

11 October 2018

1. A GYÓGYSZER NEVE

CELSENTRI 20 mg/ml belsőleges oldat

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A belsőleges oldat 20 mg maravirokot tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges oldat.

Tiszta, színtelen belsőleges oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A CELSENTRI, más antiretrovirális gyógyszerekkel kombinálva, olyan, előzőleg már kezelt felnőttek, serdülők és 2 éves vagy annál idősebb, és legalább 10 kg testtömegű gyermekek kezelésére javallott, akiknek a fertőzését kimutathatóan csak a CCR5 tropikus HIV-1 vírus okozza (lásd 4.2 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát HIV-fertőzés kezelésében jártas orvosnak kell elkezdni.

Adagolás

A CELSENTRI alkalmazásának elkezdése előtt frissen vett vérmintából, megfelelően validált és érzékeny módszerrel kell bizonyítani, hogy csak CCR5-tropikus HIV-1 jelenléte mutatható ki (pl. CXCR4 vagy kettős/kevert tropikus vírus nem mutatható ki). A CELSENTRI klinikai vizsgálataiban a Monogram Trofile assay-t használták (lásd 4.4 és 5.1 pont). A vírus tropizmusát a kezelés történetéből és régen vett mintákból nem lehet biztonságosan előre jelezni.

Jelenleg nincs adat a CELSENTRI ismételt alkalmazására olyan betegeknél, akiknél jelenleg kizárólag CCR5-tropikus HIV-1 fertőzés mutatható ki, de korábban CELSENTRI (vagy egyéb CCR5-antagonista)-kezelésben részesültek CXCR4 vagy kettős/kevert tropikus vírusfertőzés miatt. Nincs adat virológiailag szupresszált betegeknél más antiretrovirális osztályba tartozó gyógyszerrel CELSENTRI alkalmazására történő áttérés esetén. Alternatív kezelési lehetőséget kell fontolóra venni.

Felnőttek

A CELSENTRI ajánlott adagja naponta kétszer 150 mg (potens CYP3A-gátlóval, potens CYP3A-induktorral vagy anélkül), 300 mg (potens CYP3A-gátlók vagy -induktorok nélkül) vagy 600 mg (potens CYP3A-induktorral, potens CYP3A-gátló nélkül) az egyidejűleg alkalmazott antiretrovirális-kezelés és egyéb gyógyszerekkel történő kölcsönhatástól függően (lásd a 4.5 pont).

2 éves vagy annál idősebb, és legalább 10 kg testtömegű gyermekek és serdülők

A CELSENTRI ajánlott adagját a testtömeg (kg) alapján kell meghatározni, és nem haladhatja meg a felnőtteknek ajánlott adagot. Ha a gyermek nem tudja biztonságosan lenyelni a CELSENTRI tablettát, belsőleges oldatot (20 mg/ml) kell rendelni.

A CELSENTRI ajánlott adagja függ az egyidejűleg alkalmazott antiretrovirális kezeléstől és egyéb gyógyszerekkel történő kölcsönhatástól. A megfelelő felnőtt dózist lásd a 4.5 pontban.

A gyógyszerkölcsönhatások miatt sok gyógyszer jelentősen hat a maravírusok expozíciójára. A CELSENTRI testtömegén alapuló adagjának meghatározása előtt kérjük, olvassa el a 4.5 pontban a 2. táblázatot, hogy gondosan meghatározhassa a megfelelő felnőtt adagot. A gyermekek számára megfelelő adag ezután az alább található 1. táblázat alapján állapítható meg. Ha ezután is kétség merülne fel, gyógyszerészhez kell fordulni tanácsért.

1. táblázat Ajánlott adagolási séma 2 éves vagy annál idősebb, és legalább 10 kg testtömegű gyermekek esetében

Felnőtt adag*	Egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek	A CELSENTRI testtömegén alapuló adagja gyermekeknél			
		10-től kevesebb mint 20 kg-ig	20-től kevesebb mint 30 kg-ig	30-től kevesebb mint 40 kg-ig	Legalább 40 kg
150 mg naponta kétszer	CELSENTRI, potens CYP3A-gátló hatású gyógyszerekkel (CYP3A-induktorokkal vagy anélkül)	50 mg naponta kétszer	75 mg naponta kétszer	100 mg naponta kétszer	150 mg naponta kétszer
300 mg naponta kétszer	CELSENTRI, potens CYP3A-gátló vagy -indukáló hatással nem rendelkező gyógyszerekkel	Az ezeket a dózisokat alátámasztó adatok hiányoznak		300 mg naponta kétszer	300 mg naponta kétszer
600 mg naponta kétszer	CELSENTRI, CYP3A-indukáló hatású gyógyszerekkel (potens CYP3A-gátlók nélkül)	Az ezeket a dózisokat alátámasztó adatok hiányoznak, ezért a CELSENTRI alkalmazása nem javasolt olyan gyermekeknél, akiknél az egyidejűleg alkalmazott kölcsönhatásba lépő gyógyszerek alapján a felnőtt adag naponta kétszer 600 mg lenne.			

* Gyógyszerkölcsönhatások alapján (lásd 4.5 pont)

Különleges betegcsoportok

Idősek

65 évesnél idősebb betegek esetében korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre (lásd 5.2 pont), ezért ennél a populációnál a CELSENTRI-t óvatosan kell alkalmazni.

Vesekárosodás

Azoknál a felnőtt betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance érték kisebb, mint 80 ml/perc, és potens CYP3A4-gátló gyógyszert is kapnak, a maravírus adagolási gyakoriságát naponta egyszeri 150 mg-ra kell módosítani (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Példák a potens CYP3A4-gátló gyógyszerekre/kezelési rendekre:

- ritonavirral támogatott proteáz inhibitorok (kivéve a tipranavir/ritonavir),
- kobicisztát,
- itraconazol, vorikonazol, klaritromicin és telitromicin.
- telaprevir és boceprevir.

11 October 2018

A CELSENTRI-t óvatosan kell alkalmazni olyan, súlyos vesekárosodásban szenvedő (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) felnőtt betegeknek, akik potens CYP3A4-gátlót kapnak (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A vesekárosodásban szenvedő gyermekek esetében nem állnak rendelkezésre adatok a specifikus dózisajánláshoz. A CELSENTRI-t ezért ennél a populációnál óvatosan kell alkalmazni.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő felnőtt betegek esetében korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, és gyermekek esetében nem állnak rendelkezésre adatok specifikus dózisajánláshoz. A CELSENTRI-t ezért óvatosan kell alkalmazni májkárosodásban szenvedő betegeknek (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek (2 évesnél fiatalabbak vagy 10 kg-nál kisebb testtömegűek)

A CELSENTRI biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb vagy 10 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek esetében nem igazolták (lásd 5.2 pont). Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazás.

A CELSENTRI bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános információk

Miközben az antriretrovirális kezeléssel biztosított hatásos vírus-szuppresszió bizonyítottan jelentősen csökkenti a szexuális úton történő vírusátvitelt, a vírus átadásának kockázata így sem zárható ki. Az átvitel megelőzésére óvintézkedéseket kell tenni a nemzeti irányelvekkel összhangban.

Májbetegség

A maravirok-kezelés biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták specifikusan olyan betegekben, akik jelentős májkárosodásban szenvedtek.

Hepatotoxicitás és allergiás tünetekkel járó májelégtelenség eseteket jelentettek a maravirok-kezeléssel összefüggésben. Továbbá, a maravirok-kezelés mellett a korábban már kezelt, HIV fertőzött egyéneknél a hepatikus mellékhatások megnövekedését figyelték meg, bár összességében nem volt növekedés az ACTG 3/4 fokozatú májfunkciós teszt kóros eltéréseiben (lásd 4.8 pont). A korábban kezelésben nem részesült betegeknek jelentett hepatobiliaris rendellenességek nem gyakoriak, és azok egyenletesen oszlanak meg a két kezelt csoport között (lásd 4.8 pont). Azoknál a betegeknek, akiknél már a kezelést megelőzően valamilyen májműködési zavar állt fenn, beleértve a krónikus aktív hepatitiszt, a kombinált antiretrovirális terápia során az abnormális májfunkciós eredmények gyakorisága nőhet. Az ilyen betegeket a standard gyakorlat szerint kell ellenőrizni.

A maravirok abbahagyását komolyan fontolóra kell venni az akut hepatitis jeleit vagy tüneteit mutató betegeknek, különösen akkor, ha a gyógyszerrel összefüggő túlérzékenység gyanítható vagy a máj transzaminázok emelkedése figyelhető meg kiütéssel egyidejűleg vagy a hiperszenzitivitás egyéb szisztémás tünetei (pl. bőrkiütés, eosinophilia vagy emelkedett IgE-szint) jelentkeznek.

11 October 2018

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre egyidejű hepatitis B és/vagy C vírusfertőzésben szenvedő betegek vonatkozásán (lásd 5.1 pont). Óvatosság ajánlott ezen betegek kezelése során. Amennyiben hepatitis B és/vagy C vírusfertőzés miatt egyidejű antivirális terápiára van szükség, kérjük, olvassa el a megfelelő gyógyszerek alkalmazási előírását.

Mivel csökkent májfunkciójú betegek esetében kevés tapasztalat áll rendelkezésre, a maravirokot ebben a betegpopulációban óatosan kell alkalmazni (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Súlyos bőr- és túlérzékenységi reakciók

Túlérzékenységi reakciókat, köztük súlyos és potenciálisan életveszélyes eseményeket jelentettek maravirokot szedő betegeknél, a legtöbbször olyan esetekben, amikor a beteg egyidejűleg más, ilyen reakciókkal összefüggésbe hozott gyógyszert is alkalmazott. E reakciók közé tartozott a bőrkkiütés, a láz, néha szervműködési zavarok és májelégtelenség. Azonnal abba kell hagyni a maravirok és más, a reakciókkal gyaníthatóan összefüggésbe hozható gyógyszer alkalmazását, ha súlyos bőr-, illetve túlérzékenységi reakciók jelei vagy tünetei alakulnak ki. A klinikai státuszt és a releváns vérkémiai paramétereket ellenőrizni kell, valamint megfelelő tüneti kezelést kell kezdeni.

Cardiovascularis biztonságossági adatok

Korlátozottan állnak rendelkezésre súlyos szívbetegségben szenvedő betegeknél, így a maravirokkal történő kezelés különleges óvatosságot igényel ezeknél a betegeknél. A korábban már kezelésben részesült betegeknél végzett pivotális vizsgálatokban a koszorúér-betegség gyakoribb volt a maravirokkal, mint a placebóval kezelt betegeknél (a követés 609 betegéve alatt 11, illetve 111 betegéve alatt 0). A korábban kezelésben még nem részesült betegeknél ezek az események hasonlóan alacsony arányban fordultak elő a maravirok és a kontroll (efivarenz) esetén.

Posturalis hypotensio

Amikor egészséges önkénteseken végzett vizsgálatok során a maravirokot az ajánlott dózisonál nagyobb adagban alkalmazták, tünetekkel járó posturalis hypotensio eseteket gyakrabban figyeltek meg, mint a placebóval történő kezeléskor. Óvatosság szükséges a maraviroknak olyan betegeknél történő alkalmazása során, akiket egyidejűleg a vérnyomást ismertén csökkentő gyógyszerekkel kezelnek. A maravirokot súlyos veseelégtelenségben szenvedő vagy orthostatikus hypotonia kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél, vagy a kórtörténetben szereplő orthostatikus hypotonia esetén egyaránt óatosan kell alkalmazni. A szív- és érrendszeri társbetegségekben szenvedő betegek ki lehetnek téve az orthostatikus hypotonia által kiváltott szív- és érrendszeri mellékhatások fokozott kockázatának.

Vesekárosodás

A posturalis hypotensio kockázata fokozott lehet azoknál a súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, akiket erős CYP3A-gátlókkal vagy hatásfokozóval együtt adott („boosted”) proteázgátlókkal (PI-k) és maravirokkal kezelnek. Ezt a kockázatot ezeknél a betegeknél a maravirok és az erős CYP3A-gátlókkal vagy hatásfokozóval együtt adott („boosted”) PI-k egyidejű alkalmazásakor a maravirok maximum koncentrációjának a potenciális emelkedése okozza.

Immunrekonstitúció szindróma

Azokban a HIV fertőzött betegekben, akiknél a kombinált antiretrovirális terápia (CART) bevezetésének idején súlyos immunhiányos állapot áll fenn, gyulladással járó reakció jelentkezhet normálisan tüneteket nem okozó, vagy reziduális opportunisták kórokozók szemből is, ami súlyos klinikai állapotot hozhat létre, vagy súlyosbíthatja az alapbetegség tüneteit. Tipikus esetben a CART elkezdését követő első néhány hét, vagy hónap során figyeltek meg ilyen reakciókat. A releváns példák közé tartoznak a cytomegalovírus retinitis, generalizált és/vagy gócos mycobacterialis

11 October 2018

fertőzések, és a *Pneumocystis jiroveci* (régebben mint *Pneumocystis carinii* ismert) által okozott pneumónia. A gyulladáshoz tüneteket meg kell vizsgálni, és amennyiben szükséges kezelni kell azokat. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak.

Tropizmus

A maravirok csak akkor alkalmazható, ha előtte megfelelően validált és érzékeny módszerrel (lásd 4.1, 4.2 és 5.1 pont) bizonyítottan csak CCR5-tropikus HIV-1 jelenléte mutatható ki (pl. CXCR4 vagy kettős/kevert tropikus vírus nem mutatható ki). A maravirok klinikai vizsgálataiban a Monogram Trofile vizsgálatot használták. A vírus tropizmusát a kezelés történetéből és régen vett mintákból nem lehet biztonságosan előre jelezni.

Az idő múlásával változások jelennek meg a vírus tropizmusában HIV-1 fertőzött betegeknél. Ezért a kezelést a tropizmus-teszt után rövidesen el kell kezdeni.

A kisebb víruspopulációhoz tartozó, korábban nem kimutatható CXCR4-tropikus vírus rezisztenciája az antiretrovirális készítmények egyéb osztályaira hasonlónak mutatkozott a CCR5-tropikus vírus esetén találtakhoz.

Egy, az ennél a populációnál végzett klinikai vizsgálat eredményei alapján a maravirokot nem ajánlott kezelésben még nem részesült betegeknél alkalmazni (lásd 5.1 pont).

A dózis beállítása

A kezelőorvosnak meg kell bizonyosodnia arról, hogy a maravirok dózisát megfelelően állította be, amikor a maravirokot potens CYP3A4-gátlókkal és/ vagy induktorokkal együtt alkalmazzák, mert a kombináció a maravirok koncentrációját és terápiás hatásait befolyásolhatja (lásd 4.2 és 4.5 pont). Kérjük, hogy a kombinációban használt egyéb antiretrovirális gyógyszerek alkalmazási előírásait ugyancsak vegye figyelembe.

Osteonecrosis

Bár az etiológiája multifaktoriális (ideértve a kortikoszteroidok alkalmazását, alkoholfogyasztást, súlyos immunszuppressziót, magas testtömeg indexet), osteonecrosis eseteit jelentették előrehaladott HIV fertőzésben szenvedő és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesülő betegeknél. Tájékoztatni kell a betegeket, hogy keressék fel orvosukat, ha ízületi fájdalmat, ízületi merevséget vagy mozgásbeli nehézséget éreznek.

Potenciális hatás az immunválaszra

A CCR5-antagonisták potenciálisan befolyásolhatják az immunválaszt bizonyos fertőzésekre. Ezt figyelembe kell venni aktív tuberculosis és invazív gombafertőzések kezelése esetén. Pivotalis vizsgálatokban az AIDS-betegséggel kapcsolatban megjelenő fertőzések előfordulása hasonló volt a CELSENTRI- és a placebo-karban.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A maravirok a citokróm P450 CYP3A4 és CYP3A5 enzimek egyik szubsztrátja. A maravirok-kezelés egyidejű alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyek a CYP3A4 enzimet indukálják, csökkenheti a maravirok koncentrációját és így terápiás hatásait is. A maravirok-kezelés egyidejű alkalmazása a CYP3A4 enzim gátlóival növelheti a maravirok plazma koncentrációját. A maravirok-kezelés dózisának beállítása javasolt, ha azt potens CYP3A4 enzim gátlókkal és/vagy induktorokkal

egyidejűleg alkalmazzák. A maravirok-kezelés más gyógyszerekkel történő együttes alkalmazás további részleteit alább ismertetjük (lásd 2. táblázat).

A maravirok a P-glikoprotein és az OATP1B1 transzporterek szubsztrátja, de ezeknek a transzportereknek a maravirok expozíciójára gyakorolt hatása nem ismert.

Az *in vitro* és a klinikai adatok alapján kicsi annak a valószínűsége, hogy a maravirok az egyidejűleg adott gyógyszerek farmakokinetikáját befolyásolja. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy klinikailag releváns koncentrációkban a maravirok nem gátolja az OATP1B1-et, MRP2-t vagy a jelentősebb P450 enzimeket (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 és CYP3A4). A maravirok nem fejtett ki klinikailag lényeges hatást a midazolám, illetve az orális fogamzásgátló etinilösztadiol és levonorgesztrell farmakokinetikájára, vagy a vizelet 6 β -hidroxikortizol/kortizol arányra, ami arra utal, hogy ez a kezelés se nem indukálta, se nem gátolta a CYP3A4 enzim működését *in vivo*. Nagyobb maravirok expozíció esetén a CYP2D6-gátlás lehetősége nem zárható ki.

A maravirok teljes clearance-nek körülbelül 23%-áért a vese-clearance felelős, ha a maravirokot CYP3A4-gátlók nélkül adják. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy klinikailag releváns koncentrációkban a maravirok nem gátolja a főbb renális uptake transzportereket (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 és OCTN2). Ezenkívül, a maravirok és a vesén keresztül kiürülő tenofovir, valamint a vese kation-transzportját gátló trimetoprimot tartalmazó kotrimoxazol nem befolyásolta a maravirok farmakokinetikáját. Ezen túlmenően, a maravirok és a lamivudin/zidovudin egyidejű alkalmazása során a maravirok nem befolyásolta a főként a vesén át kiválasztódó lamivudin és a nem P450 enzimrendszeren keresztül metabolizálódó, szintén vesén keresztül kiválasztódó zidovudin farmakokinetikáját. A maravirok *in vitro* gátolja a P-glikoproteint (183 μ M IC₅₀ érték mellett). Ugyanakkor, a maravirok nem befolyásolja számottevően a digoxin *in vivo* farmakokinetikáját. Nem zárható ki, hogy a maravirok megnövelheti a dabigatrán etexilát expozícióját (mely a P-glikoprotein szubsztrátja).

2. táblázat: Interakciók és felnőtt^a dózisajánlások más gyógyszerekkel történő alkalmazáskor

Gyógyszerek terápiás területek szerint (CELSENTRI vizsgált dózisa)	A hatóanyagszintekre kifejtett hatások A változás mértani átlaga, ha másképpen nincs jelezve	A felnőttekre vonatkozó ajánlások egyidejű alkalmazás esetére
FERTŐZÉS ELLENES SZEREK		
Antiretrovirális szerek		
Farmakokinetikai hatásfokozók		
Kobicisztát	A gyógyszerköcsönhatást nem vizsgálták. A kobicisztát potens CYP3A-gátló.	A CELSENTRI dózisát napi kétszeri 150 mg-ra kell csökkenteni, kobicisztát tartalmú kezelési sémával történő együttes alkalmazás esetén.
Nukleozid/nukleotid reverz transzkriptázgátlók (NRTI-k)		
Lamivudin 150 mg napi 2x (maravirok 300 mg napi 2x)	Lamivudin AUC ₁₂ : ↔ 1,13 Lamivudin C _{max} : ↔ 1,16 Maravirok koncentrációt nem mértek, hatás nem várható.	Szignifikáns interakciót nem észleltek/ nem várható. A naponta kétszer adott 300 mg CELSENTRI és az NRTI-k dózismódosítás nélkül együtt alkalmazhatók.
Tenofovir 300 mg napi 1x (maravirok 300 mg napi 2x)	Maravirok AUC ₁₂ : ↔ 1,03 Maravirok C _{max} : ↔ 1,03 Tenofovir koncentrációt nem mértek, hatás nem várható.	

Zidovudin 300 mg napi 2x (maravirok 300 mg napi 2x)	Zidovudin AUC ₁₂ : ↔ 0,98 Zidovudin C _{max} : ↔ 0,92 Maravirok koncentrációt nem mérték, hatás nem várható.	
Integráz inhibitorok		
Elvitegravir/ritonavir 150/100 mg napi 1x (maravirok 150 mg napi 2x)	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)	Az elvitegravir önmagában alkalmazva csak bizonyos ritonavirrel támogatott proteázgátlókkal kombinációban adva javallott. Az elvitegravir önmagában nem valószínű, hogy klinikailag jelentős mértékben befolyásolja a maravirok expozícióját, és a megfigyelt hatást a ritonavirnak tulajdonítják. Ezek alapján a CELSENTRI adagot módosítani kell a megfelelő proteázgátló/ritonavir kombinációval való együttadásra vonatkozó ajánlás alapján (lásd „Proteázgátlók (PI-k)”).
Raltegravir 400 mg napi 2x (maravirok 300 mg napi 2x)	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	Klinikailag szignifikáns interakciót nem észleltek. A naponta kétszer adott 300 mg-os CELSENTRI és a raltegravir dózismódosítás nélkül együtt alkalmazható.
Non-nukleozid reverz transzkriptázgátlók (NNRTI-k)		
Efavirenz 600 mg napi 1x (maravirok 100 mg napi 2x)	Maravirok AUC ₁₂ : ↓ 0,55 Maravirok C _{max} : ↓ 0,49 Efavirenz koncentrációt nem mérték, hatás nem várható.	A CELSENTRI dózisát naponta kétszer 600 mg-ra kell növelni, amikor erős CYP3A4-gátló nélkül adják együtt efavirennel. Az efavirenz + PI kombinációra vonatkozó különálló ajánlást lásd alább.
Etravirin 200 mg napi 2x (maravirok 300 mg napi 2x)	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	Az etravirin alkalmazása csak hatásfokozóval együtt adott („boosted”) proteázgátlókkal engedélyezett. Az efavirenz + PI kombinációra vonatkozóan lásd lent.
Nevirapin 200 mg napi 2x (maravirok 300 mg egyszeri dózis)	Maravirok AUC ₁₂ : ↔ historikus kontrollokkal összehasonlítva Maravirok C _{max} : ↑ historikus kontrollokkal összehasonlítva Nevirapin koncentrációt nem mérték, hatás nem várható.	Historikus kontrollokkal történő összehasonlítás arra utal, hogy napi kétszeri 300 mg CELSENTRI-t és a nevirapint dózismódosítás nélkül lehet együtt alkalmazni.

Proteázgátlók (PI-k)		
Atazanavir 400 mg napi 1x (maravirok 300 mg napi 2x)	Maravirok AUC ₁₂ ↑ 3,57 Maravirok C _{max} : ↑ 2,09 Atazanavir koncentrációt nem mérték, hatás nem várható.	A CELSENTRI dózisát napi kétszeri 150 mg-ra kell csökkenteni, amikor egy PI-vel adják együtt; kivéve, ha tipranavir/ritonavir kezeléssel kombinálják, amikor a CELSENTRI dózisa napi 2x 300 mg kell legyen.
Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg napi 1x (maravirok 300 mg napi 2x)	Maravirok AUC ₁₂ ↑ 4,88 Maravirok C _{max} : ↑ 2,67 Atazanavir/ritonavir koncentrációkat nem mérték, hatás nem várható.	
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg napi 2x (maravirok 300 mg napi 2x)	Maravirok AUC ₁₂ ↑ 3,95 Maravirok C _{max} : ↑ 1,97 Lopinavir/ritonavir koncentrációkat nem mérték, hatás nem várható.	
Szakovinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg napi 2x (maravirok 100 mg napi 2x)	Maravirok AUC ₁₂ ↑ 9,77 Maravirok C _{max} : ↑ 4,78 Szakovinavir/ritonavir koncentrációkat nem mérték, hatás nem várható.	
Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg napi 2x (maravirok 150 mg napi 2x)	Maravirok AUC ₁₂ ↑ 4,05 Maravirok C _{max} : ↑ 2,29 A darunavir/ritonavir koncentrációk megegyeztek a historikus adatokkal.	
Nelfinavir	Korlátozott adat áll rendelkezésre a nelfinavirrel történő együttes alkalmazásról. A nelfinavir erős CYP3A4 enzim-gátló és ezért várhatóan növeli a maravirok koncentrációkat.	
Indinavir	Korlátozott adat áll rendelkezésre az indinavirrel történő együttes alkalmazásról. Az indinavir erős CYP3A4 enzim-gátló. Fázis III vizsgálatok során végzett populációs PK analízis szerint a maravirok dózisának csökkentése indinavirrel való együttes alkalmazás során megfelelő maravirok expozíciót mutatott.	
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg napi 2x (maravirok 150 mg napi 2x)	Maravirok AUC ₁₂ : ↔ 1,02 Maravirok C _{max} : ↔ 0,86 A tipranavir/ritonavir koncentrációk megegyeztek a historikus adatokkal.	
Fozamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg napi 2x (maravirok 300 mg napi 2x)	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	Az egyidejű alkalmazás nem ajánlott. Az amprenavir C _{min} megfigyelt jelentős csökkenései virológiai hatástalanságot eredményezhetnek a betegeknél.

NNRTI + PI		
Efavirenz 600 mg napi 1x + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg napi 2x (maravirok 300 mg napi 2x)	Maravirok AUC ₁₂ : ↑ 2,53 Maravirok C _{max} : ↑ 1,25 Efavirenz, lopinavir/ritonavir koncentrációkat nem mérték, hatás nem várható.	A CELSENTRI dózisát napi kétszeri 150 mg-ra kell csökkenteni, amikor efavirenzzel és egy PI-vel adják együtt (kivéve a tipranavir/ritonavir-kezelést, amikor a dózisnak napi kétszer 600 mg-nak kell lennie).
Efavirenz 600 mg napi 1x + szakvinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg napi 2x (maravirok 100 mg napi 2x)	Maravirok AUC ₁₂ : ↑ 5,00 Maravirok C _{max} : ↑ 2,26 Efavirenz, szakvinavir/ritonavir koncentrációkat nem mérték, hatás nem várható.	
Efavirenz és atazanavir/ritonavir vagy darunavir/ritonavir	Nem vizsgálták. Az atazanavir/ritonavir vagy darunavir/ritonavir kezelések által okozott gátlás mértéke alapján, amit efavirenz nélkül mérték, megnövelt expozíció várható.	A CELSENTRI és a fozamprenavir/ritonavir együttes alkalmazása nem javasolt.
Etravirin és darunavir/ritonavir (maravirok 150 mg napi 2x)	Maravirok AUC ₁₂ : ↑ 3,10 Maravirok C _{max} : ↑ 1,77 Etravirin AUC ₁₂ : ↔ 1,00 Etravirin C _{max} : ↔ 1,08 Etravirin C ₁₂ : ↓ 0,81 Darunavir AUC ₁₂ : ↓ 0,86 Darunavir C _{max} : ↔ 0,96 Darunavir C ₁₂ : ↓ 0,77 Ritonavir AUC ₁₂ : ↔ 0,93 Ritonavir C _{max} : ↔ 1,02 Ritonavir C ₁₂ : ↓ 0,74	A CELSENTRI dózisát napi kétszeri 150 mg-ra kell csökkenteni, amikor etravirinnel és egy PI-vel adják együtt. A CELSENTRI és a fozamprenavir/ritonavir együttes alkalmazása nem javasolt.
Etravirin és lopinavir/ritonavir, szakvinavir/ritonavir vagy atazanavir/ritonavir	Nem vizsgálták. A lopinavir/ritonavir, szakvinavir/ritonavir vagy atazanavir/ritonavir kezelések által, etravirin nélkül okozott gátlás mértéke alapján megnövelt expozíció várható.	
ANTIBIOTIKUMOK		
Szulfametoxazol/trimetoprim 800 mg/160 mg napi 2x (maravirok 300 mg napi 2x)	Maravirok AUC ₁₂ : ↔ 1,11 Maravirok C _{max} : ↔ 1,19 Szulfametoxazol/trimetoprim koncentrációkat nem mérték, hatás nem várható.	Napi kétszeri 300 mg CELSENTRI-t és a szulfametoxazol/trimetoprim kezelést dózismódosítás nélkül lehet együtt alkalmazni.
Rifampicin 600 mg napi 1x (maravirok 100 mg napi 2x)	Maravirok AUC: ↓ 0,37 Maravirok C _{max} : ↓ 0,34 Rifampicin koncentrációkat nem mérték, hatás nem várható.	A CELSENTRI dózisát naponta kétszer 600 mg-ra kell növelni, amikor rifampicinnel, erős CYP3A4-gátlószer nélkül adják együtt. Ezt a dózis beállítást HIV betegekben nem vizsgálták. Lásd a 4.4 pontot is.

Rifampicin + efavirenz	Két induktor vegyülettel történő kombinációt még nem vizsgáltak. A szuboptimális szintek miatt jelentkezett kockázata fennáll, ami a virológiai válasz elmaradását és rezisztencia kialakulás veszélyét jelenti.	CELSENTRI és rifazcin + efavirenz együttes alkalmazása nem javasolt.
Rifabutin + PI	Nem vizsgálták. A rifabutint gyengébb induktornak tekintik, mint a rifampicint. Ha a rifabutint olyan proteázgátlókkal kombinálják, melyek a CYP3A4 enzim erős gátlói, a maravirokra kifejtett nettó gátló hatás várható.	A CELSENTRI dózisát naponta kétszer 150 mg-ra kell csökkenteni, amikor rifabutinnal és egy PI-vel adják együtt (kivéve a tipranavir/ritonavir kezeléseket, ahol a dózisnak napi kétszer 300 mg-nak kell lennie). Lásd a 4.4 pontot is. A CELSENTRI és a fozamprenavir/ritonavir együttes alkalmazása nem javasolt.
Klaritromicin, telitromicin	Nem vizsgálták, de mindkettő a CYP3A4 enzim erős gátlója és ezért várhatóan növelik a maravirok koncentrációkat.	A CELSENTRI dózisát naponta kétszer 150 mg-ra kell csökkenteni, amikor klaritromicinnel és telitromicinnel adják együtt.
ANTI-KONVULZÍV SZEREK		
Karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin	Nem vizsgálták, de ezek a CYP3A4 enzim erős induktorai és ezért várhatóan csökkentik a maravirok koncentrációkat.	A CELSENTRI dózisát naponta kétszer 600 mg-ra kell növelni, amikor karbamazepinnel, fenobarbitállal vagy fenitoinnal együtt alkalmazzák, amennyiben nincs jelen potens CYP3A4-gátló.
ANTIFUNGÁLIS SZEREK		
Ketokonazol 400 mg napi 1x (maravirok 100 mg napi 2x)	Maravirok AUC _{tau} : ↑ 5,00 Maravirok C _{max} : ↑ 3,38 Ketokonazol koncentrációkat nem mérték, hatást nem várható.	A CELSENTRI dózisát naponta kétszer 150 mg-ra kell csökkenteni, amikor ketokonazzal adják együtt.
Itrakonazol	Nem vizsgálták. Az itraconazol a CYP3A4 enzim erős gátlója és ezért várhatóan növeli a maravirok expozícióját.	A CELSENTRI dózisát naponta kétszer 150 mg-ra kell csökkenteni, amikor itraconazzal adják együtt.
Flukonazol	A flukonazol mérsékelt CYP3A4 enzim gátlónak tekintik. Populációs PK vizsgálatok szerint a maravirok dózisát nem szükséges módosítani.	A napi kétszeri 300 mg-os CELSENTRI-t óvatosan kell adni, ha flukonazol kezeléssel együtt alkalmazzák.
ANTIVIRÁLIS SZEREK		
HBV-ellenes szerek		
Pegilált interferon	A pegilált interferont nem vizsgálták, interakció nem várható.	A napi kétszeri 300 mg-os CELSENTRI-kezelést és a pegilált interferon kezelést dózismódosítás nélkül lehet együtt alkalmazni.

HCV-ellenes szerek		
Ribavirin	A ribavirint nem vizsgálták, interakció nem várható.	A napi kétszeri 300 mg-os CELSENTRI-kezelést és a ribavirin kezelést dózismódosítás nélkül lehet együtt alkalmazni.
GYÓGYSZER-ABÚZUS		
Metadon	Nem vizsgálták, interakció nem várható.	A napi kétszeri 300 mg-os CELSENTRI-kezelést és a metadon kezelést dózismódosítás nélkül lehet együtt alkalmazni.
Buprenorfin	Nem vizsgálták, interakció nem várható.	A napi kétszeri 300 mg-os CELSENTRI-kezelést és a buprenorfin kezelést dózismódosítás nélkül lehet együtt alkalmazni.
LIPIDCSÖKKENTŐ SZEREK		
Sztatinok	Nem vizsgálták, interakció nem várható.	A napi kétszeri 300 mg-os CELSENTRI-kezelést és a sztatinokat dózismódosítás nélkül lehet együtt alkalmazni.
ANTIARRHYTHMIÁS SZEREK		
Digoxin 0,25 mg napi 1x (maravirok 300 mg napi 2x)	Digoxin. AUC _t : ↔ 1,00 Digoxin. C _{max} : ↔ 1,04 Maravirok koncentrációkat nem mértek, interakció nem várható.	A napi kétszeri 300 mg-os CELSENTRI-kezelést és a digoxint dózismódosítás nélkül lehet együtt alkalmazni. A naponta kétszer adott 600 mg maravirok a digoxinra gyakorolt hatását nem vizsgálták.
ORÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Ethinilösztadiol 30 µg napi 1x (maravirok 100 mg napi 2x)	Ethinilösztadiol. AUC _t : ↔ 1,00 Ethinilösztadiol. C _{max} : ↔ 0,99 Maravirok koncentrációkat nem mértek, interakció nem várható.	A napi kétszeri 300 mg-os CELSENTRI-kezelést és az etinilösztadiolt dózismódosítás nélkül lehet együtt alkalmazni.
Levonorgesztrel 150 µg napi 1x (maravirok 100 mg napi 2x)	Levonorgesztrel. AUC ₁₂ : ↔ 0,98 Levonorgesztrel. C _{max} : ↔ 1,01 Maravirok koncentrációkat nem mértek, interakciót nem várnak.	A napi kétszeri 300 mg-os CELSENTRI-kezelést és a levonorgesztrelt dózismódosítás nélkül lehet együtt alkalmazni.
SZEDATÍVUMOK		
Benzodiazepinek		
Midazolám 7,5 mg egyszeri dózis (maravirok 300 mg napi 2x)	Midazolám. AUC: ↔ 1,18 Midazolám. C _{max} : ↔ 1,21 Maravirok koncentrációkat nem mértek, interakciót nem várnak.	A napi kétszeri 300 mg-os CELSENTRI-kezelést és a midazolámot dózismódosítás nélkül lehet együtt alkalmazni.

GYÓGYNÖVÉNY KÉSZÍTMÉNYEK		
Orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>)	A maravirok és az orbáncfű együttes alkalmazása várhatóan jelentősen csökkenti a maravirok koncentrációkat, így szuboptimális szinteket eredményez és a virológiai hatás elvesztéshez, illetve a maravirokkal szembeni rezisztencia kialakulásához vezethet.	A maravirok és az orbáncfű, vagy orbáncfű növényi készítmények együttes alkalmazása nem javasolt.

^a Lásd az 1. táblázatban a maravirok pediátriai dózisajánlásait antiretrovirális kezelés és egyéb gyógyszerek együttes alkalmazása esetén.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A maravirok terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. A maravirok humán terhességre gyakorolt hatása nem ismert. Állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak magas expozícióknál. Az elsődleges farmakológiai aktivitás (CCR5-receptor affinitás) a vizsgált fajokban korlátozott volt (lásd 5.3 pont). A maravirokot csak akkor szabad terhesség alatt alkalmazni, ha a kezelés várható előnye indokoltá teszi a magzatot potenciálisan fenyegető kockázat vállalását.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a maravirok kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Állatkísérletekből származó toxikológiai adatok a maravirok anyatejbe történő nagy mértékű kiválasztódását mutatták. Az elsődleges farmakológiai aktivitás (CCR5-receptor affinitás) a vizsgált fajokban korlátozott mértékű volt (lásd 5.3 pont). Az újszülöttekre/csecsemőkre gyakorolt kockázat nem zárható ki.

A HIV-fertőzés átterjedésének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők semmilyen körülmények között ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Nincs adat a maravirok humán termékenységre gyakorolt hatását illetően. Patkányoknál nem észleltek a hímek vagy a nőstények termékenységére gyakorolt nemkívánatos hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A maravirok nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket azonban tájékoztatni kell arról, hogy szédülést jelentettek maravirok-kezelés alatt. A beteg gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz és gépek kezeléséhez szükséges képességeinek megítélésakor a beteg klinikai állapotát és a maravirok mellékhatásprofilját figyelembe kell venni.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Felnőttek

A kezeléssel kapcsolatos mellékhatásokat CCR5-tropikus HIV-1 fertőzött, korábban már kezelésben részesült felnőtt betegek részvételével végzett két, fázis IIB/III vizsgálat (MOTIVATE 1 és MOTIVATE 2) és egy, korábban kezelésben még nem részesült felnőtt betegekkel végzett vizsgálat (MERIT) egyesített adatai alapján értékelték (lásd 4.4 és 5.1 pont).

11 October 2018

Fázis IIB/III vizsgálatok során jelentkező, leggyakrabban jelentett mellékhatások a hányinger, hasmenés, fáradtság és fejfájás voltak. Ezek a mellékhatások gyakoriak voltak ($\geq 1/100 - < 1/10$).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások szervrendszer és gyakoriság szerint vannak felsorolva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakorisági kategóriák a következők: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) vagy nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az alább felsorolt mellékhatásokat és laboratóriumi eltéréseket az expozíció szerint nem korrigálták.

3. táblázat: A klinikai vizsgálatokban vagy a forgalomba hozatal után megfigyelt mellékhatások

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Pneumonia, oesophagus candidiasis	nem gyakori
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Epeúti daganatok, diffúz nagy B-sejtes lymphoma, Hodgkin-kór, csontmetasztázisok, májmetasztázisok, peritoneum metasztázisok, nasopharyngealis daganat, oesophagus carcinoma	ritka
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia	gyakori
	Pancytopenia, granulocytopenia	ritka
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia	gyakori
Pszichiátriai kórképek	Depresszió, insomnia	gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Görcsök és görcsrohammal járó betegségek	nem gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Angina pectoris	ritka
Érbetegségek és tünetek	Posturalis hypotensio (lásd 4.4 pont)	nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasi fájdalom, flatulencia, hányinger	gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint	gyakori
	Hyperbilirubinaemia, emelkedett gamma-glutamiltanszferáz-szint	nem gyakori
	Toxicus hepatitis, májelégtelenség, májcirrhosis, emelkedett alkalikus-foszfátázszint a vérben	ritka
	Allergiás tünetekkel járó májelégtelenség	nagyon ritka
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrkiütés	gyakori
	Stevens-Johnson-szindróma / toxicus epidermalis necrolysis	ritka / nem ismert
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myositis, emelkedett kreatin-foszfokinázszint a vérben	nem gyakori
	Izomatrófia	ritka
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Veseelégtelenség, proteinuria	nem gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia	gyakori

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Jelentettek késői típusú túlérzékenységi reakciókat, jellemzően 2-6 héttel a kezelés kezdetét követően, beleértve a bőrkiütést, lázat, eozinophiliát és hepaticus reakciókat is (lásd még 4.4 pont). Bőr- és hepaticus reakciók előfordulhatnak önmagukban vagy együttesen is.

Súlyos immunhiányos állapotban szenvedő HIV fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (CART) elkezdésekor gyulladásoos reakció jelentkezhet a normálisan tünetmentes vagy reziduális opportunista fertőzésekre is. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór) előfordulását is

jelentették, azonban a bejelentések szerint a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosis eseteit jelentették, főleg olyan betegeknél, akik általánosan elismert rizikó faktórral bírtak, előrehaladott HIV okozta betegségben szenvedtek vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesültek. Az esetek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Orthostatikus hypotonia által okozott ájulás eseteit jelentették.

Laboratóriumi eltérések

A 4. táblázat a $\geq 1\%$ -os gyakorisággal jelentkező, 3-4-es fokozatú kóros laboratóriumi eredmények maximális értékeit mutatja be (ACTG kritériumok), tekintet nélkül a kiindulási értékekre.

4. táblázat: A $\geq 1\%$ -os gyakoriságú, 3-4-es fokozatú kóros eredmények (ACTG kritériumok) maximális értékei tekintet nélkül a MOTIVATE 1 és MOTIVATE 2 vizsgálatokbeli kiindulási értékekre (összevont analízis; maximum 48 hetes periódus)

Laboratóriumi paraméter	Határérték	Maravirok 300 mg naponta kétszer + OBT N = 421* (%)	Placebo + OBT N = 207* (%)
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			
Aszpartát-aminotranszferáz	> 5,0x ULN	4,8	2,9
Alanin-aminotranszferáz	> 5,0x ULN	2,6	3,4
Össz-bilirubin	> 5,0x ULN	5,5	5,3
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Amiláz	> 2,0x ULN	5,7	5,8
Lipáz	> 2,0x ULN	4,9	6,3
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
Abszolút neutrofil sejt szám	< 750/mm ³	4,3	1,9

ULN: Upper Limit of Normal (normálérték felső határa)

OBT: optimalizált háttérkezelés (Optimised Background Therapy)

* A százalékok valamennyi olyan betegre vonatkoznak, akiknél az adott laboratóriumi paramétert mérték.

A MOTIVATE vizsgálatokat, egy 5 évre kiterjesztett megfigyeléses fázissal, a maravirok hosszútávú biztonságosságának értékelése céljából 96 héten túlra meghosszabbították. A hosszútávú biztonságossági/kiválasztott végpontok (Long Term Safety/Selected Endpoints (LTS/SE)) közé tartoztak a maravirok-kezelés alatti elhalálozás, az AIDS-szel kapcsolatos események, a májelégtelenség, a myocardialis infarctus/cardialis ischaemia, a rosszindulatú betegségek, a rhabdomyolysis és az egyéb súlyos fertőzőes események. Ezeknek a kiválasztott végpontoknak az incidenciája a maravirokot szedő betegeknél ebben a megfigyeléses vizsgálatban összhangban állt a vizsgálatok korábbi időpontjaiban észlelt incidenciákkal.

Előzetes kezelésben nem részesült betegeknél az ACTG kritériumokat alkalmazva a 3-as és 4-es fokozatú laboratóriumi eltérések incidenciája hasonló volt a maravirokkal és efivarennel kezelt csoportokban.

Gyermekek és serdülők

A gyermekek és serdülők mellékhatásprofilja az A4001031 vizsgálat 48 hetes biztonságossági adatain alapul, amelyben 103 HIV-1 fertőzött, korábban már kezelésben részesült, 2 - < 18 éves beteg naponta kétszer maravirokot kaptak optimalizált háttérterápia (OBT) mellett. Összesében a

gyermekek és serdülők biztonságossági profilja hasonló volt, mint amit a felnőttekkel végzett klinikai vizsgálatokban figyeltek meg.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek

A klinikai vizsgálatok során alkalmazott legmagasabb dózis 1200 mg volt. A dózist korlátozó mellékhatás a posturalis hypotensio volt.

A QT-szakasz megnyúlását figyelték meg, amikor a maximális ajánlott, napi kétszer 300 mg humán dózis mellett várható plazmakoncentrációkat eredményező adagok 6-szorosát adták be kutyáknak, illetve 12-szeresét majmoknak. Mindazonáltal a QT-szakasz klinikailag jelentős megnyúlását nem tapasztalták a placebo + OBT-kezeléshez képest, ha a fázis III klinikai vizsgálatokban a maravirok ajánlott dózisát alkalmazták, illetve akkor sem, amikor egy specifikus farmakokinetikai vizsgálat során a maravirok a QT-szakaszt megnyújtó potenciálját vizsgálták.

Kezelés

A maravirok túladagolásának nincs specifikus antidotuma. Túladagolás esetén általános támogató kezelést alkalmazása javasolt, a beteg hanyatt fektetése mellett a vitális paramétereket, a vérnyomást és az EKG-t gondosan ellenőrizni kell.

Ha indikált, a fel nem szívódott aktív maravirokot hánytatással vagy gyomormosással kell eltávolítani. A fel nem szívódott gyógyszer eltávolításának elősegítésére aktív szemet is lehet alkalmazni. Mivel a maravirok mérsékelten kötődik a fehérjékhez, a dialízis hozzájárulhat a gyógyszer eltávolításához. A további kezelést a nemzeti toxikológiai központ ajánlásai szerint kell végezni, amennyiben ilyen van.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szisztémás vírusellenes szerek, egyéb vírusellenes készítmények,
ATC kód: J05AX09

Hatásmechanizmus

A maravirok a CCR5 antagonisták terápiás csoportjának egyik tagja. A maravirok szelektíven kötődik a humán CCR5 kemokin receptorhoz, és így megakadályozza, hogy a CCR5-tropikus HIV-1 behatoljon a sejtekbe.

In vitro antivirális aktivitás

A maravirok-kezelés nem hatásos olyan vírusokkal szemben, amelyek a CXCR4 receptort használják segédreceptorként (CXCR4-tropikus vagy kettős tropikus vírusok, amelyeket közösen „CXCR4-et használó” névvel jelölnek, lásd lejjebb). A szérum korrigált EC90-értéke 43 primer HIV-1 klinikai

11 October 2018

izolátumban 0,57 (0,06-10,7) ng/ml volt, ami a különböző vizsgált szubtypusok esetén nem mutatott szignifikáns eltérést. A maravírusok antivirális hatását HIV-2 ellen még nem vizsgálták. A részleteket lásd a CELSENTRI Európai Nyilvános Értékelői Jelentésében (EPAR) az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) honlapján.

Amikor valamely másik antiretrovirális gyógyszerrel sejtkultúrában alkalmazták, a maravírusok kombináció nem mutatott antagonisztikus hatást számos NRTI, NNRTI, PI szerrel vagy a HIV fúziót gátló enfuvirtiddel szemben.

Virális „escape”

A vírus kétféleképpen menekülhet meg a maravírusok-kezelés elől: vagy olyan vírus felbukkanása a korábbiak közül, amelyek a CXCR4-receptort képesek használni segéd-receptorként a sejtekbe történő belépéshez (CXCR4-et használó vírus), vagy olyan vírus szelektálódik, amelyik továbbra is kizárólag a gyógyszerhez kötődő CCR5-receptort használja (CCR5-tropikus vírus).

In vitro

Két CCR5-tropikus vírus (0 laboratóriumi törzs, 2 klinikai izolátum) sorozatos passzálását követően *in vitro* izoláltak olyan HIV-1 variánsokat, amelyek csökkent érzékenységet mutatnak a maravírusok-kezelésre. A maravírusok rezisztenciát mutató vírusok CCR5-tropikusak maradtak, és CCR5-tropikus vírusból CXCR4-et használó konverzió nem fordult elő.

Fenotípusos rezisztencia

A maravírusok rezisztens vírusok koncentráció-hatás görbéire az volt fenotípusosan jellemző, hogy azok nem érték el a 100%-os gátlást sorozatos maravírusok hígítási assay-k során (< 100%-os maximális százalékos gátlás (maximal percentage inhibition – MPI)). A hagyományos IC₅₀/IC₉₀-értékek nem voltak használható paraméterek a fenotípusos rezisztencia mérésére, mivel ezek néha változatlanok maradtak a gyógyszerérzékenység szignifikáns csökkenése esetén is.

Genotípusos rezisztencia

A mutációk halmazát találták a gp120 burok-glikoproteinben (ez a vírus protein kötődik a CCR5-koreceptorhoz). Ezeknek a mutációknak a pozíciója a különböző izolátumokban más volt. Ezért ezeknek a mutációknak a jelentőségét a maravírusok érzékenység szempontjából nem ismerjük.

In vitro keresztrezisztencia

Azok az HIV-1 klinikai izolátumok, amelyek rezisztensek voltak az NRTI-kre, az NNRTI-kre, a PI-kre és az enfuvirtidre, valamennyien érzékenyek voltak a maravírusok-kezelésre sejtkultúrában. Azok a maravírusok rezisztens vírusok, amelyek *in vitro* alakultak ki, a fúzió gátló enfuvirtid és PI szakvinavir-kezelésekkel szemben érzékenyek maradtak.

In vivo

Korábban már kezelt felnőtt betegek

A pivotális tanulmányokban (MOTIVATE 1 és MOTIVATE 2), a betegek 7,6%-ában változott meg a vírus tropizmusa CCR5-ről CXCR4-tropikusra, vagy kettős/ kevert tropikusra a szűrés és kezelés kezdete (kiindulás) között eltelt idő alatt (amely 4-6 hetet jelentett).

Sikertelen kezelés CXCR4-et használó vírus miatt

A betegek körülbelül 60%-ában találtak CXCR4-et használó vírust a kudarcra végződött maravírusok-kezelésekben, összehasonlítva a betegek 6%-ával a placebo + OBT-kezelési ágban. Annak érdekében,

hogy megvizsgálják a kezelés során jelentkező CXCR4-et használó vírus valószínű eredetét, részletes klonális analízist végeztek 20 reprezentatív egyénből izolált vírussal (16 egyént a maravirok-kezelési ágból, 4 egyént a placebo + OBT ágból választottak), akikben CXCR4-et használó vírust találtak a sikertelenül végződött kezelés során. Ez az analízis arra utalt, hogy a CXCR4-et használó vírus inkább egy már jelenlévő CXCR4-et használó, a vizsgálat kezdetén nem detektált rezervoárból származott, mint a vizsgálat kezdetén jelenlévő CCR5-tropikus vírusoknak a mutációjából. A maravirok-kezelés kudarcát követően a kezelés kezdetén CCR5 vírussal fertőzött betegeknél a CXCR4-et használó vírus tropizmusának vizsgálata kimutatta, hogy a vírus populáció 36 beteg közül 33-nál CCR5-tropikus vírusokká alakult vissza, a követés 35. napja után.

A rendelkezésre álló adatok szerint a sikertelen kezelés során a CXCR4-et használó vírus rezisztencia típusa más antiretrovirális szerekkel szemben hasonlóknak tűnik, mint amit a vizsgálat kezdetén a CCR5-tropikus vírusoknál figyeltek meg. Ezért a kezelési séma megválasztásakor azt kell feltételezni, hogy azok a vírusok, amelyek a korábban nem detektált CXCR4-et használó vírus populációt alkotják (azaz a kisebbik vírus populáció) ugyanolyan rezisztencia mintával rendelkeznek, mint a CCR5-tropikus populáció.

Sikertelen kezelés CCR5-tropikus vírus jelenléte esetén

Fenotípusos rezisztencia

Azoknál a betegeknél, akiknél CCR5-tropikus vírus volt jelen a sikertelen maravirok-kezelés során, 58 betegből 22 betegnél a maravirok-kezeléssel szembeni érzékenység csökkenését mutatták ki. A többi 36 betegnél nem volt bizonyíték arra, hogy a vírus érzékenysége a kezelésre csökkent volna, amit egy reprezentatív csoporton végzett feltáró virológiai analízis során állapítottak meg. Az utóbbi csoportnak alacsony compliance-re utaló markerei voltak (alacsony és változó gyógyszer szint és az OBT gyakran magas számított reziduális érzékenységi értéke). Azoknál a betegeknél, akiknél a csak a CCR5-tropikus vírus jelenléte esetén a kezelés sikertelen volt, a maravirok még aktívnak tekinthető, ha az MPI értéke $\geq 95\%$ (PhenoSense Entry assay). A vírusokkal szembeni *in vivo* reziduális aktivitást 95%-nál alacsonyabb MPI-értéknél nem határozták meg.

Genotípusos rezisztencia

Viszonylag kisszámú betegnél következett be a maravirok-tartalmú kezelés kudarc fenotípusos rezisztencia miatt (azaz a gyógyszerhez kötődő CCR5 hasznosításának 95%-nál alacsonyabb maximális százalékos gátlás képessége). Ezidáig nem azonosítottak szignatúra mutáció(ka)t. Az eddig azonosított gp120 aminosav-szubsztitúciók kontextusfüggőek, és velejáráon kiszámíthatatlanok a maravirok-érzékenység szempontjából.

Korábban már kezelt gyermekkorú betegek

A 48. heti analízisben (N = 103) nem-CCR5 tropikus vírust 23-ból 5 betegnél (22%) mutattak ki virológiai kudarc esetén. Egy további betegnél a virológiai kudarc időpontjában a maravirokra csökkent érzékenységű CCR5-tropikus vírust észleltek, bár ezt nem őrizték meg a kezelés végén. A virológiai kudarcot mutató betegekre rendszerint alacsony compliance volt jellemző mind a maravirok-kezelés, mind terápiás rezsim háttérterápiás antiretrovirális elemei vonatkozásában. Összességében a maravirok-rezisztenciának az ebben, a korábbi kezelésben részesült gyermekgyógyászati populációban megfigyelt mechanizmusa hasonló volt ahhoz, mint amit a felnőtt populációban figyeltek meg.

Klinikai eredményekCCR5-tropikus vírussal fertőzött, korábban már kezelt felnőtt betegekkel végzett vizsgálatok

A maravirok-kezelés klinikai hatásosságát (egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban) a plazma HIV RNS szintekre és a CD4+ sejt számra két pivotális, randomizált, kettős-vak, többközpontú tanulmányban (MOTIVATE 1 és MOTIVATE 2, n = 1076) végezték olyan betegekben, akik a Monogram Trofile Assay szerint CCR5-tropikus HIV-1 fertőzésben szenvedtek.

Olyan betegeket választottak be ezekbe a vizsgálatokba, akiket korábban már legalább 3 fajta antiretrovirális gyógyszer osztályba tartozó ágenssel kezeltek (≥ 1 NRTI, ≥ 1 NNRTI, ≥ 2 PI, és/vagy enfurvirtid), vagy dokumentált rezisztencia alakult ki valamennyi osztály legalább egy gyógyszerével szemben. A betegeket 2:2:1 arányban randomizálták 300 mg-os (ekvivalens dózis) napi egyszeri, napi kétszeri CELSENTRI-, vagy placebo-kezelésre, amit egy optimalizált háttérkezeléssel (OBT) kombinálva adtak, mely 3-6 antiretrovirális gyógyszerből állt (kivéve az alacsony dózisú ritonavir-kezelést). Az OBT-kezelést a beteg korábbi kezelési anamnézise és a vizsgálat kezdetén mért genotípusos és fenotípusos vírus rezisztencia alapján választották ki.

5. táblázat: A betegek demográfiai és kiindulási jellemzői (MOTIVATE 1 és MOTIVATE 2 összevont vizsgálatok)

Demográfiai és kiindulási jellemzői	Maravirok 300 mg kétszer naponta + OBT N = 426	Placebo + OBT N = 209
Kor (évek)	46,3	45,7
(Tartomány, évek)	21-73	29-72
Férfi nem	89,7%	88,5%
Rassz (fehér bőrű /fekete bőrű /más)	85,2% / 12% / 2,8%	85,2% / 12,4% / 2,4%
Átlag kiindulási HIV-1 RNS (\log_{10} kópia/ml)	4,85	4,86
Átlag kiindulási CD4+ sejt szám (sejt/mm ³) (tartomány, sejt/mm ³)	166,8 (2,0-820,0)	171,3 (1,0-675,0)
Virális terhelés szűrési értéke $> 100\ 000$ kópia/ml	179 (42,0%)	84 (40,2%)
Kiindulási CD4+ sejt szám ≤ 200 sejt/mm ³	250 (58,7%)	118 (56,5%)
Betegek száma (százaléka) GSS pontszám szerint 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%)

¹GeneSeq rezisztencia teszt alapján.

Mivel a nem kaukázusi etnikumból beválasztott betegek száma a pivotális klinikai vizsgálatokban alacsony volt, ezekről adatok csak korlátozottan állnak rendelkezésre.

A kiindulási értékhez képest mért átlagos CD4+ sejt szám növekedése azoknál a betegeknél, akiknél azért volt sikertelen a kezelés, mert a vírus tropizmusa megváltozott, kettős/ vegyes tropizmus, vagy CXCR4 fertőzés miatt, a napi kétszeri 300 mg-os maravirok + OBT csoportban nagyobb volt a növekedés (+56 sejt/mm³), mint amit placebo + OBT-vel sikertelenül kezelt betegeknél észleltek (+13,8 sejt/mm³) a tropizmustól függetlenül.

6. táblázat: Hatásossági végeredmények a 48. héten (MOTIVATE 1 és MOTIVATE 2 összevont vizsgálatok)

Végeredmények	Maravirok 300 mg kétszer naponta + OBT N = 426	Placebo + OBT N = 209	Különbség ¹ (Konfidencia Intervallum ²)
HIV-1 RNS Változás átlaga a kiinduláshoz képest (log kópia/ml)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327; -0,783)
A betegek százaléka, akiknél a HIV-1 RNS értéke < 400 kópia/ml	56,1%	22,5%	Kockázati arány: 4,76 (3,24; 7,00)
A betegek százaléka, akiknél HIV-1 RNS értéke < 50 kópia/ml	45,5%	16,7%	Kockázati arány: 4,49 (2,96; 6,83)
CD4+ sejtszám Változás átlaga a kiinduláshoz képest (sejt/ μ l)	122,78	59,17	63,13 (44,28; 81,99) ²

¹ p-értékek < 0,0001² Valamennyi hatékonysági végpont esetén a konfidencia intervallum 95% volt, kivéve a HIV-1 RNS kiindulási érték változását, amelynél 97,5% volt.

A MOTIVATE vizsgálatok egy tropizmus meghatározására alkalmazott érzékenyebb mérőmódszerrel (Trofile ES) végzett retrospektív analizisében a válaszarány (<50 kópia/ml a 48. héten) olyan betegeknél, akiknél a kiindulási időpontban csak CCR5-tropikus vírust mutattak ki, a maravirok + OBT kombinációval végzett kezelésnél (n = 328) 48,2%, míg a placebo + OBT-vel kezeltéknél (n = 178) 16,3% volt.

A napi kétszeri 300 mg-os maravirok + OBT-kezelés valamennyi analizált alcsoportba tartozó betegnél jobbnak bizonyult a placebo + OBT-kezelésnél (lásd a 7. táblázatot). Azok a betegek, akiknek a vizsgálat kezdetén nagyon alacsony volt CD4+ sejtszámuk (i.e. < 50 sejt/ μ l) kedvezőtlenebb eredményeket mutattak. Ebben az alcsoportban számos rossz prognózisra utaló marker volt jelen, így kiterjedt vírus rezisztencia és magas kiindulási vírusterhelés. Mindezek ellenére a maravirok-kezelés mellett szignifikáns előny volt kimutatható a placebo + OBT-kezeléssel szemben (lásd a 7. táblázatot).

7. táblázat: Alcsoportonként a < 50 kópia/ml értéket elérő betegek aránya a 48. héten (a MOTIVATE 1 és a MOTIVATE 2 vizsgálatok összevont analizise)

Alcsoportok	HIV-1 RNS < 50 kópia/ml	
	Maravirok 300 mg kétszer naponta + OBT N = 426	Placebo + OBT N = 209
A kiindulási HIV-1 RNS vizsgálata (kópia/ml):		
< 100 000	58,4%	26,0%
≥ 100 000	34,7%	9,5%
Kiindulási CD4+ (sejt/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%
Az aktív ARV-k száma OBT-ben ¹ :		
0	32,7%	2,0%
1	44,5%	7,4%
2	58,2%	31,7%
≥ 3	62%	38,6%

¹ A GSS alapján.

Nem CCR5-tropikus vírussal fertőzött, korábban már kezelt felnőtt betegekkel végzett vizsgálatok

Az A4001029 kódjelű vizsgálat egy olyan feltáró jellegű vizsgálat volt, amelyben kettős és vegyes tropizmusú, vagy CXCR4-tropikus HIV-1 fertőzésben szenvedő betegek vettek részt, ahol a vizsgálat felépítése hasonló volt a MOTIVATE 1 és a MOTIVATE 2 vizsgálatokéhoz. A maravirok alkalmazása ezeknél a betegeknél a placebohoz képest nem társult a HIV-1 RNS-szint szignifikáns mértékű csökkenésével, és nem észleltek a CD4+ sejtszámra gyakorolt kedvezőtlen hatást.

CCR5-tropikus vírussal fertőzött, kezelésben még nem részesült felnőtt betegekkel végzett vizsgálatok

Egy randomizált, kettős-vak klinikai vizsgálat (MERIT) a maravirokot vizsgálta az efavirenzzel szemben, mindkettőt zidovudinnal/lamivudinnal (n = 721, 1:1) történő kombinációban alkalmazva. Negyvennyolc hetes kezelést követően a maravirok nem bizonyult non-inferiornak (nem rosszabb, mint) az efavirenzhez képest a HIV-1 RNS < 50 kópia/ml végpont tekintetében (maravirok 65,3% vs efavirenz 69,3%, konfidencia intervallum alsó határa -11,9%). Több maravirokkal kezelt beteg hagyta abba a vizsgálatot a hatás elmaradása miatt (43, vs 15), és azoknál a betegeknél, ahol a hatás elmaradt, a szerzett NRTI-rezisztencia (főképp lamivudin) magasabb volt a maravirok karon. Kevesebb beteg hagyta abba a maravirokkal történő kezelést nemkívánatos események miatt (15, vs 49).

Egyidejű hepatitis B és/vagy hepatitis C vírusfertőzésben szenvedő felnőtt betegekkel végzett vizsgálatok

Az egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban alkalmazott maravirok hepaticus biztonságosságát egy randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték <50 kópia/ml HIV RNS titerű CCR5-tropikus HIV-1-gyel fertőzött betegeknél, akiknél egyidejű hepatitis C és/vagy B fertőzés is fennállt. Hetven (n = 64 Child-Pugh A stádiumba és n = 6 Child-Pugh B stádiumba tartozó) beteget a maravirok csoportba és 67 (n = 59 Child-Pugh A stádiumba és n = 8 Child-Pugh B stádiumba tartozó) beteget a placebo-csoportba randomizáltak.

Elsődleges célkitűzésként a 3. és 4. fokú kóros ALT-szint (ha az ALT kiindulási értéke nem volt magasabb a normálérték felső határánál, akkor ez utóbbi 5-szörösét meghaladó, ha az ALT nagyobb

volt a normálérték felső határánál, akkor ez utóbbi 3,5-szeresét meghaladó értékek) előfordulási gyakoriságát vizsgálták a 48. héten. Mindkét kezelési karban egy beteg esetében teljesült az elsődleges végpont a 48. hétig (a placebo kezelés 8. hetében, illetve a maravirok-kezelés 36. hetében).

CCR5-tropikus vírussal fertőzött, korábban kezelésben részesült gyermekekkel végzett vizsgálatok

Az A400103 egy nyílt elrendezésű, multicentrumos vizsgálat volt, amelyet megnövelt érzékenységű Trofile méréssel meghatározott CCR5-tropikus HIV-1 vírussal fertőzött gyermekek körében végeztek (2-éves kortól 18 éves alattiakig). A betegeknek a szűrővizsgálat során >1000 kópia/ml HIV-1 RNS-szinttel kellett rendelkezniük.

Minden beteg (n = 103) naponta kétszer részesült maravirok és OBT kezelésben. A maravirok adagok meghatározása testfelület-alapú volt és módosítása annak alapján történt, hogy a beteg kapott-e potens CYP3A-gátlókat és/vagy -induktorokat.

Sikeres tropizmus teszt eredménnyel rendelkező gyermekeknél kettős kevert/CXCR4-tropikus vírust azonosítottak a vizsgálat miták kb. 40%-ában (8/27, a 2-6 évesek 30%-ában, 31/81, a 6-12 évesek 38%-ában és 41/90, a 12-18 évesek 46%-ában), amely megerősíti a tropizmus teszt fontosságát a gyermekgyógyászati populációban is.

A populáció 52%-ban lányokból és 69%-ban fekete bőrűekből állt, akik átlagéletkora 10 év volt (tartomány: 2-17 év). A kiindulási időpontban a HIV-1 RNS kópiaszám plazmában mért átlagértéke 4,3 log₁₀ kópia/ml volt (tartomány: 2,4-6,2 log₁₀ kópia/ml), az átlag CD4+ sejt szám pedig 551 sejt/mm³ (tartomány: 1-1654 sejt/mm³), míg a CD4+ % átlagérték 21% volt (0%-42%).

A 48. héten egy "hiányzó, terápiaváltó vagy kezelést abbahagyó = kudarc" analízis alkalmazásával a maravirokkal és OBT-vel kezelt betegek 48%-a ért el <48 kópia/ml HIV-1 RNS plazmaszintet, míg a betegek 65%-ánál <400 kópia/ml HIV-1 RNS plazmaszintet észleltek. A CD4+ sejt szám átlagértékének (százalék) emelkedése a kiindulási időponttól a 48. hétig 247 sejt/mm³ (5%) volt.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A maravirok abszorpciója változó, többszörös csúcsokkal jellemezhető. Egyszeri 300 mg orális dózis beadása után a maravirok 2 óra alatt (0,5-4 óra között) éri el plazmakoncentrációjának csúcsát egészséges önkéntesekben. Az orálisan adott maravirok farmakokinetikája nem arányos a dózissal a teljes dózistartományban. A 100 mg-os dózis esetén a gyógyszer abszolút biohasznosulása 23%, míg a 300 mg-os dózisé várhatóan 33%. A maravirok az efflux transzporter P-glikoprotein egyik szubsztrátja.

A 300 mg tabletta és egy magas zsírtartalmú reggeli egyidejű elfogyasztása a gyógyszer C_{max}- és AUC-értékeit 33%-kal, míg 75 mg-nak megfelelő belsőleges oldat és magas zsírtartalmú reggeli egyidejű elfogyasztása a maravirok AUC értékét 73%-kal csökkentette egészséges felnőtt önkénteseknél. A tablettával végzett vizsgálatok során az étel hatását alacsonyabbnak találták magasabb dózisoknál.

A felnőttekkel (tabletta gyógyszerformával) végzett klinikai vizsgálatokban, vagy a pediátriai (tabletta és belsőleges oldat gyógyszerformát egyaránt alkalmazó) vizsgálatokban nem korlátozták a táplálkozást. Az eredmények nem utalnak számottevő hatásossági vagy biztonságossági aggályra az étkezéssel egybekötött vagy éhgyomri adagolás vonatkozásában. Ezért a maravirok tablettá és belsőleges oldat felnőttekre, serdülőkre és a 2 éves vagy annál idősebb, valamint legalább 10 kg testtömegű gyermekekre vonatkozó ajánlott dózisait éhgyomorra és táplálkozás után is be lehet venni (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

A maravirok (körülbelül 76%-ban) humán plazmaproteinekhez kötődik, ugyanakkor az albumin és az alfa-1 savas glikoprotein iránt mérsékelt affinitást mutat. A maravirok megoszlási térfogata körülbelül 194 l.

Biotranszformáció

Klinikai vizsgálatok, valamint humán máj mikroszómákkal és expresszált enzimekkel *in vitro* végzett vizsgálatok során kimutatták, hogy a maravirokot főként a citokróm P450 enzimrendszer bontja le a HIV-1-re lényegében hatástalan bomlástermékekre. Az *in vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy a CYP3A4 a maravirok lebontásáért felelős legfontosabb enzim. Az *in vitro* vizsgálatok ugyanakkor arra is utalnak, hogy a polimorf CYP2C9, CYP2D6 és CYP2C19 enzimek nem járulnak hozzá jelentős értékben a maravirok lebontásához.

Egyszeri 300 mg orális dózis beadását követően a maravirok a vérben keringő meghatározó komponens (amely a teljes radioaktivitás 42%-áért felelős). Az emberekben található legfontosabb keringő bomlástermék egy szekunder amin (a radioaktivitás körülbelül 22%-áért felelős), amely N-dealkiláció révén képződik. Ennek a poláris bomlástermékeknek nincsen szignifikáns farmakológiai aktivitása. Egyéb bomlástermékek mono-oxidáció révén keletkeznek és a plazma radioaktivitásának csak kis részét képezik.

Elimináció

Egy olyan tömeg egyensúlyi/kiválasztási vizsgálatot végeztek, melynek során egyszeri 300 mg-os, C¹⁴-gyel jelölt maravirok dózist alkalmaztak. 168 óra alatt a radioaktivitás körülbelül 20%-át a vizeletből, míg 76%-át a székletből nyerték vissza. A maravirok volt a vizeletben (átlagosan a dózis 8%-a) és a székletben (átlagosan a dózis 25%-a) található legfontosabb komponens. A maradék radioaktivitás bomlástermékek formájában távozott a szervezetből. Intravénás alkalmazást követően (30 mg) a maravirok félfélet-ideje 13,2 óra volt, a dózis 22%-a változatlanul kiürült a vizelettel, a teljes clearance-érték 44 l/óra, a vese clearance-érték pedig 10,17 l/óra volt.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A maravirok intenzív farmakokinetikai vizsgálatát 50 korábbi kezelésben részesült, CCR5-tropikus, HIV-1 fertőzött, 2-18 éves életkorú gyermekgyógyászati betegnél végezték (testtömeg: 10,0-57,6 kg) az A4001031 klinikai vizsgálat dóziskereső szakaszában. Az adagokat étellel együtt adták be az intenzív mintavételes farmakokinetikai értékelő napokon, és úgy optimalizálták, hogy az adagolási intervallum során >100 ng/ml átlagkoncentrációt (C_{avg}) érjenek el. Egyébként a maravirok alkalmazására táplálékkal egyidejűleg vagy anélkül került sor. A maravirok kiindulási adagját a 1,73 m² felnőtt testfelszínről (BSA) számolták át gyermek és serdülő BSA (m²) alapú csoportokra. Ezen felül az adagoknál figyelembe vették azt is, hogy a betegek az OBT részeként kaptak-e potens CYP3A-gátlót (38/50), potens CYP3A induktort (2/50) vagy egyéb egyidejű gyógyszeres kezelést, amelyek nem potens CYP3A-inhibitorok vagy potens CYP3A-induktorok (10/50). A ritka mintavétellel végzett farmakokinetikai vizsgálatot minden beteg esetében elvégezték, beleértve a potens CYP3A-gátlókat kapó további 47 beteget is, akik nem vettek részt a dóziskereső szakaszban. A potens CYP3A4-gátlók és/vagy induktorok hatása a maravirok farmakokinetikai paramétereire hasonló volt ahhoz, mint amit felnőtteknél figyeltek meg.

A BSA (m²) alapú csoportokat testtömeg (kg) alapúra módosították az adagolás egyszerűsítése és az adagolási hibák csökkentése érdekében (lásd 4.2 pont). A testtömeg (kg) alapú dózisok használata a korábbi kezelésben részesült, HIV-1-fertőzésben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél olyan maravirok expozíciósszinteket eredményezett, mint amiket a korábbi kezelésben részesült és az

egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek mellett ajánlott dózisokat kapó felnőtteknél észleltek. A maravirok farmakokinetikáját 2 évesnél fiatalabb betegeknél nem állapították meg (lásd 4.2 pont).

Idősek

A 16-65 évesekkel folytatott fázis I/IIa és fázis III vizsgálatok populáció analízise alapján a kornak nincs hatása (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

Egy vizsgálat összehasonlította a maravirok egyszeri 300 mg-os dózisának a farmakokinetikáját súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc, n = 6) és végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegeknél és egészséges önkénteseknél (n = 6). A maravirok AUC_{inf} -értékének geometriai átlaga (CV%) a következő volt: egészséges önkénteseknél (normál vesefunkció) 1348,4 ng•óra/ml (61%), súlyos vesekárosodás esetén 4367,7 mg•óra/ml (52%), ESRD-ben (dialízist követő adagolás) 2677,4 ng•óra/ml (40%), és ESRD-ben (dialízist megelőző adagolás) 2805,5 ng•óra/ml (45%). A C_{max} (CV%) egészséges önkéntesekben (normál vesefunkció) 335,6 ng/ml (87%), súlyos vesekárosodás esetén 801,2 ng/ml (56%), ESRD-ben (dialízist követő adagolás) 576,7 ng/ml (51%) és ESRD-ben (dialízist megelőző adagolás) 478,5 ng/ml (38%) volt. ESRD-ben szenvedő betegeknél a dialízis hatása a gyógyszerexpozícióra minimális. Súlyos vesekárosodásban és ESRD-ben szenvedő betegeknél mért gyógyszerexpozíció a normál vesefunkciójú, egészséges önkéntesekkel, a maravirok egyszeri 300 mg-os dózisával végzett vizsgálatban mért tartományban volt. Ezért a maravirokot erős CYP3A4-inhibitor nélkül szedő, vesekárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges (lásd 4.2, 4.4 és 4.5 pont).

A vizsgálat összehasonlította továbbá a 7 napon át, naponta 2-szer 1000/100 mg szakvinavir/ritonavirral (egy erős CYP3A4-gátló) kombinációban alkalmazott, többszöri adagolású maravirok farmakokinetikáját enyhe (kreatinin-clearance > 50 és ≤ 80 ml/perc, n = 6) és közepesen súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance ≥ 30 és ≤ 50 ml/perc, n = 6) szenvedő betegeknél és egészséges önkénteseknél (n = 6). A vizsgálati alanyok 150 mg maravirokot kaptak különböző adagolási gyakorisággal (egészséges önkéntesek: 12 óránként, enyhe vesekárosodásban szenvedők: 24 óránként, közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedők: 48 óránként). A maravirok 24 órás átlagkoncentrációja ($C_{\text{átlag}}$) normál vesefunkció esetén 445,1 ng/ml, enyhe vesekárosodás esetén 338,3 ng/ml és közepesen súlyos vesekárosodás esetén 223,7 ng/ml volt. A maravirok 24-48 óra közötti átlagkoncentrációja közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél alacsony ($C_{\text{átlag}}$: 32,8 ng/ml) volt. Ezért vesekárosodásban szenvedő betegeknél a 24 óránál hosszabb adagolási gyakoriság a 24. és a 48. óra között inadekvát gyógyszerexpozíciót eredményezhet.

Dózismódosítás szükséges azoknál a vesekárosodásban szenvedő betegeknél, akik a maravirokot erős CYP3A4-gátlóval együtt szedik (lásd 4.2, 4.4 és 4.5 pont).

Májkárosodás

A maravirok elsősorban a máj által metabolizálódik és eliminálódik. Egyszeri 300 mg maravirok dózis farmakokinetikáját enyhe (Child-Pugh A osztály, n = 8) és közepes fokú (Child-Pugh B osztály, n = 8) májkárosodásban szenvedő betegeknél egészséges önkéntesekkel (n = 8) hasonlították össze. A C_{max} geometriai középértéke 11%-kal, az AUC_{last} értéke 25%-kal volt magasabb enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél az egészséges önkéntesekkel összehasonlítva. A C_{max} geometriai középértéke 32%-kal, az AUC_{last} értéke 46%-kal volt magasabb közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél mint az egészséges önkénteseknél. A rendelkezésre álló adatok korlátozott száma miatt az enyhe májkárosodás hatása alulbecsülhető a csökkent metabolikus kapacitású és magasabb vese clearance-t mutató betegeknél. Ezért az eredményeket óvatosan kell értelmezni. A maravirok farmakokinetikáját nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Rassz

Nem figyeltek meg jelentős különbséget kaukázusi, ázsiai és fekete bőrű rasszba tartozó egyéneknél. Más rasszok farmakokinetikáját nem vizsgálták.

Nem

Nem figyeltek meg jelentős különbséget a farmakokinetikában.

Farmakogenomika

A maravirok farmakokinetikája függ a CYP3A5 aktivitásától és expressziójának szintjétől, amelyet a genetikai variációk szabályozhatnak. A működőképes CYP3A5 (CYP3A5*1 allél) enzimmel rendelkező betegeknél csökkent maravirok-expozíciót mutattak ki a hiányos CYP3A5 aktivitású (pl. CYP3A5*3, CYP3A5*6 és CYP3A5*7) betegekhez képest. A CYP3A5 allél gyakorisága etnikumfüggő. A fehér bőrű rasszba tartozók többsége (kb. 90%) a CYP3A5 enzim szubsztrátjainak gyenge metabolizálója (olyan betegek, akik nem rendelkeznek egyetlen, működőképes CYP3A5 allél kópiával sem), míg az afro-amerikaiak kb. 40%-a és a szubszaharai afrikaiak 70%-a erőteljesen metabolizáló (olyan betegek, akik két működőképes CYP3A5 allél kópiával rendelkeznek).

Egy egészséges személyeken végzett I. fázisú vizsgálatban az erőteljes maravirok metabolizmussal rendelkező, CYP3A5 genotípusú fekete bőrű résztvevőknél (2 CYP3A5*1 allél; n = 12) sorrendben 37%-kal, illetve 26%-kal alacsonyabb AUC-t figyeltek meg a naponta kétszer alkalmazott 300 mg maravirok esetén, mint a gyenge maravirok metabolizmust eredményező CYP3A5 genotípussal rendelkező (CYP3A5*1 alléllal nem rendelkező) fekete bőrű (n = 11), valamint ugyanilyen fehér bőrű rasszhoz tartozó személyeknél (n = 12). Az erőteljes és gyenge CYP3A5 metabolizálók maravirok-expozíciójában mutatkozó különbség csökkent, amikor a maravirokot erős CYP3A-gátlóval együtt adták: az erőteljes CYP3A5 metabolizálóknál (n = 12) a gyenge CYP3A5 metabolizálókhoz (n = 11) képest 17%-kal alacsonyabb maravirok AUC-t figyeltek meg abban az esetben, amikor a naponta egyszer szedett 150 mg maravirokkal együtt darunavir/kobicisztát (800 mg/150 mg) kombinációt is adtak.

A I. fázisú vizsgálat összes résztvevője elérte azt a C_{avg} koncentrációt, amely a korábban nem kezelt felnőtt betegeknél a III. fázisú vizsgálatban (MERIT) a maravirok csaknem maximális virológiai hatásosságával volt társítható (75 ng/ml). Ezért, a rasszok közötti CYP3A5 genotípus prevalencia különbségei ellenére a CYP3A5 genotípus maravirok expozícióra gyakorolt hatását nem tekintik klinikailag jelentősnek, és nem szükséges a maravirok dózisát a CYP3A5 genotípus, a rassz, illetve etnikai hovatartozás alapján módosítani.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az elsődleges farmakológiai aktivitás (CCR5-receptor affinitás) jelen volt a majmokban (100%-os receptor lekötés) és mérsékelt volt egerekben, patkányokban, nyulakban és kutyákban. A CCR5 receptor genetikai hiánya esetén embereknél és egereknél nem jelentettek szignifikáns nemkívánatos következményt.

In vitro és *in vivo* vizsgálatok azt mutatták, hogy a maravirok a terápiát meghaladó dózisban megnyújthatja a QTc-szakaszt arrhythmia nélkül is.

Patkányokban az ismételt dózistoxicitási vizsgálatok azt mutatták, hogy a toxicitás célszerve elsődlegesen a máj (megnövekedett transzaminázszint, epevezeték hyperplasia és necrosis).

A maravirok-kezelés potenciális karcinogén hatását egy 6 hónapos, transzgenikus egereken, és egy 24 hónapos, patkányokon végzett vizsgálat alapján értékelték ki. Az egerekben semelyik tumorfajta gyakoriságát sem növelte statisztikailag szignifikáns módon a maravirok. Ezen vizsgálatok során az

11 October 2018

ajánlott napi kétszeri, 300 mg maximális dózis beadása után várható humán expozíciónál 7-39-szer magasabb szisztémás expozíciós szinteket értek el (amit a 0-24 óra között mért szabad AUC-értékek alapján határoztak meg). A maravirok alkalmazása patkányokban thyreoid adenomákat indukált, amit adaptív májfunkciós változások kísértek. Mindezt a naponta kétszer adott 300 mg-os dózis után várható humán expozíciónál 21-szer magasabb szisztémás expozíciós szint mellett figyelték meg. Ezek az eredmények alacsony humán relevanciára engednek következtetni. Ezen túlmenően a várható humán szabad expozíciónál legalább 15-ször magasabb szisztémás expozíciós szint mellett 2/60 hímnél cholangiocarcinoma (900 mg/ttkg alkalmazása esetén), 1/60 nősténynél cholangioma (500 mg/ttkg alkalmazása esetén) eseteit jelentették patkányoknál.

A maravirok sorozatos *in vitro* és *in vivo* mérések során sem mutatott mutagén, vagy genotoxikus hatást. A mérések közt szerepelt az inverz mutagenitás vizsgálata baktériumokban, a humán limfocitákon végzett kromoszóma aberrációk vizsgálata és egér csontvelő micronucleus teszt.

A maravirok nem károsította a hím vagy nőstény patkányok párzási, illetve fogamzó képességét, és 1000 mg/kg dóziséig nem fejtett ki káros hatást a kezelt hím patkányok spermájára sem. Az expozíció ilyen dózis mellett a napi kétszeri 300 mg-os dózis után becsült, szabad klinikai AUC 39-szeresének felelt meg.

Az embrionális és magzati fejlődést a napi kétszeri, 300 mg-os dózis után várható, becsült szabad klinikai AUC-érték maximum 39-szeres értékei mellett patkányokban, illetve a várható, becsült szabad klinikai AUC-érték 34-szeres értékei mellett nyulakban vizsgálták. Nyulaknál az anyai toxikus dózis alkalmazása esetén 7 magzat, és a 75 mg/kg közepes dózis alkalmazása esetén 1 magzat mutatott külső anomáliákat.

A pre- és postnatális fejlődést, a napi kétszeri, 300 mg-os dózis után várható, becsült szabad klinikai AUC-értéket maximum 27-szeresen meghaladó szinteken vizsgálták patkányokban. A motoros aktivitás enyhe növekedését figyelték meg magas dózisok mellett mind elválasztott, mind felnőtt hím patkányokban, nőstényekben ilyen hatást nem figyeltek meg. Az utódok többi fejlődési paraméterét, köztük a fertilitást és a reprodukív képességet, az anya maravirok-kezelése nem befolyásolta.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Citromsav (vízmentes)
Nátrium-citrát-dihidrát
Szukralóz
Nátrium-benzoát
Eperaroma
Tisztított víz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

Az első felbontást követően: 60 nap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. Az első felbontástól számított 60 nap múlva megsemmisítendő. A belsőleges oldat megsemmisítésének időpontját fel kell írni a dobozon erre a célra kialakított helyre. A dátumot rögtön fel kell írni, amikor az első használatot megelőzően a tartály felbontásra kerül.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

230 ml, 20 mg/ml maravirokot tartalmazó oldat gyermekbiztos zárókupakkal ellátott, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartályban. A csomagolás tartalmaz egy hőre lágyuló elasztomer benyomható csatlakozó feltétet, valamint egy polipropilén (milliliteres beosztású) hengerből és polietilén dugattyúból álló 10 ml-es szájfecskendőt.

A szájfecskendőt az előírt belsőleges oldat adagjának pontos kimérése céljából tartalmazza a csomagolás.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/418/013

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. szeptember 18.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012. július 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.