена експозиция.	

<p>Етравирин и дарунавир/ритонавир (маравирук 150 mg два пъти дневно)</p>	<p>Маравирук AUC<sub>12</sub>: ↑ 3,10                  Маравирук C<sub>max</sub>: ↑ 1,77</p> <p>Етравирин AUC<sub>12</sub>: ↔ 1,00                  Етравирин C<sub>max</sub>: ↔ 1,08                  Етравирин C<sub>12</sub>: ↓ 1,81</p> <p>Дарунавир AUC<sub>12</sub>: ↓ 0,86                  Дарунавир C<sub>max</sub>: ↔ 0,96                  Дарунавир C<sub>12</sub>: ↓ 0,77</p> <p>Ритонавир AUC<sub>12</sub>: ↔ 0,93                  Ритонавир C<sub>max</sub>: ↔ 1,02                  Ритонавир C<sub>12</sub>: ↓ 1,74</p>	<p>Дозата на CELSENTRI трябва да се намали до 150 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с етравирин и PI.</p> <p>Съпътстваща употреба на CELSENTRI и фосампренавир/ритонавир не се препоръчва.</p>
<p>Етравирин и лопинавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир или атазанавир/ритонавир</p>	<p>Не е проучено. Въз основа на степента на инхибиране чрез лопинавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир или атазанавир/ритонавир в отсъствие на етравирин се очаква повишена експозиция.</p>	
<b>АНТИБИОТИЦИ</b>		
<p>Сулфаметоксазол/Триметоприм 800 mg/160 mg два пъти дневно (маравирук 300 mg два пъти дневно)</p>	<p>Маравирук AUC<sub>12</sub>: ↔ 1,11                  Маравирук C<sub>max</sub>: ↔ 1,19                  Концентрациите на сулфаметоксазол/триметоприм не са измерени, не се очаква ефект.</p>	<p>CELSENTRI 300 mg два пъти дневно и сулфаметоксазол/триметоприм могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.</p>
<p>Рифампицин 600 mg веднъж дневно (маравирук 100 mg два пъти дневно)</p>	<p>Маравирук AUC: ↓ 0,37                  Маравирук C<sub>max</sub>: ↓ 0,34                  Концентрациите на рифампицин не са измерени, не се очаква ефект.</p>	<p>Дозата CELSENTRI трябва да се повиши до 600 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с рифампицин при отсъствието на мощен CYP3A4 инхибитор. Това адаптиране на дозата не е проучвано при пациенти с HIV. Вижте също точка 4.4.</p>
<p>Рифампицин + ефавиренц</p>	<p>Комбинацията с два индуктора не е проучена. Може да има риск от субоптимални нива с риск от загуба на вирусологичния отговор и развитие на резистентност.</p>	<p>Съпътстваща употреба на CELSENTRI и рифампицин + ефавиренц не се препоръчва.</p>
<p>Рифабутин + PI</p>	<p>Не е проучено. Рифабутин се счита за по-слаб индуктор от рифампицин. Когато се комбинира рифабутин с протеазен инхибитор, който е мощен инхибитор на CYP3A4 се очаква общ инхибиращ ефект върху маравирук.</p>	<p>Дозата CELSENTRI трябва да се намали до 150 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с рифабутин и PI (освен типранавир/ритонавир, където дозата трябва да бъде 300 mg два пъти дневно). Вижте също точка 4.4.</p> <p>Съпътстваща употреба на CELSENTRI и фосампренавир/ритонавир не се препоръчва.</p>
<p>Кларитромицин,</p>	<p>Не е проучвано, но и двата са</p>	<p>Дозата CELSENTRI трябва да се</p>

Телитромицин	мощни СYP3A4 инхибитори и може да се очакват повишени концентрации на маравирок.	намали до 150 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с кларитромицин и телитромицин.
<b>АНТИКОНВУЛСАНТИ</b>		
Карбамазепин, Фенобарбитал, Фенитоин	Не е проучвано, но това са мощни СYP3A4 индуктори и може да се очаква да намалят концентрациите на маравирок.	Дозата CELSENTRI трябва да се повиши до 600 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с карбамазепин, фенобарбитал или фенитоин при отсъствието на мощен СYP3A4 инхибитор.
<b>АНТИМИКОТИЧНИ СРЕДСТВА</b>		
Кетоконазол 400 mg веднъж дневно (маравирок 100 mg два пъти дневно)	Маравирок AUC <sub>tau</sub> : ↑ 5,00 Маравирок C <sub>max</sub> : ↑ 3,38 Концентрациите на кетоконазол не са измерени, не се очаква ефект.	Дозата CELSENTRI трябва да се намали до 150 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с кетоконазол.
Итраконазол	Не е проучен. Итраконазол е мощен СYP3A4 инхибитор и може да се очаква да повиши експозицията на маравирок.	Дозата CELSENTRI трябва да се намали до 150 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с итраконазол.
Флуконазол	Флуконазол се счита за умерен СYP3A4 инхибитор. Популационните фармакокинетични проучвания предполагат, че не се изисква адаптиране на дозата на маравирок.	CELSENTRI 300 mg два пъти дневно трябва да се прилага с повишено внимание, когато се прилага едновременно с флуконазол.
<b>АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА</b>		
<b>Анти-HBV</b>		
Пегилиран интерферон	Пегилиран интерферон не е проучван, не се очаква взаимодействие.	CELSENTRI 300 mg два пъти дневно и пегилиран интерферон могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.
<b>Анти-HCV</b>		
Рибавирин	Рибавирин не е проучван, не се очаква взаимодействие.	CELSENTRI 300 mg два пъти дневно и рибавирин могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.
<b>ЛЕКАРСТВЕНА ЗЛОУПОТРЕБА</b>		
Метадон	Не е проучен, не се очаква взаимодействие.	CELSENTRI 300 mg два пъти дневно и метадон могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.
Бупренорфин	Не е проучен, не се очаква взаимодействие.	CELSENTRI 300 mg два пъти дневно и бупренорфин могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.
<b>ЛИПИДОПОНИЖАВАЩИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ</b>		
Статини	Не са проучвани, не се очаква взаимодействие.	CELSENTRI 300 mg два пъти дневно и статини могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.
<b>АНТИАРИТМИЧНИ</b>		
Дигоксин 0,25 mg	Дигоксин. AUC <sub>t</sub> : ↔ 1,00	CELSENTRI 300 mg два пъти

еднократна доза (маравинок 300 mg два пъти дневно)	Дигоксин. $C_{max}$ : ↔ 1,04 Концентрациите на маравинок не са измерени, не се очаква взаимодействие.	дневно и дигоксин могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.  Не е проучен ефектът на маравинок в дози 600 mg два пъти дневно.
<b>ПЕРОРАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ</b>		
Етинилестрадиол 30 mcg веднъж дневно (маравинок 100 mg два пъти дневно)	Етинилестрадиол. $AUC_t$ : ↔ 1,00 Етинилестрадиол. $C_{max}$ : ↔ 0,99 Концентрациите на маравинок не са измерени, не се очаква взаимодействие.	CELSENTRI 300 mg два пъти дневно и етинилестрадиол могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.
Левоноргестрел 150 mcg веднъж дневно (маравинок 100 mg два пъти дневно)	Левоноргестрел. $AUC_{12}$ : ↔ 0,98 Левоноргестрел. $C_{max}$ : ↔ 1,01 Концентрациите на маравинок не са измерени, не се очаква взаимодействие.	CELSENTRI 300 mg два пъти дневно и левоноргестрел могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.
<b>СЕДАТИВИ</b>		
<b>Бензодиазепини</b>		
Мидазолам 7,5 mg еднократна доза (маравинок 300 mg два пъти дневно)	Мидазолам. $AUC$ : ↔ 1,18 Мидазолам. $C_{max}$ : ↔ 1,21 Концентрациите на маравинок не са измерени, не се очаква взаимодействие.	CELSENTRI 300 mg два пъти дневно и мидазолам могат да се прилагат едновременно без адаптиране на дозата.
<b>РАСТИТЕЛНИ ПРОДУКТИ</b>		
Жълт кантарион ( <i>Hypericum Perforatum</i> )	Едновременното приложение на маравинок с жълт кантарион се очаква да понижи съществено концентрациите на маравинок и може да доведе до субоптимални нива и до загуба на вирусологичния отговор и възможна резистентност към маравинок.	Съпътстваща употреба на маравинок и жълт кантарион или продукти, съдържащи жълт кантарион, не се препоръчва.

<sup>a</sup> Вижте Таблица 1 за препоръки за дозиране на маравинок при педиатрични пациенти при едновременно прилагане с антиретровирусна терапия и други лекарствени продукти.

## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Има ограничени данни от употребата на маравинок при бременни жени. Не е известен ефектът на маравинок върху бременността при човека. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност при високи експозиции. Основната фармакологична активност (афинитет към CCR5 рецептора) е била ограничена при проучваните видове (вж. точка 5.3). Маравинок трябва да се използва по време на бременност само, ако очакваната полза оправдава потенциалния риск за фетуса.

### Кърмене

Не е известно дали маравинок се екскретира в кърмата при човек. Наличните токсикологични данни при животни показват екстензивна екскреция на маравинок в млякото. Основната фармакологична активност (афинитет към CCR5 рецептора) е била ограничена при проучваните видове (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Препоръчва се майки, инфектирани с HIV, да не кърмят децата си при никакви обстоятелства, за да се избегне предаването на HIV.

#### Фертилитет

Няма данни за ефекта на маравирик върху фертилитета при хора. При плъхове не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при мъжките или женските животни (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Маравирик може да повлияе в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечение с маравирик е докладвано замаяване. Когато се преценява способността на пациента за шофиране, каране на колело или работа с машини, трябва да се имат предвид клиничното състояние на пациента и профила на нежеланите реакции на маравирик.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Обобщение на профила на безопасност

##### *Възрастни*

Оценката на нежеланите реакции, свързани с лечението, се основава на сборни данни от две Фаза II/III проучвания при възрастни пациенти с предходно лечение (MOTIVATE 1 и MOTIVATE 2) и едно проучване (MERIT) при първично нелекувани възрастни пациенти, инфектирани с CCR5-тропен HIV-1 (вж. точки 4.4 и 5.1).

Най-често съобщаваните нежелани реакции, проявяващи се при Фаза II/III проучванията, са били гадене, диария, умора и главоболие. Тези нежелани реакции са били чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ).

##### Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по системно-органна класификация и честота. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите се определят като много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Нежеланите реакции и отклоненията в лабораторните показатели, представени по-долу, не са адаптирани спрямо експозицията.

**Таблица 3: Нежелани реакции, наблюдавани в клинични проучвания или след разрешаване за употреба**

Системо-органен клас	Нежелана лекарствена реакция	Честота
Инфекции и инфестации	Пневмония, езофагеална кандидоза	нечести
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)	Рак на жлъчните пътища, дифузен В-едроклетъчен лимфом, болест на Ходжкин, метастази в костите, метастази в черния дроб, метастази в перитонеума, рак на назофаринкса, езофагеален карцином	редки
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия	чести
	Панцитопения, гранулоцитопения	редки

Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	чести
Психични нарушения	Депресия, безсъние	чести
Нарушения на нервната система	Епилептични пристъпи и нарушения	нечести
Сърдечни нарушения	Стенокардия	редки
Съдови нарушения	Постурална хипотония (вж. точка 4.4)	нечести
Стомашно-чревни нарушения	Болка в корема, изпускане на газове, гадене	чести
Хепатобилиарни нарушения	Повишена аланин-аминотрасфераза, повишена аспартат-аминотрасфераза	чести
	Хипербилирубинемия, повишена гама-глутамил трансфераза	нечести
	Токсичен хепатит, чернодробна недостатъчност, чернодробна цироза, повишена алкална фосфатаза в кръвта	редки
	Чернодробна недостатъчност с алергичен характер*	много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	чести
	Синдром на Stevens-Johnson/Токсична епидермална некролиза	редки/с неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миозит, повишена креатинин фосфокиназа в кръвта	нечести
	Атрофия на мускулите	редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречна недостатъчност, протеинурия	нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	чести

#### Описание на избрани нежелани реакции

Докладвани са реакции на свръхчувствителност от забавен тип, обикновено настъпващи в рамките на 2-6 седмици след започване на лечението и включващи обрив, повишена температура, еозинофилия и чернодробни реакции (вж. също точка 4.4). Кожните и чернодробните реакции могат да настъпят като единични събития или в комбинация.

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност по времето на започване на комбинираната антиретровирусна терапия (CART), може да възникне възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични инфекции. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (CART). Честотата на тези случаи е неизвестна (вж. точка 4.4).

Докладвани са случаи на синкоп, причинен от постурална хипотония.



### Отклонения в лабораторните показатели

Таблица 4 показва честотата  $\geq 1\%$  на отклонения 3-4 степен (ACTG Критерии), въз основа на максималната промяна в стойностите на лабораторните показатели без оглед на изходните стойности.

**Таблица 4: Честота  $\geq 1\%$  на отклонения 3-4 степен (ACTG Критерии), въз основа на максимална промяна в стойностите на лабораторните показатели без оглед на изходните стойности при проучвания MOTIVATE 1 и MOTIVATE 2 (сборен анализ, продължителност до 48 седмици)**

Лабораторен параметър	Граница	Маравирик 300 mg два пъти дневно + ОБТ N = 421* (%)	Плацебо + ОБТ N = 207* (%)
Хепатобилиарни нарушения			
Аспартат аминотрансфераза	$> 5,0 \times \text{ULN}$	4,8	2,9
Аланин аминотрансфераза	$> 5,0 \times \text{ULN}$	2,6	3,4
Общ билирубин	$> 5,0 \times \text{ULN}$	5,5	5,3
Стомашно-чревни нарушения			
Амилаза	$> 2,0 \times \text{ULN}$	5,7	5,8
Липаза	$> 2,0 \times \text{ULN}$	4,9	6,3
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Абсолютен брой неутрофили	$< 750/\text{mm}^3$	4,3	1,9

ULN: Горна Граница на Нормата

ОБТ: Оптимизирана Основна Терапия

\*Проценти, основаващи се на всички пациенти, оценени за всеки лабораторен показател

Проучванията MOTIVATE са продължени над 96 седмици с фаза на наблюдение, удължена до 5 години, за да се оцени дългосрочната безопасност на маравирик. Дългосрочната безопасност/избрани крайни точки (LTS/SE) при лечение с маравирик са включвали смърт, СПИН-определящи събития, чернодробна недостатъчност, миокарден инфаркт/сърдечна исхемия, злокачествени заболявания, рабдомиолиза и други сериозни случаи на инфекция. Честотата на тези избрани крайни точки, за участници, приемащи маравирик в тази фаза на наблюдение, е била в съответствие с честотата, наблюдавана в по-ранни времеви точки в проучванията.

При първично нелекувани пациенти възникването на отклонения в лабораторните показатели от степен 3 и 4 по ACTG критериите е било еднакво при групите лекувани с маравирик и ефавиренц.

### Педиатрична популация

Профилът на нежелани реакции при педиатрични пациенти се основава на данни за безопасност на 48-ма седмица от проучването A4001031, в което 103 HIV-1 инфектирани пациенти, с предходно лечение, на възраст 2 до <18 години, са приемали маравирик два пъти дневно с оптимизирана основна терапия (ОБТ). Като цяло профилът на безопасност при педиатрични пациенти е сходен с този, наблюдаван при клиничните проучвания при възрастни.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев” № 8  
1303 София  
тел.: +359 2 890 34 17  
уебсайт: www.bda.bg

## **4.9 Предозиране**

### Симптоми

Най-високата доза, приложена при клинични проучвания е била 1 200 mg. Дозолимитираща нежелана реакция е била постуралната хипотония.

При кучета и маймуни е наблюдавано удължаване на QT-интервала при плазмени концентрации, съответно 6 и 12 пъти над тези, очаквани при хора при максималната препоръчвана доза от 300 mg два пъти дневно. Въпреки това, в сравнение с плацебо + ОВТ, не е наблюдавано клинично значимо удължаване на QT при клинични проучвания Фаза III, при които е използвана препоръчаната доза маравирик или при специфично фармакокинетично проучване, оценяващо потенциала на маравирик да удължава QT-интервала.

### Овладяване

Няма специфичен антидот при предозиране със маравирик. Лечението на предозирането трябва да се състои от общи поддържащи мерки, включително задържане на пациента в легнало положение, внимателна преценка на виталните показатели на пациента, кръвно налягане и ЕКГ.

Ако е показано, нерезорбираният активен маравирик трябва да се елиминира чрез повръщане или промиване на стомаха. Прилагане на активен въглен също може да се използва, за да подпомогне отстраняването на нерезорбирания активен субстанция. Тъй като маравирик се свързва умерено с протеините, диализата може да е от полза за отстраняването на това лекарство. Последващото лечение трябва да е според препоръките на националния токсикологичен център, при наличие на такива.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антивирусни лекарства за системно приложение, други антивирусни лекарства, АТС код: J05AX09

### Механизъм на действие

Маравирик принадлежи към терапевтичен клас, наречен CCR5 антагонисти. Маравирик се свързва селективно към човешкия хемокинов рецептор CCR5, предотвратявайки навлизането на CCR5-группния HIV-1 в клетките.

### Антивирусна активност *in vitro*

Маравирик няма антивирусна активност *in vitro* срещу вируси, които могат да използват CXCR4 като техен корецептор за навлизане в клетките (двойно-тропен или CXCR4-тропен вирус, наречен по-долу с общия термин „CXCR4-използващ” вирус). Стойността на EC<sub>90</sub> адаптирана към серума при 43 първични HIV-1 клинични изолати е била 0,57 (0,06 - 10,7) ng/ml без значими промени между различните тествани субтипове. Антивирусната активност на маравирик срещу HIV-2 не е оценявана. За подробна информация, моля, вижте раздела за фармакологични данни в Европейския публичен оценъчен доклад (EPAR) за CELSENTRI, публикуван на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA).

Когато се прилага в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти в клетъчни култури, маравирик не проявява антагонизъм спрямо групата на NRTIs, NNRTIs, PIs или инхибитора на сливането на HIV енфувиртид.

### „Изплъзване“ на вируса

„Изплъзване“ на вируса от маравирик може да настъпи по два начина: поява на съществуващ преди това вирус, който може да използва CXCR4 като корецептор за навлизане в клетката (CXCR4-използващ вирус) или селекция на вирус, който продължава да използва единствено свързания с лекарството CCR5 (CCR5-тропен вирус).

### *In vitro*

Варианти на HIV-1 с намалена чувствителност към маравирик са селектирани *in vitro*, след серийни пасажи на два CCR5-тропни вируса (0 лабораторни щамове, 2 клинични изолати). Маравирик-резистентните вируси са останали CCR5-тропни, без да има превръщане от CCR5-тропен в CXCR4-използващ вирус.

### Фенотипна резистентност

Кривите концентрация-отговор за маравирик-резистентни вируси са се характеризирали фенотипно с криви, които не са достигнали 100 % инхибиране при анализи, използващи серийни разреждания на маравирик (<100% максимален процент на инхибиране (МПИ)). Промяната в традиционното съотношение IC<sub>50</sub>/IC<sub>90</sub> не е бил полезен показател за измерване на фенотипната резистентност, тъй като тези стойности понякога са били непроменени, независимо от значимо намалената чувствителност.

### Генотипна резистентност

Установено е, че мутациите кумулират в обвивния гликопротеин gp120 (вирусният протеин, който се свързва с CCR5 корецептора). Позицията на тези мутации не е била последователна между различните изолати. Следователно, значимостта на тези мутации за чувствителността към маравирик при другите вируси не е известна.

### Кръстосана резистентност *in vitro*

HIV-1 клинични изолати, резистентни към NRTIs, NNRTIs, PIs и енфувиртид, са били чувствителни към маравирик в клетъчни култури. Маравирик-резистентни вируси, които са възникнали *in vitro*, са останали чувствителни към инхибитора на сливането енфувиртид и към PI саквинавир.

### In vivo

#### *Лечение на възрастни пациенти с предходно лечение*

В основните проучвания (MOTIVATE 1 и MOTIVATE 2) 7,6 % от пациентите са имали промяна в резултата за тропизъм от CCR5 в CXCR4 или двоен/смесен тропизъм между скрининга и изходното ниво (за период от 4-6 седмици).

#### Неуспех при „CXCR4-използващ” вирус

CXCR4-използващ вирус е открит при приблизително 60 % от лицата, които са имали неуспешно лечение със маравирик, в сравнение с 6 % при лицата, които са имали неуспешно лечение в рамките на плацебо + ОВТ. За да се изследва възможният произход на CXCR4-използващия вирус по време на лечението, подробен клонален анализ е проведен върху вируса от 20 представителни лица (16 лица от рамките на маравирик и 4 лица от рамките на плацебо + ОВТ), при които е открит CXCR4-използващ вирус при неуспешно лечение. Този анализ показва, че CXCR4-използващия вирус по-вероятно се е появил от съществуващ преди резервоар на CXCR4-използващ вирус, който не е открит на изходното ниво, отколкото от мутацията на CCR5-тропен вирус, наличен на изходното ниво. Анализ на тропизма, след неуспех на лечението със маравирик, при CXCR4-използващ вирус при пациенти с CCR5 вирус на изходно ниво, показва, че вирусната популация се връща обратно към CCR5 тропизъм при 33 от 36 пациенти след повече от 35 дни проследяване.

Въз основа на наличните данни, по време на неуспех при CXCR4-използващ вирус, моделът на резистентност към други антиретровирусни лекарства изглежда е сходен с този на CCR5-тропната популация на изходно ниво. Въпреки това, при избора на схема за лечение, трябва да се приеме, че вирусите, които са част от предходно неоткрита CXCR4-използваща популация (т.е. малка вирусна популация) имат същия модел на резистентност, както CCR5-тропната популация.

#### Неуспех при CCR5-тропен вирус

##### *Фенотипна резистентност*

При пациенти с CCR5-тропен вирус по време на терапевтичния неуспех със маравирик, 22 от 58 пациенти са имали вирус с намалена чувствителност към маравирик. При останалите 36 пациенти няма доказателства за вирус с намалена чувствителност, както е установено чрез експлоративни вирусологични анализи на представителна група пациенти. Втората група има маркери, корелиращи с нисък комплайънс (ниски и променливи нива на лекарството и често изчислен висок резултат за остатъчна чувствителност на ОВТ). При пациенти, неповлияващи се от терапията само с CCR5-тропен вирус, маравирик може да се счита все още активен, ако стойността на МПИ е  $\geq 95\%$  (PhenoSense Entry assay). Остатъчната *in vivo* активност за вируси с МПИ стойност  $< 95\%$  не е определена.

##### *Генотипна резистентност*

Сравнително малък брой пациенти, получаващи терапия с маравирик, имат неуспех поради фенотипна резистентност (т.е. способността да се използва свързани с лекарството CCR5 с МПИ стойност  $< 95\%$ ). Понастоящем не са идентифицирани сигнатурни мутации. Идентифицираните до сега gp120 аминокиселинни субституции са зависими от контекста и по своята същност непредвидими по отношение на чувствителността към маравирик.

*Лечение на педиатрични пациенти с предходно лечение*

При анализа на 48-ма седмица (N=103) не-CCR5-тропен вирус е установен при 5/23 (22%) пациенти с вирусологичен неуспех. Един допълнителен пациент е имал CCR5-тропен вирус с намалена чувствителност към маравирик при вирусологичен неуспех, въпреки че това не се запазва до края на лечението. Пациентите с вирусологичен неуспех като цяло изглежда, че не са спазвали добре схемата на лечение, както с маравирик, така и с основната антиретровирусна терапия. Общо, механизмите на резистентност към маравирик, наблюдавани в тази педиатрична популация с предходно лечение, са били подобни на тези, наблюдавани при популациите възрастни пациенти.

Клинични резултати

Проучвания при възрастни пациенти с предходно лечение, инфектирани с CCR5-тропен вирус

Клиничната ефикасност на маравирик (в комбинация с други антиретровирусни лекарства) върху плазмените нива на HIV-РНК и броя CD4+ клетките е била изследвана в две основни, рандомизирани, двойно-слепи, многоцентрови проучвания (MOTIVATE 1 и MOTIVATE 2, n = 1 076) при пациенти, инфектирани с CCR5-тропен HIV-1 вирус, определен чрез Monogram Trofile Assay.

Пациентите, които са отговаряли на критериите за включване в тези проучвания, са имали предходна експозиция на най-малко 3 класа антиретровирусни лекарствени продукта [ $\geq 1$  NRTIs,  $\geq 1$  NNRTIs,  $\geq 2$  PIs и/или енфувиртид] или документирана резистентност към най-малко един представител на всеки клас. Пациентите са били рандомизирани в съотношение 2:2:1 към маравирик 300 mg (еквивалентна доза) еднократно дневно, два пъти дневно или плацебо в комбинация с оптимизирана основна терапия, състояща се от 3 до 6 антиретровирусни лекарствени продукти (с изключение на ниска доза ритонавир). ОВТ е била избрана въз основа на индивидуалната анамнеза за предшестващото лечение и изходните измервания на генотипната и фенотипната вирусна резистентност.

**Таблица 5: Демографски и изходни характеристики на пациентите (сборни проучвания MOTIVATE 1 и MOTIVATE 2)**

Демографски и изходни характеристики	Маравирик 300 mg два пъти + ОВТ N = 426	Плацебо + ОВТ N = 209
Възраст (години) (диапазон, години)	46,3 21-73	45,7 29-72
Мъжки пол	89,7 %	88,5 %
Раса (бяла/черна/друга)	85,2 %/12 %/2,8 %	85,2 %/12,4 %/2,4 %
Средна изходна HIV-1 РНК ( $\log_{10}$ копия/ml)	4,85	4,86
Медиана на изходния брой на CD4+ клетки (клетки/mm <sup>3</sup> ) (Диапазон, клетки/mm <sup>3</sup> )	166,8 (2,0-820,0)	171,3 (1,0-675,0)
Пациенти с вирусен товар при скриниране $\geq 100\ 000$ копия/ml	179 (42,0 %)	84 (40,2 %)
Пациенти с изходен брой на CD4+ клетки $\leq 200$ клетки/mm <sup>3</sup>	250 (58,7 %)	118 (56,5 %)
Брой (процент) от пациенти с GSS резултат <sup>1</sup> :		
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 %)
-----	--------------	-------------

<sup>1</sup>Въз основа на GeneSeq анализ на резистентността.

В основните проучвания са включени ограничен брой на пациенти от етноси, различни от бялата раса, затова много ограничени данни са налични за тези популации пациенти.

Средното увеличение на броя CD4+ клетки от изходното ниво при пациенти, които са имали неуспех от лечението с промяна в тропизма, водеща до двоен/смесен тропизъм или CXCR4, при групата на маравирик 300 mg два пъти дневно + ОВТ (+ 56 клетки/mm<sup>3</sup>) е било по-голямо от това, наблюдавано при пациенти, които са имали неуспех с плацебо + ОВТ (+13,8 клетки/mm<sup>3</sup>), независимо от тропизма.

**Таблица 6: Резултати за ефикасност на 48-та седмица (сборни проучвания MOTIVATE 1 и MOTIVATE 2)**

Резултат	Маравирик 300 mg два пъти дневно + ОВТ N = 426	Плацебо + ОВТ N = 209	Разлика <sup>1</sup> (Доверителен интервал <sup>2</sup> )
HIV-1 РНК Средна промяна от изходното ниво (log копия/ml)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327; -0,783)
Процент пациенти с HIV-1 РНК < 400 копия/ml	56,1 %	22,5 %	Отношение на разликите: 4,76 (3,24; 7,00)
Процент пациенти с HIV-1 РНК < 50 копия/ml	45,5 %	16,7 %	Отношение на разликите: 4,49 (2,96; 6,83)
Брой на CD4+ клетки Средна промяна от изходното ниво (клетки/μl)	122,78	59,17	63,13 (44,28; 81,99) <sup>2</sup>

<sup>1</sup>p-стойност < 0,0001

<sup>2</sup>За всички крайни точки за ефикасност, доверителните интервали са били 95 %, с изключение на този за промяната на HIV-1 РНК от изходното ниво, който е бил 97,5 %

В ретроспективен анализ в проучванията MOTIVATE с по-чувствителен метод за скрининг за тропизъм (Trofile ES), честотата на отговор (<50 копия/ml на седмица 48) при пациенти само с ССR5-тропен вирус, открит на изходно ниво, е била 48,2% при тези, лекувани с маравирик + ОВТ (n=328) и 16,3% при тези, лекувани с плацебо + ОВТ (n=178).

Маравирик 300 mg два пъти дневно + ОВТ е по-ефективен от плацебо + ОВТ при всички подгрупи от анализиранияте пациенти (вж. Таблица 7). Пациенти с много нисък брой на CD4+ клетки на изходно ниво (т.е. < 50 клетки/μl) са имали по-малко благоприятен изход. Тази подгрупа има по-висока степен на лоши прогностични маркери, т.е. силно изразена резистентост и висок вирусен товар на изходно ниво. Въпреки това, все още е показана значима полза от лечението със маравирик, сравнено с плацебо + ОВТ (вж. Таблица 7).

**Таблица 7: Дял на пациентите, достигачи < 50 копия/ml на 48-та седмица по подгрупи (сборни проучвания MOTIVATE 1 и MOTIVATE 2)**

Подгрупи	HIV-1 РНК < 50 копия/ml	
	Маравирик 300 mg два пъти дневно + ОВТ N = 426	Плацебо + ОВТ  N = 209
Скрининг HIV-1 РНК (копия/ml):		
< 100 000	58,4 %	26,0 %
≥ 100 000	34,7 %	9,5 %
Изходен брой CD4+ (клетки/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 %
Брой активни ARVs при ОВТ <sup>1</sup> :		
0	32,7 %	2,0 %
1	44,5 %	7,4 %
2	58,2 %	31,7 %
≥ 3	62 %	38,6 %

<sup>1</sup> Въз основа на GSS.

Проучвания при възрастни пациенти с предходно лечение, инфектирани с не-CCR5-тропен вирус

Проучване A4001029 е експлораторно проучване при пациенти, инфектирани с двоен/смесен или CXCR4-тропен HIV-1 със сходен дизайн, както MOTIVATE-1 и MOTIVATE 2. Употребата на маравирик при тези пациенти не е свързана със значимо понижаване на HIV 1 РНК в сравнение с плацебо и не е забелязан неблагоприятен ефект върху броя на CD4+ клетките.

Проучвания при нелекувани възрастни пациенти, инфектирани с CCR5-тропен вирус

Рандомизирано, двойно-сляпо проучване (MERIT) изследва маравирик спрямо ефавиренц, и двата в комбинация със зидовудин/ламивудин (n = 721, 1:1). След 48 седмици от лечението маравирик не достига ефикасността на ефавиренц по отношение на крайната точка HIV-1 РНК < 50 копия/ml (съответно 65,3 спрямо 69,3 %, по-ниска доверителна граница -11,9 %). Повече пациенти, лекувани със маравирик, прекъсват поради липса на ефикасност (43 спрямо 15) и между пациентите, при които липсва ефикасност, пропорцията, придобиващи резистентност към NRTI (основно ламивудин) е по-висока в рамото на маравирик. Няколко пациенти прекъсват маравирик поради нежелани събития (15 спрямо 49).

Проучвания при възрастни пациенти, коинфектирани с хепатит В и/или С вирус

Безопасността по отношение на черния дроб на маравирик в комбинация с други антиретровирусни средства при CCR5-тропен HIV-1 инфектирани участници с HIV РНК <50 копия/ml, коинфектирани с хепатит С и/или хепатит В вирус е оценена в многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване. 70 участници (Child-Pugh Клас А, n=64; Child-Pugh Клас В, n=6) са рандомизирани в групата на маравирик и 67 участници (Child-Pugh Клас А, n=59; Child-Pugh Клас В, n=8) са рандомизирани в плацебо групата.

Първичната цел оценява честотата на Степен 3 и 4 ALT аномалии ( $>5x$  горната граница на нормата (ULN) ако ALT на изходно ниво  $\leq$  ULN; или  $>3,5x$  изходното ниво, ако ALT на изходно ниво  $>$  ULN) на 48-ма седмица. Един участник във всяко рамо на лечение достига първичната крайна точка до 48-ма седмица (на 8-ма седмица за плацебо и 36-та седмица за рамото на маравирок).

#### Проучвания при педиатрични пациенти с предходно лечение, инфектирани с CCR5-тропоен вирус

Проучване A4001031 е отворено, многоцентрово проучване при педиатрични пациенти (на възраст 2 години до под 18 години), инфектирани с CCR5-тропоен HIV-1, определен чрез теста Trofile с повишена чувствителност.

Участниците е трябвало да имат HIV-1 RNA повече от 1 000 копия на ml при скрининга.

Всички участници ( $n = 103$ ) получават маравирок два пъти дневно и ОБТ. Дозирането на маравирок е било въз основа на телесната повърхност и дозите са коригирани въз основа на това, дали пациентът е получавал мощни СУРЗА инхибитори и/или индуктори.

При педиатрични пациенти с успешно изследване на тропизъм, двоен смесен/CXCR4-тропоен вирус се установява при около 40% от скрининг пробите (8/27, 30% при 2-6-годишните, 31/81, 38% при 6-12-годишните и 41/90, 46% при 12-18-годишните), подчертавайки важността на изследването на тропизъм също и в педиатричната популация.

Популацията е 52% от женски пол и 69% чернокожи, със средна възраст 10 години (диапазон: 2 до 17 години). На изходно ниво средно HIV-1 RNA в плазмата е  $4,3 \log_{10}$  копия/ml (диапазон  $2,4$  до  $6,2 \log_{10}$  копия на ml), средният брой CD4+ клетки е  $551$  клетки/ $\text{mm}^3$  (диапазон 1 до  $1654$  клетки/ $\text{mm}^3$ ) и средният % CD4+ е 21% (диапазон 0% до 42%).

На 48-ма седмица, като се използва анализ, при който липса, прехвърляне или преустановяване се равняват на неуспех, 48% от пациентите на лечение с маравирок и ОБТ имат HIV-1 RNA в плазмата по-малко от 48 копия/ml и 65% от пациентите имат HIV-1 RNA в плазмата по-малко от 400 копия на ml. Средното повишение на броя на CD4+ клетки (процент) от изходно ниво до 48-ма седмица е  $247$  клетки/ $\text{mm}^3$  (5%).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Абсорбцията на маравирок е променлива с многократни пикове. Медиана на пиковите плазмени концентрации на маравирок се достига 2 часа (в рамките на 0,5-4 часа) след еднократни перорални дози от 300 mg таблетки от пазарния продукт, приложени на здрави доброволци. Фармакокинетиката на пероралния маравирок не е пропорционална на дозата в дозовия диапазон. Абсолютната бионаличност на доза от 100 mg е 23 % и се прогнозира, че при 300 mg ще бъде 33 %. Маравирок е субстрат на ефлуксияния транспортер Р-гликопротеин.

При възрастни здрави доброволци едновременният прием на таблетка от 300 mg заедно с богата на мазнини закуска намалява  $C_{\text{max}}$  и AUC на маравирок с 33 % и едновременният прием на 75 mg перорален разтвор заедно с богата на мазнини закуска намалява AUC на маравирок със 73 %. Проучванията при таблетките показват намалено влияние на храната при по-високи дози.

В проучванията при възрастни (в които са използвани таблетките) и в педиатричното проучване (в което са използвани таблетки и перорален разтвор) не е имало ограничения на храната. Резултатите не показват релевантно значение по отношение на ефикасността или безопасността при прилагане след храна или на гладно. Следователно маравирок таблетки и



перорален разтвор могат да се приемат със или без храна в препоръчителните дози при възрастни, юноши и деца на възраст на и над 2 години и с телесно тегло най-малко 10 kg (вж. точка 4.2).

### Разпределение

Маравирук се свързва (около 76 %) с човешките плазмени протеини и показва умерен афинитет към албумина и алфа-1 киселия гликопротеин. Обемът на разпределение на маравирук е приблизително 194 l.

### Биотрансформация

Проучвания при хора, както и изследвания *in vitro* върху човешки чернодробни микрозоми и експресирани ензими, са показали, че маравирук се метаболизира главно от системата на цитохром P450 до метаболити, които практически са неактивни срещу HIV-1. Проучвания *in vitro* показват, че CYP3A4 е главният ензим, отговорен за метаболизма на маравирук. Проучвания *in vitro* също така показват, че полиморфните ензими CYP2C9, CYP2D6 и CYP2C19 не допринасят значимо за метаболизма на маравирук.

Маравирук е основното съединение в циркулацията (около 42 % от радиоактивността) след еднократна перорална доза от 300 mg. При хора, най-значимият метаболит в циркулацията е вторичен амин (около 22 % от радиоактивността), образуван чрез N-деалкилиране. Този полярен метаболит няма значима фармакологична активност. Други метаболити са продукти на монооксидиране и са само незначителна част на плазмената радиоактивност.

### Елиминиране

Проучване на съотношението баланс на масата/екскреция е проведено, като е използвана еднократна доза 300 mg белязан с <sup>14</sup>C маравирук. Приблизително 20 % от изотопа се възстановява в урината, а 76 % се възстановява в изпражненията в продължение на 168 часа. Маравирук е основното съединение в урината (средно 8 % от дозата) и в изпражненията (средно 25 % от дозата). Останалата част се екскретира като метаболити. След интравенозно приложение (30 mg), полуживотът на маравирук е 13,2 часа, 22 % от дозата се екскретира непроменена в урината и стойностите на общия клирънс и бъбречния клирънс са съответно 44,0 L/час и 10,17 L/час.

### Специални групи популации:

#### *Педиатрична популация*

Интензивна фармакокинетична оценка е направена при 50 CCR5-тропни, HIV-1-инфектирани педиатрични пациенти с предходно лечение, на възраст 2 до 18 години (тегло 10,0 до 57,6 kg) в етапа на определяне на дозата в клиничното изпитване A4001031. Дозите са приемани с храна в дните на интензивна фармакокинетична оценка и са оптимизирани, за да се достигне средна концентрация в дозирания интервал ( $C_{avg}$ ) по-висока от 100 ng/ml; в останалите случаи маравирук е приеман със или без храна. Първоначалната доза на маравирук се изчислява на базата на дозите за възрастни, като се използва телесна повърхност (BSA) от 1,73 m<sup>2</sup> при деца и групи в зависимост от BSA (m<sup>2</sup>) при юноши. В допълнение дозирането се определя и от това дали пациентите приемат мощни CYP3A инхибитори (38/50), мощни CYP3A индуктори (2/50) или други съпътстващи лекарствени продукти, част от ОВТ, които не са мощни CYP3A инхибитори или мощни CYP3A индуктори (10/50). Отделни фармакокинетични данни са оценени при всички пациенти, включително допълнителните 47 пациенти, приемащи мощни CYP3A инхибитори, които не са участвали в етапа на определяне на дозата. Влиянието на мощните

СУРЗА инхибитори и/или индуктори върху фармакокинетичните параметри на маравирук при педиатрични пациенти е сходно с това, наблюдавано при възрастни.

Групите в зависимост от BSA (m<sup>2</sup>) са модифицирани в групи в зависимост от теглото (kg), за да се олесни дозирането и да се редуцират грешките при дозиране (вж. точка 4.2). Използването на дози в зависимост от теглото (kg) при HIV-1-инфектирани деца и юноши с предходно лечение води до експозиции на маравирук, сходни с тези, наблюдавани при възрастни с предходно лечение, приемащи препоръчителните дози със съпътстващи лечения. Фармакокинетиката на маравирук при педиатрични пациенти под 2-годишна възраст не е установена (вж. точка 4.2).

#### *Старческа възраст*

При проведения популационен анализ на Фаза 1/2а и Фаза III проучвания (16-65 години) не е наблюдаван ефект от възрастта (вж. точка 4.2).

#### *Бъбречно увреждане*

Проучване е сравнило фармакокинетиката на еднократна доза маравирук 300 mg при индивиди с тежко бъбречно увреждане (CL<sub>Cr</sub> < 30 ml/min, n = 6) и в краен стадий на бъбречно заболяване със здрави доброволци (n = 6). Геометричната средна AUC<sub>inf</sub> (CV %) за маравирук е била както следва: здрави доброволци (нормална бъбречна функция) 1 348,4 ng·h/ml (61 %); тежко бъбречно увреждане 4 367,7 ng·h/ml (52 %); краен стадий на бъбречно заболяване (дозирание след диализа) 2 677,4 ng·h/ml (40 %); и краен стадий на бъбречно заболяване (дозирание преди диализа) 2 805,5 ng·h/ml (45 %). C<sub>max</sub> (CV %) е била 335,6 ng/ml (87 %) при здрави доброволци (нормална бъбречна функция); 801,2 ng/ml (56 %) при тежко бъбречно увреждане; 576,7 ng/ml (51 %) при краен стадий на бъбречно заболяване (дозирание след диализа) и 478,5 ng/ml (38 %) при краен стадий на бъбречно заболяване (дозирание преди диализа). Диализата е имала минимален ефект върху експозицията при индивиди с краен стадий на бъбречно заболяване. Експозициите, наблюдавани при индивиди с тежко бъбречно увреждане и краен стадий на бъбречно заболяване са в рамките на тези, наблюдавани при проучвания с еднократна доза маравирук 300 mg при здрави доброволци с нормална бъбречна функция. Затова не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, приемащи маравирук без мощен СУРЗА4 инхибитор (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5).

В допълнение проучването е сравнило фармакокинетиката на многократна доза маравирук в комбинация със саквинавир/ритонавир 1 000/100 mg два пъти дневно (мощен СУРЗА4 инхибитор) за 7 дни при индивиди с леко увреждане на бъбречната функция (CL<sub>Cr</sub> > 50 и ≤ 80 ml/min, n = 6) и умерено бъбречно увреждане (CL<sub>Cr</sub> ≥ 30 и ≤ 50 ml/min, n = 6) спрямо здрави доброволци (n = 6). Индивиди са приемали 150 mg маравирук при различна честота на прилагане (здрави доброволци – на всеки 12 часа; леко бъбречно увреждане – на всеки 24 часа; умерено бъбречно увреждане – на всеки 48 часа). Средните концентрации (C<sub>avg</sub>) на маравирук за 24 часа са били 445,1 ng/ml, 338,3 ng/ml и 223,7 ng/ml съответно за индивиди с нормална бъбречна функция, леко бъбречно увреждане и умерено бъбречно увреждане. C<sub>avg</sub> на маравирук за 24-48 часа за индивиди с умерено бъбречно увреждане е била ниска (C<sub>avg</sub>: 32,8 ng/ml). Затова честота на прилагане на период над 24 часа при индивиди с бъбречно увреждане може да доведе до неадекватни експозиции между 24-48 часа.

Необходимо е адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, получаващи маравирук с мощни СУРЗА4 инхибитори (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5).

#### *Чернодробно увреждане*

Маравирук се метаболизира и елиминира главно чрез черния дроб. Проучване сравнява фармакокинетиката на еднократна доза маравирук 300 mg при пациенти с леко (Child-Pugh

степен А, n = 8) и умерено (Child-Pugh степен В, n = 8) чернодробно увреждане и при здрави лица (n = 8). Средните геометрични съотношения за  $C_{max}$  и  $AUC_{последно}$  са били съответно 11 % и 25 % по-високи при лица с леко чернодробно увреждане и 32 % и 46 % по-високи съответно при лица с умерено чернодробно увреждане в сравнение с лица с нормална чернодробна функция. Ефектите при умерено чернодробно увреждане може да са недооценени поради ограничените данни при пациенти с намаляващ метаболитен капацитет и по-висок бъбречен клирънс при тези лица. Ето защо резултатите трябва да се тълкуват с повишено внимание. Фармакокинетиката на маравирик не е била проучена при лица с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

### Раса

Не е наблюдавана значима разлика между лица от бялата, азиатската раса и чернокожи. Фармакокинетиката при други раси не е оценявана.

### Пол

Не са наблюдавани значими разлики във фармакокинетиката.

### Фармакогеномика

Фармакокинетиката на маравирик зависи от активността и нивото на експресия на *CYP3A5*, които могат да бъдат модулирани чрез генетична вариация. Установено е, че пациенти с функционален *CYP3A5* (*CYP3A5\*1* алел) имат намалена експозиция на маравирик в сравнение с пациенти с нарушена *CYP3A5* активност (напр. *CYP3A5\*3*, *CYP3A5\*6*, и *CYP3A5\*7*). Алелната честота на *CYP3A5* зависи от етническата принадлежност: по-голяма част от бялата раса (~90%) са слаби метаболитори на субстратите на *CYP3A5* (т.е. пациенти без копие на функционални *CYP3A5* алели), докато при приблизително 40% от афро-американците и 70% от африканците от Субсахарска Африка са екстензивни метаболитори (т.е. пациенти с две копия на функционални *CYP3A5* алели).

При едно проучване фаза 1, проведено при здрави лица, чернокожи с генотип *CYP3A5*, обуславящ екстензивен метаболизъм на маравирик (2 *CYP3A5\*1* алела; n=12), имат с 37% и 26% по-ниска  $AUC$  при доза от 300 mg маравирик два пъти дневно в сравнение с чернокожи (n=11) и белокожи (n=12) с генотип *CYP3A5*, обуславящ слаб метаболизъм на маравирик (без *CYP3A5\*1* алел). Разликата в експозицията на маравирик между *CYP3A5* екстензивни и слаби метаболитори е намалена, когато маравирик се приема заедно със силен *CYP3A* инхибитор: екстензивните *CYP3A5* метаболитори (n=12) имат 17% по-ниска  $AUC$  в сравнение със слабите *CYP3A5* метаболитори (n=11) при доза от 150 mg маравирик веднъж дневно в присъствието на дарунавир/кобицистат (800/150 mg).

Всички лица в проучването фаза 1 достигат  $C_{avg}$  концентрации, което се свързва с почти максимална вирусологична ефективност на маравирик (75 ng/ml) в проучване фаза 3 при нелекувани възрастни пациенти (MERIT). Следователно, независимо от разликите в разпространението на *CYP3A5* генотипа по раса, ефектът на *CYP3A5* генотипа върху експозицията на маравирик не се смята за клинично значим и не е необходимо коригиране на дозата на маравирик спрямо *CYP3A5* генотипа, расата или етническата принадлежност.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Първичната фармакологична активност (афинитет към *CCR5* рецептора) е била пълна при маймуни (100 % рецепторна заетост) и ограничена при мишка, плъх, заек и куче. При мишки и хора, които нямат *CCR5* рецептори поради генетича делеция не са съобщавани значими нежелани последици.

*In vitro* и *in vivo* проучвания са показали, че маравинок има потенциал да удължи QTc интервала при супратерапевтични дози без доказателства за аритмия.

Проучвания за токсичност при многократно прилагане при плъхове са определили черния дроб като основен таргетен орган за токсичност (повишение на трансминазите, хиперплазия на жлъчния канал и некроза).

Канцерогенният потенциал на маравинок е оценен в 6-месечно проучване при трансгенни мишки и 24-месечно проучване при плъхове. При мишки не се съобщава статистически значимо повишаване на честотата на появата на тумори при системни експозиции, от 7 до 39 пъти по-високи от експозицията при хора (измерени чрез AUC 0-24 часа за несвързан маравинок) при доза от 300 mg два пъти дневно. При плъхове прилагането на маравинок е причинило тиреоидни аденоми, свързани с адаптивни промени в черния дроб, при системна експозиция 21-пъти над очакваната експозиция при хора. Счита се, че тези находки са с ниска значимост при хора. В допълнение, холангиокарцином (2/60 мъжки индивиди при 900 mg/kg) и холангиом (1/60 женски индивиди при 500 mg/kg) са съобщени при проучване при плъхове при системна експозиция най-малко 15-пъти по-висока от очакваната експозиция при хора.

Маравинок не е мутагенен или генотоксичен при *in vitro* и *in vivo* серия от тестове, включително обратна мутация при бактерии, хромозомни аберации в човешки лимфоцити и костно-мозъчни микроядра от мишка.

Маравинок не нарушава чифтосването или фертилитета на мъжки или женски плъхове, а също не повлиява спермата на третираните мъжки плъхове в дози до 1 000 mg/kg. Експозицията при тази доза е съответствала на 39-пъти изчислената клинична AUC за свободен маравинок при доза 300 mg два пъти дневно.

Проучвания върху ембриофеталното развитие са проведени върху плъхове и зайци при дози до 39- и 34-пъти изчислената клинична AUC за свободен маравинок при доза 300 mg два пъти дневно. При зайци 7 фетуса са имали външна отклонения при токсични дози за майката и 1 фетус при средна доза от 75 mg/kg.

Прочувания за пре- и постнаталното развитие са проведени при плъхове при дози до 27-пъти изчислената клинична AUC за свободен маравинок при доза 300 mg два пъти дневно. Забелязва се леко увеличение на двигателната активност при мъжките животни на висока доза, както след отбиването им, така и като зрели, докато при женските не са наблюдавани ефекти. Другите показатели на развитие при тези потомства, включително фертилитет и репродуктивна способност, не са били повлияни от прилагане на маравинок на майката.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Целулоза, микрокристална  
Калциев хидрогенфосфат, безводен  
Натриев нишестен гликолат  
Магнезиев стеарат

### Филмово покритие

Поли(винилов алкохол)  
Титанов диоксид (E171)  
Макрогол 3350  
Талк  
Соев лецитин  
Индигокармин алуминиев лак (E132)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

5 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

#### CELSENTRI 25 mg филмирани таблетки

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE), с полипропиленови запушалки, защитени от деца и индукционно запечатани с алуминиево фолио/полиетилен, съдържащи 120 филмирани таблетки.

#### CELSENTRI 75 mg филмирани таблетки

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE), с полипропиленови запушалки, защитени от деца и индукционно запечатани с алуминиево фолио/полиетилен, съдържащи 120 филмирани таблетки.

#### CELSENTRI 150 mg филмирани таблетки

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE), с полипропиленови запушалки, защитени от деца и индукционно запечатани с алуминиево фолио/полиетилен, съдържащи 180 филмирани таблетки.

Защитени от деца блистери от поливинилхлорид (PVC) с алуминиево/полиетилен терефталат (PET) покривно фолио в картонени кутии, съдържащи 30, 60, 90 филмирани таблетки и групови опаковки, съдържащи 180 (2 опаковки x 90) филмирани таблетки.

#### CELSENTRI 300 mg филмирани таблетки

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE), с полипропиленови запушалки, защитени от деца и индукционно запечатани с алуминиево фолио/полиетилен, съдържащи 180 филмирани таблетки.

Защитени от деца блистери от поливинилхлорид (PVC) с алуминиево/полиетилен терефталат (PET) покривно фолио в картонени кутии, съдържащи 30, 60, 90 филмирани таблетки и групови опаковки, съдържащи 180 (2 опаковки x 90) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Нидерландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

CELSENTRI 25 mg филмирани таблетки  
EU/1/07/418/011

CELSENTRI 75 mg филмирани таблетки  
EU/1/07/418/012

CELSENTRI 150 mg филмирани таблетки  
EU/1/07/418/001 (180 таблетки)  
EU/1/07/418/002 (30 таблетки)  
EU/1/07/418/003 (60 таблетки)  
EU/1/07/418/004 (90 таблетки)  
EU/1/07/418/005 (2 x 90 таблетки – групова опаковка)

CELSENTRI 300 mg филмирани таблетки  
EU/1/07/418/006 (180 таблетки)  
EU/1/07/418/007 (30 таблетки)  
EU/1/07/418/008 (60 таблетки)  
EU/1/07/418/009 (90 таблетки)  
EU/1/07/418/010 (2 x 90 таблетки - групова опаковка)

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 18 септември 2007 г.  
Дата на последно подновяване: 20 юли 2012 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>