

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

CELSENTRI 25 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje maravirocum 25 mg.

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

CELSENTRI 75 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje maravirocum 75 mg.

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

CELSENTRI 150 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje maravirocum 150 mg.

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

CELSENTRI 300 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje maravirocum 300 mg.

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

CELSENTRI 25 mg potahované tablety

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

CELSENTRI 75 mg potahované tablety

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

CELSENTRI 150 mg potahované tablety

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

CELSENTRI 300 mg potahované tablety

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

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

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

Dospělí

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

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

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

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

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

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

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

* Založeno na lékových interakcích (viz bod 4.5)

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

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

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

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

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

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

Porucha funkce jater

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

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

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

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek CELSENTRI může být užíván s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

Přestože se prokázalo, že efektivní virová suprese antiretrovirovou léčbou významně snižuje riziko sexuálního přenosu, nelze vyloučit reziduální riziko. Je nutno dodržet opatření k zabránění přenosu v souladu s národními doporučeními.

Porucha funkce jater

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

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

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

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

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

Závažné kožní a hypersenzitivní reakce

U pacientů užívajících maravirok byly hlášeny hypersenzitivní reakce včetně závažných a potenciálně život ohrožujících případů, ve většině případů při užívání v kombinaci s dalšími léčivými přípravky,

kteří jsou spojovány s těmito reakcemi. Tyto reakce zahrnovaly vyrážku, horečku a někdy orgánovou dysfunkci a selhání jater. Pokud dojde k rozvoji známek nebo příznaků závažných kožních nebo hypersenzitivních reakcí, je nutné ihned ukončit podávání maraviroku a dalších suspektních léčiv. Je zapotřebí monitorovat klinický stav a odpovídající krevní testy a zahájit příslušnou symptomatickou léčbu.

Kardiovaskulární bezpečnost

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

Posturální hypotenze

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

Porucha funkce ledvin

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

Syndrom imunitní rekonstituce

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

Tropismus

Maravirok má být užíván jako součást kombinované antiretrovirové terapie. Maravirok má být co nejvhodněji kombinován s ostatními antiretrovirovými, na které je pacientův virus citlivý (viz bod 5.1).

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

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

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

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

Úprava dávkování

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

Osteonekróza

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

Potenciální účinek na imunitu

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

Sójový lecithin

Přípravek CELSENTRI obsahuje sójový lecithin.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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

Renální clearance představuje přibližně 23 % celkové clearance maraviroku, pokud je maravirok podáván bez inhibitorů CYP3A4. Vzhledem k tomu, že se na ní podílejí jak pasivní, tak aktivní procesy, existuje zde možnost kompetice o tuto cestu eliminace s ostatními léčivými látkami vylučovanými ledvinami. Nicméně současné podávání maraviroku s tenofovirem (substrát pro renální eliminaci) a kotrimoxazolem (obsahujícím trimethoprim, inhibitor transportu kationtů v ledvinách) neprokázalo účinek na farmakokinetiku maraviroku. Navíc současné podávání maraviroku s lamivudinem/zidovudinem neprokázalo žádný účinek maraviroku na farmakokinetiku lamivudinu (který je primárně vylučován ledvinami) nebo zidovudinu (který není metabolizován cytochromem P450 a je vylučován ledvinami). Maravirok *in vitro* inhibuje P-glykoprotein (IC₅₀ je 183 μmol). Farmakokinetiku digoxinu *in vitro* však maravirok významně neovlivňuje. Nelze vyloučit, že maravirok může zvyšovat expozici dabigatran-etexilátu, substrátu P-glykoproteinu.

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

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

<p>Elvitegravir/ritonavir 150/100 mg každý den (QD) (maravirok 150 mg BID)</p>	<p>Maravirok AUC₁₂ ↑ 2,86 (2,33-3,51) Maravirok C_{max}: ↑ 2,15 (1,71-2,69) Maravirok C₁₂: ↑ 4,23 (3,47-5,16)</p> <p>Elvitegravir AUC₂₄: ↔ 1,07 (0,96-1,18) Elvitegravir C_{max}: ↔ 1,01 (0,89-1,15) Elvitegravir C₂₄: ↔ 1,09 (0,95-1,26)</p>	<p>Elvitegravir jako jediná látka je indikován pouze v kombinaci s některými potencovanými PI.</p> <p>Neočekává se, že by elvitegravir sám o sobě ovlivňoval expozici maraviroku klinicky významným způsobem a pozorovaný účinek je vlastností ritonaviru.</p> <p>Proto má být dávka přípravku CELSENTRI modifikována podle doporučení pro současné podávání s příslušnou kombinací PI/ritonaviru (viz „Inhibitory HIV proteázy HIV“).</p>
<p>Raltegravir 400 mg BID (maravirok 300 mg BID)</p>	<p>Maravirok AUC₁₂: ↓ 0,86 Maravirok C_{max}: ↓ 0,79</p> <p>Raltegravir AUC₁₂: ↓ 0,63 Raltegravir C_{max}: ↓ 0,67 Raltegravir C₁₂: ↓ 0,72</p>	<p>Žádná klinicky významná interakce nebyla pozorována. CELSENTRI 300 mg 2x denně a raltegravir mohou být podávány současně bez úpravy dávky.</p>
<p><i>Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)</i></p>		
<p>Efavirenz 600 mg QD (maravirok 100 mg BID)</p>	<p>Maravirok AUC₁₂: ↓ 0,55 Maravirok C_{max}: ↓ 0,49 Koncentrace efavirenzu neměřeny, žádný účinek se neočekává.</p>	<p>Dávka přípravku CELSENTRI má být zvýšena na 600 mg 2x denně, pokud je současně podáván s efavirenzem při absenci PI nebo jiného silného inhibitoru CYP3A4. Kombinace s efavirenzem + PI, viz doporučení níže.</p>
<p>Etravirin 200 mg BID (maravirok 300 mg BID)</p>	<p>Maravirok AUC₁₂: ↓ 0,47 Maravirok C_{max}: ↓ 0,40</p> <p>Etravirin AUC₁₂: ↔ 1,06 Etravirin C_{max}: ↔ 1,05 Etravirin C₁₂: ↔ 1,08</p>	<p>Etravirin je schválen pouze pro použití s potencovanými inhibitory proteázy. Kombinace s etravirem + PI, viz níže.</p>
<p>Nevirapin 200 mg BID (maravirok 300 mg jedna dávka)</p>	<p>Maravirok AUC₁₂: ↔ porovnáno ke kontrolám v minulosti Maravirok C_{max}: ↑ porovnáno ke kontrolám v minulosti Koncentrace nevirapinu neměřeny, žádný účinek se neočekává.</p>	<p>Srovnání k expozicím při kontrolách v minulosti naznačuje, že CELSENTRI 300 mg 2x denně a nevirapin mohou být podávány současně bez úpravy dávky.</p>
<p><i>Inhibitory proteázy HCV</i></p>		
<p>Boceprevir 800 mg TID (maravirok 150 mg BID)</p>	<p>Maravirok AUC₁₂ ↑ 3,02 (2,53; 3,59) Maravirok C_{max}: ↑ 3,33 (2,54; 4,36) Maravirok C₁₂: ↑ 2,78 (2,40-3,23) Koncentrace bocepreviru pravděpodobně nejsou ovlivněny současným podáváním maraviroku (na základě historických údajů a způsobu vylučování bocepreviru).</p>	<p>Při současném podávání s boceprevirem se podává maravirok 150 mg dvakrát denně.</p>

Telaprevir 750 mg TID (maravirok 150 mg BID)	Maravirok AUC ₁₂ ↑ 9,49 (7,94; 11,34) Maravirok C _{max} : ↑ 7,81 (5,92; 10,32) Maravirok C ₁₂ : ↑ 10,17 (8,73-11,85) Koncentrace telapreviru pravděpodobně nejsou ovlivněny současným podáváním maraviroku (na základě historických údajů a způsobu vylučování telapreviru).	Při současném podávání s telaprevirem se podává maravirok 150 mg dvakrát denně.
<i>Inhibitory proteázy HIV (PI)</i>		
Atazanavir 400 mg QD (maravirok 300 mg BID)	Maravirok AUC ₁₂ ↑ 3,57 Maravirok C _{max} : ↑ 2,09 Koncentrace atazanaviru neměřeny, žádný účinek se neočekává.	Dávka přípravku CELSENTRI má být snížena na 150 mg 2x denně, pokud je podáván s PI; kromě kombinace s tipranavirem/ritonavirem, kde dávka přípravku CELSENTRI má být 300 mg 2x denně.
Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg QD (maravirok 300 mg BID)	Maravirok AUC ₁₂ ↑ 4,88 Maravirok C _{max} : ↑ 2,67 Koncentrace atazanaviru/ritonaviru neměřeny, žádný účinek se neočekává.	
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID (maravirok 300 mg BID)	Maravirok AUC ₁₂ ↑ 3,95 Maravirok C _{max} : ↑ 1,97 Koncentrace lopinaviru/ritonaviru neměřeny, žádný účinek se neočekává.	
Sachinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg BID (maravirok 100 mg BID)	Maravirok AUC ₁₂ ↑ 9,77 Maravirok C _{max} : ↑ 4,78 Koncentrace sachinaviru/ritonaviru neměřeny, žádný účinek se neočekává.	
Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg BID (maravirok 150 mg BID)	Maravirok AUC ₁₂ ↑ 4,05 Maravirok C _{max} : ↑ 2,29 Koncentrace darunaviru/ritonaviru byly konzistentní s údaji v minulosti.	
Nelfinavir	Údaje pro současné podání s nelfinavirem jsou omezené. Nelfinavir je silný inhibitor CYP3A4 a předpokládá se, že by mohl zvýšit koncentrace maraviroku.	
Indinavir	Údaje pro současné podání s indinavirem jsou omezené. Indinavir je silný inhibitor CYP3A4. Analýzy populační farmakokinetiky ve studii 3. fáze naznačují, že snížení dávky maraviroku, pokud je podáván současně s indinavirem, poskytuje dostatečnou expozici maraviroku.	
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg BID (maravirok 150 mg BID)	Maravirok AUC ₁₂ ↔ 1,02 Maravirok C _{max} : ↔ 0,86 Koncentrace tipranaviru/ritonaviru byly konzistentní s údaji v minulosti.	

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

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

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Kojení

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

Doporučuje se, aby ženy infikované HIV své děti vůbec nekojily, aby se zabránilo přenosu HIV.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Dospělí

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

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

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

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

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

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

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

Byly hlášeny případy synkopy způsobené posturální hypotenzí.

Abnormální laboratorní nálezy

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

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

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

ULN: Horní mez normálu (Upper Limit of Normal)

OBT: Optimised Background Therapy (optimalizovaná základní terapie)

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

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

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

Pediatriká populace

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Symptomy

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

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

Léčba

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Antivirová aktivita *in vitro*

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

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

Rezistence

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

In vitro

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

Fenotypová rezistence

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

Genotypová rezistence

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

Zkřížená rezistence in vitro

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

In vivo

Léčba pacientů s předchozí léčbou

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

Selhání léčby u pacientů s CXCR4-používajícím virem

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

V době selhání léčby u pacientů s CXCR4-používajícím virem se na základě dostupných údajů ukázalo, že profil rezistence k ostatním antiretrovirotikům je podobný profilu rezistence u CCR5-tropní populace na začátku léčby. A proto se při výběru léčebného režimu musí předpokládat,

že viry tvořící část dříve neprokázané CXCR4–používající populace (tj. menšinová populace virů) mají stejný profil rezistence jako CCR5-trovní populace.

Selhání léčby u pacientů s CCR5-trovní virem

Fenotypová rezistence: U pacientů s CCR5-trovní virem během selhání léčby maravirolem mělo 22 z 58 pacientů virus se sníženou senzitivitou k maraviroku. Výzkumnými virologickými analýzami na reprezentativní skupině pacientů bylo identifikováno, že u zbývajících 36 pacientů nebyl prokázán virus se sníženou senzitivitou. U těchto pacientů byly nalezeny ukazatele naznačující nízkou compliance [nízké a kolísající hladiny a často také vypočítané vysoké skóre zbytkové senzitivity OBT (optimised background therapy)]. U pacientů, u kterých selhává léčba a kteří mají pouze virus R5, může být léčba maravirolem považována stále za účinnou, jsou-li hodnoty maximální procentuální inhibice (MPI) $\geq 95\%$ (Phenosense Entry assay). Zbytková aktivita *in vivo* nebyla u virů s hodnotami MPI $< 95\%$ stanovena.

Genotypová rezistence

Klíčové mutace (V3-loop) nemohou být v současnosti kvůli vysoké variabilitě sekvence V3 a nízkému počtu analyzovaných vzorků navrženy.

Pediatrická populace

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

Klinické výsledky

Studie u pacientů s CCR5-trovními viry, kteří již podstoupili léčbu

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

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

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

Demografické a výchozí parametry	Maravirok 300 mg 2x denně + OBT N = 426	Placebo + OBT N = 209
Věk (roky)	46,3	45,7

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

Test rezistence technikou GenSeq

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

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

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

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

¹ p hodnoty < 0,0001

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

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

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

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

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

¹Podle GSS skóre.

Studie u non-CCR5-tropních pacientů, kteří již byli léčeni

Studie A4001029 bylo průzkumné hodnocení u pacientů infikovaných dvojitě/smíšeně nebo CXCR4 tropním HIV-1 s podobným designem jako studie MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2. V této studii nebyly prokázány ani superiorita, ani non-inferiorita oproti placebo + OBT, ačkoliv nebyl zaznamenán žádný nežádoucí dopad na virovou zátěž nebo počet CD4+ buněk.

Studie u dosud neléčených pacientů

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

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

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

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

Studie u již dříve léčených pediatrických pacientů infikovaných CCR5-tropním HIV-1

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

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

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

U pediatrických pacientů s úspěšným testem tropismu byl detekován smíšený/CXCR4-tropní virus u přibližně 40 % vzorků screeningu (přibližně 30 % u 2-6letých a 45 % u 12-18letých), což zdůrazňuje význam testování tropismu také u pediatrické populace.

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

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

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

Distribuce

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

Biotransformace

Studie u člověka a *in vitro* studie s použitím lidských jaterních mikrosomů a exprimovaných enzymů ukázaly, že maravirok je metabolizován hlavně systémem cytochromu P-450 na metabolity, které jsou

proti HIV-1 v podstatě neaktivní. *In vitro* studie naznačují, že CYP3A4 je hlavním enzymem zodpovědným za metabolismus maraviroku. *In vitro* studie také naznačují, že polymorfní enzymy CYP2C9, CYP2D6 a CYP2C19 se významně nepodílejí na metabolismu maraviroku.

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

Eliminace

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

Zvláštní populace pacientů:

Pediatrická populace

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

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

Starší osoby

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

Porucha funkce ledvin

Ve studiích byla srovnávána farmakokinetika jednorázové dávky 300 mg maraviroku u subjektů se závažnou poruchou funkce ledvin ($\text{CL}_{\text{Cr}} < 30$ ml/min, $n = 6$), v terminálním stadiu renálního onemocnění a u zdravých dobrovolníků ($n = 6$). Geometrický průměr AUC_{inf} (CV%) maraviroku byl následující: zdraví dobrovolníci (normální funkce ledvin) 1 348,4 ng·hod/ml (61 %); závažná porucha funkce ledvin 4 367,7 ng·hod/ml (52 %); terminální stadium renálního onemocnění (podání po dialýze) 2 677,4 ng·hod/ml (40 %) a terminální stadium renálního onemocnění (podání před dialýzou) 2 805,5 ng·hod/ml (45 %). C_{max} (CV%) byla 335,6 ng/ml (87 %) u zdravých dobrovolníků (normální funkce ledvin), 801,2 ng/ml (56 %) u závažné poruchy funkce ledvin, 576,7 ng/ml (51 %)

u terminálního stadia renálního onemocnění (podání po dialýze) a 478,5 ng/ml (38 %) u terminálního stadia renálního onemocnění (podání před dialýzou). Dialýza měla minimální efekt na expozici u subjektů v terminálním stadiu renálního onemocnění. Expozice pozorované u subjektů se závažnou poruchou funkce ledvin a v terminálním stadiu renálního onemocnění se pohybovaly v rozmezí pozorovaném během studií s jednorázovou dávkou 300 mg maraviroku u zdravých dobrovolníků s normální funkcí ledvin. Proto nejsou nutné úpravy dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří užívají maravirok bez silného inhibitoru CYP3A4 (viz body 4.2, 4.4 a 4.5).

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

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

Porucha funkce jater

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

Rasa

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

Pohlaví

Žádné významné rozdíly ve farmakokinetice nebyly pozorovány.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza
Hydrogenfosforečnan vápenatý
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

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

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

CELSENTRI 25 mg potahované tablety

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

CELSENTRI 75 mg potahované tablety

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

CELSENTRI 150 mg potahované tablety

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

Blistry z polyvinylchloridu (PVC) se zadní hliníkovou fólií v krabičce obsahující 30, 60, 90 potahovaných tablet a vícečetná balení obsahující 180 (2x 90) potahovaných tablet.

CELSENTRI 300 mg potahované tablety

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

Blistry z polyvinylchloridu (PVC) se zadní hliníkovou fólií v krabičce obsahující 30, 60, 90 potahovaných tablet a vícečetná balení obsahující 180 (2x 90) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

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

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

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. září 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 20. července 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

03/2018

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CELSENTRI 20 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje maravirosum 20 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok.

Čirý bezbarvý perorální roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.3 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

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

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

Dospělí

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

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

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

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

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

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

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

* Založeno na lékových interakcích (viz bod 4.5)

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

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

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

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

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

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

Porucha funkce jater

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

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

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

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek CELSENTRI může být užíván s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

Přestože se prokázalo, že efektivní virová suprese antiretrovirovou léčbou významně snižuje riziko sexuálního přenosu, nelze vyloučit reziduální riziko. Je nutno dodržet opatření k zabránění přenosu v souladu s národními doporučeními.

Porucha funkce jater

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

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

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

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

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

Závažné kožní a hypersenzitivní reakce

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

Kardiovaskulární bezpečnost

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

Posturální hypotenze

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

Porucha funkce ledvin

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

Syndrom imunitní rekonstituce

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

Tropismus

Maravirok má být užíván jako součást kombinované antiretrovirové terapie. Maravirok má být co nejvhodněji kombinován s ostatními antiretrovirovými, na které je pacientův virus citlivý (viz bod 5.1).

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

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

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

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

Úprava dávkování

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

Osteonekróza

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

Potenciální účinek na imunitu

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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

Renální clearance představuje přibližně 23 % celkové clearance maraviroku, pokud je maravirok podáván bez inhibitorů CYP3A4. Vzhledem k tomu, že se na ní podílejí jak pasivní, tak aktivní procesy, existuje zde možnost kompetice o tuto cestu eliminace s ostatními léčivými látkami vylučovanými ledvinami. Nicméně současné podávání maraviroku s tenofovirem (substrát pro renální eliminaci) a kotrimoxazolem (obsahujícím trimethoprim, inhibitor transportu kationtů v ledvinách) neprokázalo účinek na farmakokinetiku maraviroku. Navíc současné podávání maraviroku s lamivudinem/zidovudinem neprokázalo žádný účinek maraviroku na farmakokinetiku lamivudinu (který je primárně vylučován ledvinami) nebo zidovudinu (který není metabolizován cytochromem P450 a je vylučován ledvinami). Maravirok *in vitro* inhibuje P-glykoprotein (IC₅₀ je 183 μmol). Farmakokinetiku digoxinu *in vitro* však maravirok významně neovlivňuje. Nelze vyloučit, že maravirok může zvyšovat expozici dabigatran-etexilátu, substrátu P-glykoproteinu.

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

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

<p>Elvitegravir/ritonavir 150/100 mg každý den (QD) (maravirok 150 mg BID)</p>	<p>Maravirok AUC₁₂ ↑ 2,86 (2,33-3,51) Maravirok C_{max}: ↑ 2,15 (1,71-2,69) Maravirok C₁₂: ↑ 4,23 (3,47-5,16)</p> <p>Elvitegravir AUC₂₄: ↔ 1,07 (0,96-1,18) Elvitegravir C_{max}: ↔ 1,01 (0,89-1,15) Elvitegravir C₂₄: ↔ 1,09 (0,95-1,26)</p>	<p>Elvitegravir jako jediná látka je indikován pouze v kombinaci s některými potencovanými PI.</p> <p>Neočekává se, že by elvitegravir sám o sobě ovlivňoval expozici maraviroku klinicky významným způsobem a pozorovaný účinek je vlastností ritonaviru.</p> <p>Proto má být dávka přípravku CELSENTRI modifikována podle doporučení pro současné podávání s příslušnou kombinací PI/ritonaviru (viz „Inhibitory HIV proteázy HIV“).</p>
<p>Raltegravir 400 mg BID (maravirok 300 mg BID)</p>	<p>Maravirok AUC₁₂: ↓ 0,86 Maravirok C_{max}: ↓ 0,79</p> <p>Raltegravir AUC₁₂: ↓ 0,63 Raltegravir C_{max}: ↓ 0,67 Raltegravir C₁₂: ↓ 0,72</p>	<p>Žádná klinicky významná interakce nebyla pozorována. CELSENTRI 300 mg 2x denně a raltegravir mohou být podávány současně bez úpravy dávky.</p>
<p><i>Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)</i></p>		
<p>Efavirenz 600 mg QD (maravirok 100 mg BID)</p>	<p>Maravirok AUC₁₂: ↓ 0,55 Maravirok C_{max}: ↓ 0,49 Koncentrace efavirenzu neměřeny, žádný účinek se neočekává.</p>	<p>Dávka přípravku CELSENTRI má být zvýšena na 600 mg 2x denně, pokud je současně podáván s efavirenzem při absenci PI nebo jiného silného inhibitoru CYP3A4. Kombinace s efavirenzem + PI, viz doporučení níže.</p>
<p>Etravirin 200 mg BID (maravirok 300 mg BID)</p>	<p>Maravirok AUC₁₂: ↓ 0,47 Maravirok C_{max}: ↓ 0,40</p> <p>Etravirin AUC₁₂: ↔ 1,06 Etravirin C_{max}: ↔ 1,05 Etravirin C₁₂: ↔ 1,08</p>	<p>Etravirin je schválen pouze pro použití s potencovanými inhibitory proteázy. Kombinace s etravirem + PI, viz níže.</p>
<p>Nevirapin 200 mg BID (maravirok 300 mg jedna dávka)</p>	<p>Maravirok AUC₁₂: ↔ porovnáno ke kontrolám v minulosti Maravirok C_{max}: ↑ porovnáno ke kontrolám v minulosti Koncentrace nevirapinu neměřeny, žádný účinek se neočekává.</p>	<p>Srovnání k expozicím při kontrolách v minulosti naznačuje, že CELSENTRI 300 mg 2x denně a nevirapin mohou být podávány současně bez úpravy dávky.</p>
<p><i>Inhibitory proteázy HCV</i></p>		
<p>Boceprevir 800 mg TID (maravirok 150 mg BID)</p>	<p>Maravirok AUC₁₂ ↑ 3,02 (2,53; 3,59) Maravirok C_{max}: ↑ 3,33 (2,54; 4,36) Maravirok C₁₂: ↑ 2,78 (2,40-3,23) Koncentrace bocepreviru pravděpodobně nejsou ovlivněny současným podáváním maraviroku (na základě historických údajů a způsobu vylučování bocepreviru).</p>	<p>Při současném podávání s boceprevirem se podává maravirok 150 mg dvakrát denně.</p>

Telaprevir 750 mg TID (maravirok 150 mg BID)	Maravirok $AUC_{12} \uparrow 9,49$ (7,94; 11,34) Maravirok C_{max} : $\uparrow 7,81$ (5,92; 10,32) Maravirok C_{12} : $\uparrow 10,17$ (8,73-11,85) Koncentrace telapreviru pravděpodobně nejsou ovlivněny současným podáváním maraviroku (na základě historických údajů a způsobu vylučování telapreviru).	Při současném podávání s telaprevirem se podává maravirok 150 mg dvakrát denně.
<i>Inhibitory proteázy HIV (PI)</i>		
Atazanavir 400 mg QD (maravirok 300 mg BID)	Maravirok $AUC_{12} \uparrow 3,57$ Maravirok C_{max} : $\uparrow 2,09$ Koncentrace atazanaviru neměřeny, žádný účinek se neočekává.	Dávka přípravku CELSENTRI má být snížena na 150 mg 2x denně, pokud je podáván s PI; kromě kombinace s tipranavirem/ritonavirem, kde dávka přípravku CELSENTRI má být 300 mg 2x denně.
Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg QD (maravirok 300 mg BID)	Maravirok $AUC_{12} \uparrow 4,88$ Maravirok C_{max} : $\uparrow 2,67$ Koncentrace atazanaviru/ritonaviru neměřeny, žádný účinek se neočekává.	
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID (maravirok 300 mg BID)	Maravirok $AUC_{12} \uparrow 3,95$ Maravirok C_{max} : $\uparrow 1,97$ Koncentrace lopinaviru/ritonaviru neměřeny, žádný účinek se neočekává.	
Sachinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg BID (maravirok 100 mg BID)	Maravirok $AUC_{12} \uparrow 9,77$ Maravirok C_{max} : $\uparrow 4,78$ Koncentrace sachinaviru/ritonaviru neměřeny, žádný účinek se neočekává.	
Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg BID (maravirok 150 mg BID)	Maravirok $AUC_{12} \uparrow 4,05$ Maravirok C_{max} : $\uparrow 2,29$ Koncentrace darunaviru/ritonaviru byly konzistentní s údaji v minulosti.	
Nelfinavir	Údaje pro současné podání s nelfinavirem jsou omezené. Nelfinavir je silný inhibitor CYP3A4 a předpokládá se, že by mohl zvýšit koncentrace maraviroku.	
Indinavir	Údaje pro současné podání s indinavirem jsou omezené. Indinavir je silný inhibitor CYP3A4. Analýzy populační farmakokinetiky ve studiích 3. fáze naznačují, že snížení dávky maraviroku, pokud je podáván současně s indinavirem, poskytuje dostatečnou expozici maraviroku.	
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg BID (maravirok 150 mg BID)	Maravirok $AUC_{12} \leftrightarrow 1,02$ Maravirok C_{max} : $\leftrightarrow 0,86$ Koncentrace tipranaviru/ritonaviru byly konzistentní s údaji v minulosti.	

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

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

Ketokonazol 400 mg QD (maravirok 100 mg BID)	Maravirok AUC_{tau} : \uparrow 5,00 Maravirok C_{max} : \uparrow 3,38 Koncentrace ketokonazolu neměřeny, žádný účinek se neočekává.	Dávka CELSENTRI má být snížena na 150 mg 2x denně, pokud je podáván současně s ketokonazolem.
Itrakonazol	Nehodnoceno. Itrakonazol je silný inhibitor CYP3A4 a očekává se zvýšená expozice maraviroku.	Dávka CELSENTRI má být snížena na 150 mg 2x denně, pokud je podáván současně s itrakonazolem.
Flukonazol	Flukonazol je považován za středně silný inhibitor CYP3A4. Studie populační farmakokinetiky navrhuji, že dávka maraviroku nevyžaduje úpravu.	Dávka CELSENTRI 300 mg 2x denně má být podávána s opatrností, pokud je podáván současně s flukonazolem.
ANTIVIROTIKA		
Léky proti HCV	Pegylovaný interferon a ribavirin nebyly hodnoceny, žádná interakce se neočekává.	Dávka CELSENTRI 300 mg 2x denně a pegylovaný interferon nebo ribavirin mohou být podávány současně bez úpravy dávky.
NÁVYKOVÉ LÉKY		
Methadon	Nebyl hodnocen, žádná interakce se neočekává.	Dávka CELSENTRI 300 mg 2x denně a methadon mohou být podávány současně bez úpravy dávky.
Buprenorfin	Nebyl hodnocen, žádná interakce se neočekává.	Dávka CELSENTRI 300 mg 2x denně a buprenorfin mohou být podávány současně bez úpravy dávky.
HYPOLIPIDEMIKA		
Statiny	Nebyly hodnoceny, žádná interakce se neočekává.	Dávka CELSENTRI 300 mg 2x denně a statiny mohou být podávány současně bez úpravy dávky.
ANTIARYTMIKA		
Digoxin 0,25 mg Jednotlivá dávka (maravirok 300 mg BID)	Digoxin. AUC_t : \leftrightarrow 1,00 Digoxin. C_{max} : \leftrightarrow 1,04 Koncentrace maraviroku nebyly měřeny, žádná interakce se neočekává.	CELSENTRI 300 mg dvakrát denně a digoxin mohou být podávány současně bez úpravy dávky. Účinek maraviroku na digoxin v dávce 600 mg BID nebyl studován.
PERORÁLNÍ KONTRACEPTIVA		
Ethinylestradiol 30 μ g QD (maravirok 100 mg BID)	Ethinylestradiol AUC_t : \leftrightarrow 1,00 Ethinylestradiol C_{max} : \leftrightarrow 0,99 Koncentrace maraviroku neměřeny, žádný účinek se neočekává.	Dávka CELSENTRI 300 mg 2x denně a ethinylestradiol mohou být podávány současně bez úpravy dávky.
Levonorgestrel 150 μ g QD (maravirok 100 mg BID)	Levonorgestrel AUC_{12} : \leftrightarrow 0,98 Levonorgestrel C_{max} : \leftrightarrow 1,01 Koncentrace maraviroku neměřeny, žádný účinek se neočekává	Dávka CELSENTRI 300 mg 2x denně a levonorgestrel mohou být podávány současně bez úpravy dávky.
SEDATIVA		
Benzodiazepiny		

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Kojení

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

Doporučuje se, aby ženy infikované HIV své děti vůbec nekojily, aby se zabránilo přenosu HIV.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Dospělí

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

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

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

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

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

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

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

Byly hlášeny případy synkopy způsobené posturální hypotenzí.

Abnormální laboratorní nálezy

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

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

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

ULN: Horní mez normálu (Upper Limit of Normal)

OBT: Optimised Background Therapy (optimalizovaná základní terapie)

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

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

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

Pediatrická populace

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Symptomy

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

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

Léčba

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Antivirová aktivita *in vitro*

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

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

Rezistence

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

In vitro

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

Fenotypová rezistence

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

Genotypová rezistence

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

Zkřížená rezistence in vitro

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

In vivo

Léčba pacientů s předchozí léčbou

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

Selhání léčby u pacientů s CXCR4-používajícím virem

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

V době selhání léčby u pacientů s CXCR4-používajícím virem se na základě dostupných údajů ukázalo, že profil rezistence k ostatním antiretrovirotikům je podobný profilu rezistence u CCR5-tropní populace na začátku léčby. A proto se při výběru léčebného režimu musí předpokládat,

že viry tvořící část dříve neprokázané CXCR4–používající populace (tj. menšinová populace virů) mají stejný profil rezistence jako CCR5-trovní populace.

Selhání léčby u pacientů s CCR5-trovní virem

Fenotypová rezistence: U pacientů s CCR5-trovní virem během selhání léčby maraviroem mělo 22 z 58 pacientů virus se sníženou senzitivitou k maraviroku. Výzkumnými virologickými analýzami na reprezentativní skupině pacientů bylo identifikováno, že u zbývajících 36 pacientů nebyl prokázán virus se sníženou senzitivitou. U těchto pacientů byly nalezeny ukazatele naznačující nízkou compliance [nízké a kolísající hladiny a často také vypočítané vysoké skóre zbytkové senzitivity OBT (optimised background therapy)]. U pacientů, u kterých selhává léčba a kteří mají pouze virus R5, může být léčba maraviroem považována stále za účinnou, jsou-li hodnoty maximální procentuální inhibice (MPI) $\geq 95\%$ (Phenosense Entry assay). Zbytková aktivita *in vivo* nebyla u virů s hodnotami MPI $< 95\%$ stanovena.

Genotypová rezistence

Klíčové mutace (V3-loop) nemohou být v současnosti kvůli vysoké variabilitě sekvence V3 a nízkému počtu analyzovaných vzorků navrženy.

Pediatrická populace

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

Klinické výsledky

Studie u pacientů s CCR5-trovními viry, kteří již podstoupili léčbu

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

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

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

Demografické a výchozí parametry	Maravirok 300 mg 2x denně + OBT N = 426	Placebo + OBT N = 209
Věk (roky)	46,3	45,7

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

Test rezistence technikou GenSeq

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

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

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

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

¹ p hodnoty < 0,0001

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

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

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

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

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

¹Podle GSS skóre.

Studie u non-CCR5-tropních pacientů, kteří již byli léčeni

Studie A4001029 bylo průzkumné hodnocení u pacientů infikovaných dvojitě/smíšeně nebo CXCR4 tropním HIV-1 s podobným designem jako studie MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2. V této studii nebyly prokázány ani superiorita, ani non-inferiorita oproti placebo + OBT, ačkoliv nebyl zaznamenán žádný nežádoucí dopad na virovou zátěž nebo počet CD4+ buněk.

Studie u dosud neléčených pacientů

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

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

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

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

Studie u již dříve léčených pediatrických pacientů infikovaných CCR5-tropním HIV-1

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

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

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

U pediatrických pacientů s úspěšným testem tropismu byl detekován smíšený/CXCR4-tropní virus u přibližně 40 % vzorků screeningu (přibližně 30 % u 2-6letých a 45 % u 12-18letých), což zdůrazňuje význam testování tropismu také u pediatrické populace.

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

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

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

Distribuce

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

Biotransformace

Studie u člověka a *in vitro* studie s použitím lidských jaterních mikrosomů a exprimovaných enzymů ukázaly, že maravirok je metabolizován hlavně systémem cytochromu P-450 na metabolity, které jsou

proti HIV-1 v podstatě neaktivní. *In vitro* studie naznačují, že CYP3A4 je hlavním enzymem zodpovědným za metabolismus maraviroku. *In vitro* studie také naznačují, že polymorfní enzymy CYP2C9, CYP2D6 a CYP2C19 se významně nepodílejí na metabolismu maraviroku.

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

Eliminace

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

Zvláštní populace pacientů:

Pediatriká populace

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

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

Starší osoby

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

Porucha funkce ledvin

Ve studiích byla srovnávána farmakokinetika jednorázové dávky 300 mg maraviroku u subjektů se závažnou poruchou funkce ledvin ($\text{CL}_{\text{Cr}} < 30$ ml/min, $n = 6$), v terminálním stadiu renálního onemocnění a u zdravých dobrovolníků ($n = 6$). Geometrický průměr AUC_{inf} (CV%) maraviroku byl následující: zdraví dobrovolníci (normální funkce ledvin) 1 348,4 ng·hod/ml (61 %); závažná porucha funkce ledvin 4 367,7 ng·hod/ml (52 %); terminální stadium renálního onemocnění (podání po dialýze) 2 677,4 ng·hod/ml (40 %) a terminální stadium renálního onemocnění (podání před dialýzou) 2 805,5 ng·hod/ml (45 %). C_{max} (CV%) byla 335,6 ng/ml (87 %) u zdravých dobrovolníků (normální funkce ledvin), 801,2 ng/ml (56 %) u závažné poruchy funkce ledvin, 576,7 ng/ml (51 %)

u terminálního stadia renálního onemocnění (podání po dialýze) a 478,5 ng/ml (38 %) u terminálního stadia renálního onemocnění (podání před dialýzou). Dialýza měla minimální efekt na expozici u subjektů v terminálním stadiu renálního onemocnění. Expozice pozorované u subjektů se závažnou poruchou funkce ledvin a v terminálním stadiu renálního onemocnění se pohybovaly v rozmezí pozorovaném během studií s jednorázovou dávkou 300 mg maraviroku u zdravých dobrovolníků s normální funkcí ledvin. Proto nejsou nutné úpravy dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří užívají maravirok bez silného inhibitoru CYP3A4 (viz body 4.2, 4.4 a 4.5).

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

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

Porucha funkce jater

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

Rasa

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

Pohlaví

Žádné významné rozdíly ve farmakokinetice nebyly pozorovány.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bezvodá kyselina citronová
Dihydrát natrium-citrátu
Sukralosa
Natrium-benzoát
Tekuté jahodové aroma
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po prvním otevření: 60 dní

6.5 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

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

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/07/418/013

10. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. září 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 20. července 2012

11. DATUM REVIZE TEXTU

03/2018

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