

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

CELSENTRI 20 mg/ml perorálny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml perorálneho roztoku obsahuje 20 mg maraviroku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok.

Číry bezfarebný perorálny roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

CELSENTRI je indikovaný v kombinácii s inými antiretrovirotikami predtým liečeným dospelým, dospievajúcim a deťom vo veku od 2 rokov a s telesnou hmotnosťou aspoň 10 kg, ktorí sú infikovaní detegovateľne jedine CCR5-tropným HIV-1 (pozri časti 4.2 a 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou infekcie HIV.

#### Dávkovanie

Pred užitím CELSENTRI musí byť z čerstvo odobratej krvnej vzorky adekvátne validovanou a senzitivnou detekčnou metódou potvrdená detegovateľnosť len CCR5-tropného HIV-1 (to znamená, že sa nezistí CXCR4 alebo duálne/zmiešane-tropný vírus). V klinických štúdiách s CELSENTRI sa používal test Trofile (od spoločnosti Monogram, "Monogram Trofile assay") (pozri časti 4.4 a 5.1). Tropizmus vírusu sa nedá podľa predchádzajúcej liečby pacienta a vyšetrením skladovaných vzoriek bezpečne predvídať.

V súčasnosti neexistujú údaje o opätovnom použití CELSENTRI u pacientov, ktorí majú aktuálne detegovateľný len CCR5-tropný HIV-1, ale v minulosti u nich zlyhala liečba s CELSENTRI (alebo iným antagonistom CCR5) pre prítomnosť CXCR4 alebo duálne/zmiešane-tropného vírusu. Neexistujú údaje o zmene liečby z antiretrovirotika inej triedy na CELSENTRI u virologicky suprimovaných pacientov. Je potrebné zvážiť alternatívne možnosti liečby.

#### *Dospelí*

Odporúčaná dávka CELSENTRI je 150 mg (so silným inhibítorom CYP3A a silným induktorom CYP3A alebo bez neho), 300 mg (bez silných inhibítorov alebo induktorov CYP3A) alebo 600 mg dvakrát denne (so silným induktorom CYP3A a bez silného inhibítora CYP3A) v závislosti od interakcií so súbežnou antiretrovírusovou liečbou a s inými liekmi (pozri časť 4.5).

#### *Deti vo veku od 2 rokov a s telesnou hmotnosťou aspoň 10 kg*

Odporúčaná dávka CELSENTRI sa má určiť na základe telesnej hmotnosti (kg) a nemá prekročiť odporúčanú dávku pre dospelých. Perorálny roztok CELSENTRI (20 mg na ml) sa má predpísať, ak dieťa nedokáže spoľahlivo prehltnúť tablety CELSENTRI.

Odporúčaná dávka CELSENTRI sa líši v závislosti od interakcií so súbežnou antiretrovírusovou liečbou a s inými liekmi. Zodpovedajúce dávkovanie u dospelých, pozri časť 4.5.

Veľa liekov má výrazný vplyv na expozíciu maraviroku v dôsledku liekových interakcií. Pred určením dávky CELSENTRI podľa telesnej hmotnosti si pozrite, prosím, tabuľku 2 v časti 4.5, aby ste starostlivo stanovili zodpovedajúcu dávku pre dospelých. Zodpovedajúcu dávku pre deti je potom možné nájsť v tabuľke 1 uvedenej nižšie. Ak si stále nie ste istý, poraďte sa s lekárnikom.

**Tabuľka 1: Odporúčaná dávkovacia schéma pre deti vo veku od 2 rokov a s telesnou hmotnosťou aspoň 10 kg**

Dávkovanie u dospelých*	Súbežne podávané lieky	Dávka CELSENTRI pre deti určená podľa telesnej hmotnosti			
		10 až menej ako 20 kg	20 až menej ako 30 kg	30 až menej ako 40 kg	Aspoň 40 kg
150 mg dvakrát denne	CELSENTRI s liekmi, ktoré sú silnými inhibítormi CYP3A (a s induktorom CYP3A alebo bez neho)	50 mg dvakrát denne	75 mg dvakrát denne	100 mg dvakrát denne	150 mg dvakrát denne
300 mg dvakrát denne	CELSENTRI s liekmi, ktoré nie sú silnými inhibítormi CYP3A ani silnými induktormi CYP3A	Údaje podporujúce tieto dávky chýbajú.		300 mg dvakrát denne	300 mg dvakrát denne
600 mg dvakrát denne	CELSENTRI s liekmi, ktoré sú induktormi CYP3A (bez silného inhibítora CYP3A)	Údaje podporujúce tieto dávky chýbajú a CELSENTRI sa neodporúča podávať deťom, ktoré súbežne užívajú interagujúce lieky, ktoré by u dospelých vyžadovali dávku 600 mg dvakrát denne.			

\* Založené na liekových interakciách (pozri časť 4.5)

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Starší pacienti*

Skúsenosti s podávaním CELSENTRI pacientom starším ako 65 rokov sú obmedzené (pozri časť 5.2), preto sa má v tejto skupine pacientov CELSENTRI používať s opatrnosťou.

##### *Porucha funkcie obličiek*

U dospelých pacientov s klírensom kreatinínu < 80 ml/min, ktorí užívajú aj silné inhibítory CYP3A4, sa má dávkový interval maraviroku upraviť na 150 mg jedenkrát denne (pozri časti 4.4 a 4.5).

Príkladmi látok/režimov s takýmto silným inhibičným účinkom na CYP3A4 sú:

- inhibítory proteázy posilnené ritonavírom (okrem tipranaviru/ritonaviru),
- kobicistat,
- itrakonazol, vorikonazol, klaritromycín a telitromycín,
- telaprevir a boceprevir.

U dospelých pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CLcr < 30 ml/min), ktorí užívajú silné inhibítory CYP3A4, sa má CELSENTRI používať s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

K dispozícii nie sú žiadne údaje umožňujúce odporučiť špecifickú dávku pre pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek. Preto sa má v tejto skupine pacientov CELSENTRI používať s opatrnosťou.

#### *Porucha funkcie pečene*

U dospelých pacientov s poruchou funkcie pečene existujú len limitované údaje a k dispozícii nie sú žiadne údaje umožňujúce odporučiť špecifickú dávku pre pediatrických pacientov. Preto sa má u pacientov s poruchou funkcie pečene CELSENTRI používať s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

#### *Pediatrickí pacienti (deti mladšie ako 2 roky alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 10 kg)*

Bezpečnosť a účinnosť CELSENTRI u detí mladších ako 2 roky alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 10 kg neboli stanovené (pozri časť 5.2). K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

CELSENTRI sa môže užívať s jedlom alebo nalačno.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri užívaní**

#### Všeobecné

Hoci sa preukázalo, že účinná vírusová supresia dosiahnutá pri antiretrovírusovej terapii značne znižuje riziko prenosu HIV pohlavným stykom, reziduálne riziko nie je možné vylúčiť. Je potrebné prijať opatrenia na zabránenie prenosu HIV v súlade s národnými odporúčaniami.

#### Ochorenie pečene

Bezpečnosť a účinnosť maraviroku sa neskúmala špecificky u pacientov so sprievodnými závažnými poškodeniami pečene.

V súvislosti s podávaním maraviroku boli hlásené prípady hepatotoxicity a hepatálneho zlyhania s alergickými prejavmi. Okrem toho, počas štúdií s HIV infikovanými jedincami, ktorí už boli v minulosti liečení, sa po maraviroku pozoroval nárast hepatálnych nežiaducich reakcií, aj keď sa nezistil celkový nárast abnormálnych hodnôt testov pečeňových funkcií stupňa 3/4 podľa ACTG (pozri časť 4.8). Poruchy pečene a žlčových ciest hlásené u doteraz neliečených pacientov boli menej časté a vyvážené medzi liečenými skupinami (pozri časť 4.8). Pacienti s preexistujúcou dysfunkciou pečene vrátane chronickej aktívnej hepatitídy môžu mať počas kombinovanej antiretrovírusovej liečby zvýšenú frekvenciu abnormálnych hodnôt testov pečeňových funkcií a majú byť podľa štandardných postupov sledovaní.

U akéhokoľvek pacienta s príznakmi alebo prejavmi akútnej hepatitídy treba prísne zvážiť ukončenie liečby maravirokom, a to najmä ak existuje podozrenie na liekovú precitlivenosť alebo ak sa objaví zvýšenie hodnôt hepatálnych transamináz s vyrážkou alebo inými systémovými prejavmi novej hypersenzitivity (t. j. svrbivá vyrážka, eozinofília alebo zvýšenie hodnôt IgE).

K dispozícii sú obmedzené údaje u pacientov so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C (pozri časť 5.1). Pri liečbe týchto pacientov je potrebná obozretnosť. V prípade súbežného podávania antivírusovej liečby hepatitídy B a/alebo C sa oboznámte aj s príslušnými informáciami o predpisovaní.

Skúsenosti s liečbou pacientov so zníženou funkciou pečene sú obmedzené, preto sa má v tejto skupine pacientov maravirok používať s opatrnosťou (pozri časti 4.2 a 5.2).

## Závažné kožné reakcie a závažné reakcie z precitlivosti

U pacientov, ktorí užívali maravirok, boli hlásené reakcie z precitlivosti vrátane závažných a potenciálne život ohrozujúcich príhod, pričom vo väčšine prípadov pacienti súbežne užívali ďalšie lieky súvisiace s týmito reakciami. Medzi tieto reakcie patrili vyrážka, horúčka a niekedy aj orgánová dysfunkcia a zlyhanie pečene. Ak vzniknú prejavy alebo príznaky závažných kožných reakcií alebo závažných reakcií z precitlivosti, podávanie maraviroku a iných podozrivých liekov treba ihneď ukončiť. Je potrebné sledovať klinický stav a príslušné biochemické parametre krvi a začať náležitú liečbu.

## Kardiovaskulárna bezpečnosť

Údaje o podávaní maraviroku pacientom so závažným kardiovaskulárnym ochorením sú obmedzené, preto pri liečbe takýchto pacientov maravirokom treba postupovať obzvlášť opatrne. V pivotných štúdiách už liečených pacientov boli koronárne srdcové príhody častejšie u pacientov liečených maravirokom ako placebo (11 počas 609 pacientorokov (patient years, PY) voči 0 počas 111 PY zo sledovaných). V liečbe doteraz neliečených pacientov došlo k týmto príhodám v rovnako nízkom pomere u maraviroku a kontroly (efavirenz).

## Posturálna hypotenzia

V štúdiách so zdravými dobrovoľníkmi sa pri podávaní maraviroku v dávkach prevyšujúcich odporúčané vyskytli častejšie prípady symptomatickej posturálnej hypotenzie než pri podávaní placeba. Je potrebná obozretnosť, keď sa maravirok podáva pacientom súbežne užívajúcim lieky, o ktorých je známe, že znižujú krvný tlak. Maravirok sa má používať s obozretnosťou aj u pacientov s ťažkou renálnou insuficienciou a u pacientov, ktorí majú rizikové faktory vzniku posturálnej hypotenzie, alebo ktorí majú posturálnu hypotenziu v anamnéze. Pacienti s pridruženými kardiovaskulárnymi ochoreniami môžu byť vystavení zvýšenému riziku kardiovaskulárných nežiaducich reakcií vyvolaných posturálnou hypotenziou.

## Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ťažkou poruchou renálnych funkcií, ktorí sú liečení silnými inhibítormi CYP3A alebo potencovanými inhibítormi proteáz (PI) a maravirokom, môže existovať zvýšené riziko posturálnej hypotenzie. Toto riziko vyplýva z potenciálneho zvýšenia maximálnych koncentrácií maraviroku, ak sa týmto pacientom súbežne podáva maravirok so silnými inhibítormi CYP3A alebo s potencovanými PI.

## Syndróm imunitnej rekonštitúcie

U pacientov infikovaných HIV a s ťažkým deficitom imunity môže v úvode podávania kombinovanej antiretrovirusovej liečby (CART = combination antiretroviral therapy) vzplanúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a zapríčiniť závažné klinické stavy alebo zhoršenie prejavov ochorenia. V typickom prípade sa takéto reakcie pozorovali počas prvých týždňov alebo mesiacov od začatia kombinovanej antiretrovirusovej liečby. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo ohraničené mykobakteriálne infekcie a pneumónia zapríčinená *Pneumocystis jiroveci* (pôvodne známa ako *Pneumocystis carinii*). Akékoľvek prejavy zápalu treba zhodnotiť a podľa potreby začať liečiť. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktívácie; avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

## Tropizmus

Maravirok sa má podávať jedine, ak sa adekvátne validovanou a senzitívnou detekčnou metódou deteguje len CCR5-tropný HIV-1 (to znamená, že CXCR4 alebo duálne/zmiešane-tropný vírus sa nezistí) (pozri časti 4.1, 4.2 a 5.1). V klinických štúdiách s maravirokom sa používal test Trofile (od spoločnosti Monogram). Tropizmus vírusu sa podľa predchádzajúcej liečby pacienta alebo vyšetrením skladovaných vzoriek nedá predvídať.

U pacientov infikovaných HIV-1 sa tropizmus vírusu časom mení. Z toho dôvodu je potrebné začať liečbu bezprostredne po získaní výsledku vyšetrenia tropizmu.

Ukázalo sa, že ako u CCR-5-tropného vírusu, tak u minoritnej, počas predchádzajúcich vyšetrení nedetegovanej vírusovej populácie CXCR-4-tropného vírusu bola rezistencia na antiretrovirotiká iných tried podobná.

Maravirok sa neodporúča používať u doteraz neliečených pacientov na základe výsledkov klinickej štúdie v tejto populácii (pozri časť 5.1).

## Úprava dávkovania

Ak sa maravirok podáva súbežne so silnými inhibítormi a/alebo induktormi CYP3A4, lekári musia zabezpečiť náležitú úpravu dávky maraviroku, pretože môže dôjsť k ovplyvneniu koncentrácie maraviroku a jeho terapeutického účinku (pozri časti 4.2 a 4.5). Taktiež sa, prosím, oboznámte so súhrnom charakteristických vlastností lieku (SPC) jednotlivých antiretrovirotik podávaných v danej kombinácii.

## Osteonekróza

Aj keď sa predpokladá multifaktoriálna etiológia (vrátane užívania kortikoidov, alkoholu, ťažkej imunosupresie a vyššieho indexu telesnej hmotnosti (BMI)), prípady osteonekrózy sa pozorovali predovšetkým u pacientov s pokročilým ochorením HIV a/alebo dlhodobo exponovaných kombinovanej antiretrovírusovej liečbe. Pacientov treba poučiť, že pri objavení sa bolesti kĺbov, stuhnutosti kĺbov alebo ťažkostí s pohybovom majú vyhľadať lekára.

## Možný vplyv na imunitu

CCR5 antagonisty by potenciálne mohli zhoršovať imunitnú odpoveď na určité infekcie. Toto je potrebné vziať do úvahy pri liečbe infekcií, ako sú napr. aktívna tuberkulóza a invazívne mykotické infekcie. V pivotných štúdiách bola incidencia infekcií definujúcich AIDS podobná v ramene s maravirokom a v ramene s placebom.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Maravirok je metabolizovaný enzýmami CYP3A4 a CYP3A5 cytochrómu P450. Súbežné podávanie maraviroku s liekmi, ktoré indukujú CYP3A4, môže znížiť koncentrácie maraviroku a oslabiť jeho terapeutický účinok. Súbežné podávanie maraviroku s liekmi, ktoré inhibujú CYP3A4, môže zvýšiť plazmatické koncentrácie maraviroku. Pri súbežnom podávaní maraviroku so silnými inhibítormi a/alebo induktormi CYP3A4 sa odporúča úprava dávkovania maraviroku. Podrobnosti o súbežne podávaných liekoch sa uvádzajú nižšie (pozri tabuľku 2).

Maravirok je substrát transportérov P-glykoproteínu a OATP1B1, ale vplyv týchto transportérov na expozíciu maraviroku nie je známy.

Na základe údajov získaných v podmienkach *in vitro* a v klinických skúšaní má maravirok nízky potenciál ovplyvňovať farmakokinetiku súbežne podávaných liekov. V *in vitro* štúdiách sa zistilo, že maravirok v klinicky významných koncentráciách neinhibuje OATP1B1, MRP2 ani žiaden z hlavných enzýmov P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4). Maravirok neovplyvňoval klinicky významne farmakokinetiku midazolamu, perorálnych antikonceptív etinylestradiolu a levonorgestrelu, či pomer 6 $\beta$ -hydroxykortizolu/kortizolu v moči, čo svedčí proti inhibícii alebo indukcii CYP3A4 *in vivo*. Pri vyšších expozíciách maraviroku sa nedá vylúčiť prípadná inhibícia CYP2D6.

Ak sa maravirok podáva bez inhibítorov CYP3A4, predstavuje jeho renálny klírens približne 23 % z celkového klírensu. V *in vitro* štúdiách sa zistilo, že maravirok v klinicky významných koncentráciách neinhibuje žiaden z hlavných renálnych transportérov vychytávania (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 a OCTN2). Okrem toho, pri súbežnom podávaní maraviroku s tenofovirom (substrát renálnej eliminácie) a kotrimoxazolom (obsahuje trimetoprim, inhibítor transportu renálnych katiónov) sa nezistilo žiadne ovplyvnenie farmakokinetiky maraviroku. Navyše, pri súbežnom podávaní maraviroku s lamivudínom/zidovudínom sa nepotvrdil žiaden účinok maraviroku na farmakokinetiku lamivudínu (primárne vylučovaný obličkami) alebo zidovudínu (non-P450 metabolizmus a vylučovanie obličkami). Maravirok inhibuje P-glykoproteín (IC<sub>50</sub> je 183  $\mu$ M) *in vitro*. Maravirok však významne neovplyvňuje farmakokinetiku digoxínu *in vivo*. Nie je možné vylúčiť, že maravirok môže zvýšiť expozíciu substrátu P-glykoproteínu dabigatranetexilátu.

**Tabuľka 2: Interakcie a odporúčané dávky pre dospelých<sup>a</sup> pri podávaní iných liekov**

Liek podľa terapeutickej skupiny (dávka CELSENTRI použitá v štúdií)	Vplyv na hladiny liečiva Zmena geometrického priemeru, ak nie je uvedené inak	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania u dospelých
<b>ANTIINFECTÍVA</b>		
<b>Antiretrovirotiká</b>		
<b>Látky, ktoré zvyšujú farmakokinetiku maraviroku</b>		
kobicistat	Interakcia sa nesledovala.  Kobicistat je silný inhibítor CYP3A.	Dávka CELSENTRI sa má pri súbežnom podávaní s režimom obsahujúcim kobicistat znížiť na 150 mg dvakrát denne.
<b>Nukleozidové/nukleotidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI)</b>		
lamivudín 150 mg 2x denne (maravirok 300 mg 2x denne)	lamivudín AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,13 lamivudín C <sub>max</sub> : ↔ 1,16 Koncentrácie maraviroku namerané, nepredpokladá sa ovplyvnenie.	Nepozorovala sa/neočakáva sa významná interakcia. CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a NRTI sa môžu súbežne podávať bez úpravy dávky.
tenofovir 300 mg 1x denne (maravirok 300 mg 2x denne)	maravirok AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,03 maravirok C <sub>max</sub> : ↔ 1,03 Koncentrácie tenofovirusu namerané, neočakáva sa ovplyvnenie.	
zidovudín 300 mg 2x denne (maravirok 300 mg 2x denne)	zidovudín AUC <sub>12</sub> : ↔ 0,98 zidovudín C <sub>max</sub> : ↔ 0,92 Koncentrácie maraviroku namerané, nepredpokladá sa ovplyvnenie.	

<b><i>Inhibítory integrázy</i></b>		
elvitegravir/ritonavir 150/100 mg 1x denne (maravirok 150 mg 2x denne)	maravirok AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,86 (2,33 - 3,51) maravirok C <sub>max</sub> : ↑ 2,15 (1,71 - 2,69) maravirok C <sub>12</sub> : ↑ 4,23 (3,47 - 5,16)  elvitegravir AUC <sub>24</sub> : ↔ 1,07 (0,96 - 1,18) elvitegravir C <sub>max</sub> : ↔ 1,01 (0,89 - 1,15) elvitegravir C <sub>24</sub> : ↔ 1,09 (0,95 - 1,26)	Elvitegravir ako jednotlivá látka je indikovaný len v kombinácii s niektorými PI posilnenými ritonavírom.  Neočakáva sa, že elvitegravir sám o sebe ovplyvní expozíciu maraviroku v klinicky významnej miere a pozorovaný účinok sa pripisuje ritonaviru.  Preto sa má dávka CELSENTRI upraviť v súlade s odporúčaním na súbežné podávanie s konkrétnou kombináciou PI/ritonaviru (pozri „Inhibítory proteáz“).
raltegravir 400 mg 2x denne (maravirok 300 mg 2x denne)	maravirok AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,86 maravirok C <sub>max</sub> : ↓ 0,79  raltegravir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,63 raltegravir C <sub>max</sub> : ↓ 0,67 raltegravir C <sub>12</sub> : ↓ 0,72	Nepozorovala sa klinicky významná interakcia. CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a raltegravir sa môžu súbežne podávať bez úpravy dávky.
<b><i>Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI)</i></b>		
efavirenz 600 mg 1x denne (maravirok 100 mg 2x denne)	maravirok AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,55 maravirok C <sub>max</sub> : ↓ 0,49 Koncentrácie efavirensu namerané, nepredpokladá sa ovplyvnenie.	Dávka CELSENTRI sa má pri súbežnom podávaní efavirensu a neprítomnosti silného inhibítora CYP3A4 zvýšiť na 600 mg dvakrát denne. Pre kombináciu s efavirenzom + inhibítorom proteáz pozri osobitné odporúčania nižšie.
etravirin 200 mg 2x denne (maravirok 300 mg 2x denne)	maravirok AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,47 maravirok C <sub>max</sub> : ↓ 0,40  etravirin AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,06 etravirin C <sub>max</sub> : ↔ 1,05 etravirin C <sub>12</sub> : ↔ 1,08	Etravirin je schválený len na použitie s potencovanými inhibítormi proteáz. Kombináciu s etravirirom + PI pozri nižšie.
nevirapín 200 mg 2x denne (maravirok 300 mg jednorazová dávka)	maravirok AUC <sub>12</sub> : ↔ v porovnaní s historickou kontrolnou skupinou maravirok C <sub>max</sub> : ↑ v porovnaní s historickou kontrolnou skupinou Koncentrácie nevirapínu namerané, nepredpokladá sa ovplyvnenie.	Porovnanie s expozíciou v historickej kontrolnej skupine naznačuje, že CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a nevirapín sa môžu súbežne podávať bez úpravy dávky.
<b><i>Inhibítory proteáz (PI)</i></b>		
atazanavir 400 mg 1x denne (maravirok 300 mg 2x denne)	maravirok AUC <sub>12</sub> : ↑ 3,57 maravirok C <sub>max</sub> : ↑ 2,09 Koncentrácie atazanaviru namerané, nepredpokladá sa ovplyvnenie.	Dávka CELSENTRI sa má pri súbežnom podávaní inhibítora proteáz znížiť na 150 mg dvakrát denne; výnimkou je kombinácia s tipranavirom/ritonavírom, pri ktorých má byť dávka CELSENTRI 300 mg dvakrát denne.
atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg 1x denne (maravirok 300 mg 2x denne)	maravirok AUC <sub>12</sub> : ↑ 4,88 maravirok C <sub>max</sub> : ↑ 2,67 Koncentrácie atazanaviru/ritonaviru namerané, nepredpokladá sa ovplyvnenie.	



lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg 2x denne (maravirok 300 mg 2x denne)	maravirok AUC <sub>12</sub> ↑ 3,95 maravirok C <sub>max</sub> : ↑ 1,97 Koncentrácie lopinaviru/ritonaviru nemerané, nepredpokladá sa ovplyvnenie.	
sachinavir/ritonavir 1 000 mg/100 mg 2x denne (maravirok 100 mg 2x denne)	maravirok AUC <sub>12</sub> ↑ 9,77 maravirok C <sub>max</sub> : ↑ 4,78 Koncentrácie sachinaviru/ritonaviru nemerané, nepredpokladá sa ovplyvnenie.	
darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg 2x denne (maravirok 150 mg 2x denne)	maravirok AUC <sub>12</sub> ↑ 4,05 maravirok C <sub>max</sub> : ↑ 2,29 Koncentrácie darunaviru/ritonaviru korelovali s historickými údajmi.	
nelfinavir	Pre súbežné podávanie s nelfinavirom existujú len limitované údaje. Nelfinavir je silným inhibítorom CYP3A4 a je možné očakávať, že bude zvyšovať koncentráciu maraviroku.	
indinavir	Pre súbežné podávanie s indinavirom existujú len limitované údaje. Indinavir je silným inhibítorom CYP3A4. Populačná farmakokinetická analýza v štúdiách fázy 3 naznačuje, že zníženie dávky maraviroku pri súbežnom podávaní s indinavirom vedie k dostatočnej expozícii maraviroku.	
tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg 2x denne (maravirok 150 mg 2x denne)	maravirok AUC <sub>12</sub> ↔ 1,02 maravirok C <sub>max</sub> : ↔ 0,86 Koncentrácie tipranaviru/ritonaviru korelovali s historickými údajmi.	
fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg 2x denne (maravirok 300 mg 2x denne)	maravirok AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,49 maravirok C <sub>max</sub> : ↑ 1,52 maravirok C <sub>12</sub> : ↑ 4,74  amprenavir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,65 amprenavir C <sub>max</sub> : ↓ 0,66 amprenavir C <sub>12</sub> : ↓ 0,64  ritonavir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,66 ritonavir C <sub>max</sub> : ↓ 0,61 ritonavir C <sub>12</sub> : ↔ 0,86	Súbežné užívanie sa neodporúča. Pozorovali sa významné poklesy C <sub>min</sub> amprenaviru, ktoré u pacientov môžu viest' k virologickému zlyhaniu.

<b>NNRTI + PI</b>		
efavirenz 600 mg 1x denne + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg 2x denne (maravirok 300 mg 2x denne)	maravirok AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,53 maravirok C <sub>max</sub> : ↑ 1,25 Koncentrácie efavirensu, lopinaviru/ritonaviru nemerané, neočakáva sa ovplyvnenie.	Pri podávaní CELSENTRI súbežne s efavirenzom a s inhibítorom proteáz sa má dávka znížiť na 150 mg dvakrát denne (s výnimkou tipranaviru/ritonaviru, kde má byť dávka 600 mg dvakrát denne).
efavirenz 600 mg denne + sachinavir/ritonavir 1 000 mg/100 mg 2x denne (maravirok 100 mg 2x denne)	maravirok AUC <sub>12</sub> : ↑ 5,00 maravirok C <sub>max</sub> : ↑ 2,26 Koncentrácie efavirensu, sachinaviru/ritonaviru nemerané, neočakáva sa ovplyvnenie.	Súbežné užívanie CELSENTRI a fosamprenaviru/ritonaviru sa neodporúča.
efavirenz a atazanavir/ritonavir alebo darunavir/ritonavir	Neskúmané. Vychádzajúc zo stupňa inhibície atazanavirom/ritonavrirom alebo darunavirom/ritonavrirom v neprítomnosti efavirensu je možné očakávať zvýšenie expozície.	
etravirin a darunavir/ritonavir (maravirok 150 mg 2x denne)	maravirok AUC <sub>12</sub> : ↑ 3,10 maravirok C <sub>max</sub> : ↑ 1,77  etravirin AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,00 etravirin C <sub>max</sub> : ↔ 1,08 etravirin C <sub>12</sub> : ↓ 0,81  darunavir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,86 darunavir C <sub>max</sub> : ↔ 0,96 darunavir C <sub>12</sub> : ↓ 0,77  ritonavir AUC <sub>12</sub> : ↔ 0,93 ritonavir C <sub>max</sub> : ↔ 1,02 ritonavir C <sub>12</sub> : ↓ 0,74	Pri podávaní CELSENTRI súbežne s etravirirom a zároveň s inhibítorom proteáz sa má dávka znížiť na 150 mg dvakrát denne.  Súbežné užívanie CELSENTRI a fosamprenaviru/ritonaviru sa neodporúča.
etravirin a lopinavir/ritonavir, sachinavir/ritonavir alebo atazanavir/ritonavir	Neskúmané. Vychádzajúc zo stupňa inhibície lopinavirom/ritonavrirom, sachinavirom/ritonavrirom alebo atazanavirom/ritonavrirom v neprítomnosti etravirinu je možné očakávať zvýšenú expozíciu.	
<b>ANTIBIOTIKÁ</b>		
sulfametoxazol/trimetoprim 800 mg/160 mg 2x denne (maravirok 300 mg 2x denne)	maravirok AUC <sub>12</sub> : ↔ 1,11 maravirok C <sub>max</sub> : ↔ 1,19 Koncentrácie sulfametoxazolu/trimetoprimu nemerané, neočakáva sa ovplyvnenie.	CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a sulfametoxazol/trimetoprim sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.
rifampicín 600 mg 1x denne (maravirok 100 mg 2x denne)	maravirok AUC: ↓ 0,37 maravirok C <sub>max</sub> : ↓ 0,34 Koncentrácie rifampicínu nemerané, neočakáva sa ovplyvnenie.	Dávka CELSENTRI sa má pri súbežnom podávaní rifampicínu bez súbežného podávania silného inhibítora CYP3A4 zvýšiť na 600 mg dvakrát denne. Táto úprava dávky sa u HIV-pozitívnych pacientov nesledovala. Pozri tiež časť 4.4.
rifampicín + efavirenz	Kombinácia s dvoma induktormi sa neskúmala. Môže existovať riziko suboptimálnych hladín s rizikom straty virologickej odpovede a vývojom rezistencie.	Súbežné užívanie CELSENTRI s rifampicínom + efavirenzom sa neodporúča.

rifabutin + PI	Neskúmané. Rifabutin sa považuje za slabšieho induktora než je rifampicín. Pri kombinácii rifabutínu s inhibítormi proteáz, ktoré sú silnými inhibítormi CYP3A4 sa očakáva výsledný inhibičný účinok na maravirok.	Dávka CELSENTRI sa má pri súbežnom podávaní rifabutínu a inhibítora proteáz znížiť na 150 mg dvakrát denne (s výnimkou tipranaviru/ritonaviru, kde má byť dávka 300 mg dvakrát denne). Pozri tiež časť 4.4.  Súbežné užívanie CELSENTRI a fosamprenaviru/ritonaviru sa neodporúča.
klaritromycín, telitromycín	Neskúmané, ale oboje sú silné inhibítory CYP3A4 a je možné očakávať nárast koncentrácie maraviroku.	Pri podávaní CELSENTRI súbežne s klaritromycínom alebo telitromycínom sa má dávka znížiť na 150 mg dvakrát denne.
<b>ANTIKONVULZÍVA</b>		
karbamazepín, fenobarbital, fenytoín	Neskúmané, ale sú to silné induktory CYP3A4 a je možné očakávať zníženie koncentrácií maraviroku.	Dávka CELSENTRI sa má pri súbežnom podávaní karbamazepínu, fenobarbitalu alebo fenytoínu a neprítomnosti silného inhibítora CYP3A4 zvýšiť na 600 mg dvakrát denne.
<b>ANTIMYKOTIKÁ</b>		
ketokonazol 400 mg 1x denne (maravirok 100 mg 2x denne)	maravirok AUC <sub>tau</sub> : ↑ 5,00 maravirok C <sub>max</sub> : ↑ 3,38 Koncentrácie ketokonazolu namerané, neočakáva sa ovplyvnenie	Pri podávaní CELSENTRI súbežne s ketokonazolom sa má dávka znížiť na 150 mg dvakrát denne.
itakonazol	Neskúmané. Itrakonazol je silným inhibítormi CYP3A4 a je možné očakávať nárast expozície maraviroku.	Pri podávaní CELSENTRI súbežne s itakonazolom sa má dávka znížiť na 150 mg dvakrát denne.
flukonazol	Flukonazol sa považuje za stredne silného inhibítora CYP3A4. Populačné farmakokinetické štúdie naznačujú, že úprava dávky maraviroku nie je potrebná.	Pri súbežnom podávaní CELSENTRI 300 mg dvakrát denne s flukonazolom je treba postupovať s opatnosťou.
<b>ANTIVIROTIKÁ</b>		
<b>Lieky na liečbu HBV</b>		
pegylovaný interferón	Pegylovaný interferón nebol skúmaný, neočakáva sa interakcia	CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a pegylovaný interferón sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.
<b>Lieky na liečbu HCV</b>		
ribavirín	Ribavirín nebol skúmaný, neočakáva sa interakcia.	CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a ribavirín sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.
<b>DROGOVÁ ZÁVISLOSŤ</b>		
metadón	Neskúmané, neočakáva sa interakcia.	CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a metadón sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.
buprenorfín	Neskúmané, neočakáva sa interakcia.	CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a buprenorfín sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.
<b>HYPOLIPIDEMIKÁ</b>		
statíny	Neskúmané, neočakáva sa interakcia.	CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a statíny sa môžu podávať súbežne bez

		úpravy dávky.
<b>ANTIARYTMIKÁ</b>		
digoxín 0,25 mg jednorazová dávka (maravirok 300 mg 2x denne)	digoxín AUC <sub>t</sub> : ↔ 1,00 digoxín C <sub>max</sub> : ↔ 1,04 Koncentrácie maraviroku namerané, neočakáva sa interakcia.	CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a digoxín sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.  Účinok maraviroku v dávke 600 mg dvakrát denne na digoxín sa nesledoval.
<b>PERORÁLNE KONTRACEPTÍVA</b>		
etinylestradiol 30 µg 1x denne (maravirok 100 mg 2x denne)	etinylestradiol AUC <sub>t</sub> : ↔ 1,00 etinylestradiol C <sub>max</sub> : ↔ 0,99 Koncentrácie maraviroku namerané, neočakáva sa interakcia.	CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a etinylestradiol sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.
levonorgestrel 150 µg 1x denne (maravirok 100 mg 2x denne)	levonorgestrel AUC <sub>12</sub> : ↔ 0,98 levonorgestrel. C <sub>max</sub> : ↔ 1,01 Koncentrácie maraviroku namerané, neočakáva sa interakcia.	CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a levonorgestrel sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.
<b>SEDATÍVA</b>		
<b>Benzodiazepíny</b>		
midazolam 7,5 mg jednorazová dávka (maravirok 300 mg 2x denne)	midazolam AUC: ↔ 1,18 midazolam C <sub>max</sub> : ↔ 1,21 Koncentrácie maraviroku namerané, neočakáva sa interakcia.	CELSENTRI 300 mg dvakrát denne a midazolam sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.
<b>FYTOFARMAKÁ</b>		
ľubovník bodkovaný (Hypericum perforatum)	Očakáva sa, že súbežné podávanie maraviroku a ľubovníka bodkovaného povedie k významnému zníženiu koncentrácie maraviroku a môže mať za následok suboptimálne hladiny maraviroku a viesť k strate virologickej odpovede a k nožnej rezistencii na maravirok.	Súbežné užívanie CELSENTRI a ľubovníka bodkovaného alebo prípravkov s obsahom ľubovníka bodkovaného sa neodporúča.

<sup>a</sup> Odporúčania na dávkovanie maraviroku u detí pri súbežnom podávaní s antiretrovirotickou liečbou a s inými liekmi, pozri tabuľku 1.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Gravidita

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov o použití maraviroku u gravidných žien. Vplyv maraviroku na ľudskú graviditu nie je známy. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých expozíciách. U sledovaných druhov zvierat bola primárna farmakologická aktivita (afinita k receptoru CCR5) limitovaná (pozri časť 5.3). Maravirok sa má užívať počas gravidity iba, ak očakávaný prínos prevažuje možné riziko pre plod.

##### Dojčenie

Nie je známe, či sa maravirok vylučuje do ľudského mlieka. Dostupné toxikologické údaje získané u zvierat preukázali intenzívne vylučovanie maraviroku do mlieka. U sledovaných druhov zvierat bola primárna farmakologická aktivita (afinita k CCR5 receptoru) limitovaná (pozri časť 5.3). Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Odporúča sa, aby matky infikované HIV za žiadnych okolností svoje deti nedojčili, aby sa zabránilo prenosu HIV.

## Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinkoch maraviroku na ľudskú fertilitu. U potkanov sa nezistili žiadne nežiaduce účinky na fertilitu samcov či samíc (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Maravirok môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov je potrebné informovať, že počas liečby maravirokom boli hlásené závraty. Pri posudzovaní schopnosti pacienta viesť vozidlá, jazdiť na bicykli alebo obsluhovať stroje je potrebné mať na pamäti klinický stav pacienta a profil nežiaducich reakcií na maravirok.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

##### *Dospelí*

Hodnotenie nežiaducich reakcií súvisiacich s liečbou vychádza zo súhrnu údajov 2b/3. fázy dvoch klinických štúdií s dospelými už liečenými pacientmi (MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2) a jednej štúdie s doteraz neliečenými dospelými pacientmi (MERIT) infikovanými CCR5-tropným HIV-1 (pozri časti 4.4 a 5.1).

Najčastejšie nežiaduce reakcie hlásené v 2b/3. fáze klinických štúdií boli nauzea, hnačka, únava a bolesť hlavy. Tieto nežiaduce reakcie boli časté ( $\geq 1/100$  až  $<1/10$ ).

#### Zoznam nežiaducich reakcií uvedený v tabuľke

Nežiaduce reakcie sú uvádzané podľa tried orgánových systémov a frekvencie. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov). Nežiaduce reakcie a laboratórne odchýlky od normálu uvedené nižšie nie sú upravené vzhľadom na expozíciu.

**Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie pozorované v klinických štúdiách alebo v období po uvedení lieku na trh**

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduca reakcia</b>	<b>Frekvencia</b>
Infekcie a nákazy	pneumónia, kandidóza pažeráka	menej časté
Benígne, malígne a nešpecifikované neoplazmy (vrátane cýst a polypov)	rakovina žlčovodu, difúzny veľkobunkový lymfóm B-pôvodu, Hodgkinova choroba, metastázy do kostí, metastázy do pečene, metastázy do peritonea, rakovina nosohltanu, karcinóm pažeráka	zriedkavé
Poruchy krvi a lymfatického systému	anémia	časté
	pancytopenia, granulocytopenia	zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	anorexia	časté
Psychické poruchy	depresia, nespavosť	časté
Poruchy nervového systému	záchvaty a záchvatové stavy	menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	angina pectoris	zriedkavé
Poruchy ciev	posturálna hypotenzia (pozri časť 4.4)	menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesti brucha, flatulencia, nauzea	časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	zvýšená hodnota alanínaminotransferázy, zvýšená hodnota aspartátaminotransferázy	časté
	hyperbilirubinémia, zvýšená hodnota gamaglutamyltransferázy	menej časté
	toxická hepatitída, hepatálne zlyhanie, pečenevá cirhóza, zvýšená hodnota alkalickéj fosfatázy v krvi	zriedkavé
	Hepatálne zlyhanie s alergickými prejavmi*	veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	exantém	časté
	Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza	zriedkavé/neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	myozitída, zvýšená hodnota kreatínfosfokinázy v krvi	menej časté
	atrofia svalstva	zriedkavé
Poruchy obličiek a močových ciest	zlyhanie obličiek, proteinúria	menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia	časté

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hlásené boli reakcie z precitlivenosti oneskoreného typu, ktoré sa typicky vyskytovali v priebehu 2 - 6 týždňov po začatí liečby a zahŕňali vyrážku, horúčku, eozinofiliu a pečenevé reakcie (pozri aj časť 4.4). Kožné a pečenevé reakcie sa môžu vyskytnúť ako jednotlivé udalosti alebo v kombinácii.

U pacientov infikovaných HIV a s ťažkým imunodeficitom v čase začatia kombinovanej antiretrovirusovej liečby (CART), môže vzplanúť zápalová reakcia na asymptomatickú alebo reziduálnu oportúnnu infekciu. Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Hlásené boli prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne známymi rizikovými faktormi, pokročilým ochorením HIV alebo dlhodobu exponovaných kombinovanej antiretrovirusovej liečbe (CART). Frekvencia výskytu tejto komplikácie nie je známa (pozri časť 4.4).

Hlásené boli prípady synkopy spôsobenej posturálnou hypotenziou.

#### Laboratórne abnormality

Tabuľka 4 uvádza  $\geq 1\%$  výskyt abnormalít stupňa 3 - 4 (podľa ACTG kritérií), v zmysle maximálnej odchýlky v hodnote laboratórneho vyšetrenia, bez ohľadu na východiskovú hodnotu.

**Tabuľka 4: Incidencia  $\geq 1\%$  výskyt abnormalít stupňa 3 - 4 (ACTG kritérií) na základe maximálnej odchýlky v hodnote laboratórneho vyšetrenia, bez ohľadu na východiskovú hodnotu štúdií MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2 (súhrnná analýza, trvanie do 48 týždňov)**

Laboratórny parameter	Limit	Maravirok 300 mg 2x denne + OBT n = 421* (%)	Placebo + OBT n = 207* (%)
Poruchy pečene a žlčových ciest			
aspartátaminotransferáza	> 5,0 x HLN	4,8	2,9
alanínaminotransferáza	> 5,0 x HLN	2,6	3,4
celkový bilirubín	> 5,0 x HLN	5,5	5,3
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
amyláza	> 2,0 x HLN	5,7	5,8
lipáza	> 2,0 x HLN	4,9	6,3
Poruchy krvi a lymfatického systému			
celkový počet neutrofilov	< 750/mm <sup>3</sup>	4,3	1,9

HLN: horný limit normy

OBT: optimalizovaná základná terapia

\* percentuálny podiel vypočítaný z celkového počtu pacientov hodnotených pri jednotlivých laboratórnych parametroch

Štúdie MOTIVATE boli predĺžené na viac ako 96 týždňov, pričom fáza pozorovania bola predĺžená na 5 rokov, aby sa zhodnotila dlhodobá bezpečnosť maraviroku. Dlhodobá bezpečnosť/vybrané cieľové ukazovatele (Long Term Safety - LTS/Selected Endpoints - SE) zahŕňali úmrtie, udalosti definujúce AIDS, zlyhanie pečene, infarkt myokardu/kardiálnu ischémiu, malignity, rabdomyolýzu a iné závažné infekčné udalosti pri liečbe maravirokom. Výskyt týchto vybraných cieľových ukazovateľov u jedincov liečených maravirokom v tejto fáze pozorovania sa zhodoval s výskytom pozorovaným v skorších časových obdobiach v štúdiách.

U doteraz neliečených pacientov bol výskyt laboratórnych abnormalít 3. a 4. stupňa podľa kritérií ACTG podobný medzi skupinami liečenými maravirokom a efavirenzom.

## Pediatrická populácia

Profil nežiaducich reakcií u pediatrických pacientov je založený na 48-týždňových údajoch o bezpečnosti zo štúdie A4001031, v ktorej sa 103 HIV-1 infikovaným, predtým liečeným pacientom vo veku od 2 do < 18 rokov podával maravirok dvakrát denne a optimalizovaná základná liečba (optimised background therapy, OPB). Bezpečnostný profil u pediatrických pacientov bol celkovo podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému v klinických štúdiách s dospelými.

## Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, Fax: + 421 2 507 01 237, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk). Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

## **4.9 Predávkovanie**

### Príznaky

Najvyššia dávka podaná v klinických štúdiách bola 1 200 mg. Nežiaducim účinkom, ktorý limitoval dávku, bola posturálna hypotenzia.

U psov a opíc sa pri plazmatických koncentráciách, prevyšujúcich 6- resp. 12-násobne koncentrácie predpokladané u človeka pri maximálnej odporúčanej dávke 300 mg dvakrát denne, pozorovalo predĺženie intervalu QT. V klinických štúdiách 3. fázy, v ktorých sa podávala odporúčaná dávka maraviroku, ani v špecifických farmakokinetických štúdiách na zhodnotenie vplyvu maraviroku na predĺženie intervalu QT sa však nevyskytlo žiadne klinicky významné predĺženie QT v porovnaní s placebo + OBT.

### Liečba

V prípade predávkovania maravirokom neexistuje žiadne špecifické antidotum. Liečba predávkovania predstavuje všeobecné podporné postupy, vrátane uloženia pacienta poležiačky na chrbát a starostlivého sledovania vitálnych funkcií, tlaku krvi a EKG.

V prípade potreby možno dosiahnuť elimináciu nevstrebateľného maraviroku vyvolaním vracania alebo výplachom žalúdka. Eliminácii nevstrebateľného aktívneho liečiva možno tiež napomôcť podaním aktívneho uhlia. Keďže sa maravirok slabšie viaže na bielkoviny plazmy, pri eliminácii lieku môže pomôcť dialýza. Ďalší postup liečby má byť v súlade s odporúčaniami národného toxikologického centra, keď sú k dispozícii.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie; iné antivirotiká, ATC kód: J05AX09

### Mechanizmus účinku

Maravirok patrí do terapeutickej skupiny antagonistov CCR5. Maravirok sa selektívne viaže na ľudský chemokínový receptor CCR5, čím bráni CCR5-tropnému HIV-1 vstúpiť do bunky.



### Antivírusová aktivita *in vitro*

Maravirok nevykazuje *in vitro* žiadnu aktivitu voči vírusom, ktoré môžu ako koreceptor vstupu do bunky použiť CXCR4 (duálne-tropné alebo CXCR4-tropné vírusy, nižšie označované pod spoločným pomenovaním CXCR4-využívajúce vírusy). Pre sérum upravená hodnota EC90 z 43 primárne HIV-1 klinických izolátov bola 0,57 (0,06 - 10,7) ng/ml bez signifikantných rozdielov medzi jednotlivými testovanými podtypmi. Antivírusová aktivita maraviroku voči HIV-2 sa nevyhodnocovala. Podrobné údaje si pozrite, prosím, v časti o farmakológii uvedenej v Európskej verejnej hodnotiacej správe (EPAR) o lieku CELSENTRI na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Keď sa maravirok používal v bunkových kultúrach spolu s ďalšími antiretrovirotikami, kombinácia s maravirom nevykazovala antagonizmus s radom NRTI, NNRTI, inhibítorov proteáz, alebo s inhibítorom fúzie HIV enfuvirtidom.

### Virologický únik

K virologickému „úniku“ („virologic escape“) pred účinkom maraviroku môže dôjsť dvoma cestami: objavením sa už existujúceho vírusu, ktorý môže použiť CXCR4 ako koreceptor vstupu (CXCR4-využívajúci vírus), alebo selekciou vírusu, ktorý naďalej vyživa len CCR5 s naviazaným liečivom (CCR5-tropný vírus).

### *In vitro*

Po sériovom pasážovaní dvoch CCR5-tropných vírusov (žaden laboratórny kmeň, dva klinické izoláty) sa *in vitro* selektovali HIV-1 varianty so zníženou citlivosťou na maravirok. Vírusy rezistentné na maravirok si uchovávali CCR5-tropizmus a nevyskytla sa konverzia z CCR5-tropného vírusu na CXCR4-využívajúci vírus.

### Fenotypová rezistencia

Krivky odpovede v závislosti od koncentrácie vírusov rezistentných na maravirok fenotypovo charakterizovali krivky, ktoré nedosiahli 100 % inhibíciu v testoch, kde sa používalo sériové riedenie maraviroku (< 100 % maximálna percentuálna inhibícia (MPI)). Na stanovenie fenotypovej rezistencie sa tradičné hodnotenie zmeny pomeru IC<sub>50</sub>/IC<sub>90</sub> neosvedčilo, keďže tieto hodnoty ostávali občas nezmenené napriek signifikantne zníženej senzitivite.

### Genotypová rezistencia

Zistilo sa, že sa mutácie hromadia v glykoproteíne obalu gp120 (bielkovina vírusu, ktorá sa viaže na CCR5 koreceptor). Lokalizácia týchto mutácií nebola u rôznych izolátov jednotná. Význam týchto mutácií vo vzťahu k citlivosti voči maraviroku je však u iných vírusov neznámy.

### Skrížená rezistencia *in vitro*

Všetky klinické izoláty HIV-1 rezistentné voči NRTI, NNRTI, PI a voči enfuvirtidu boli v bunkových kultúrach citlivé na maravirok. Vírusy rezistentné voči maraviroku, ktoré sa objavili *in vitro*, ostali citlivé voči inhibítoru fúzie enfuvirtidu a PI sachinaviru.

### *In vivo*

#### *Už liečení dospelí pacienti*

V pivotných štúdiách (MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2) sa počas 4 až 6 týždňov medzi kontrolným a východiskovým vyšetrením u 7,6 % pacientov zmenil tropizmus z CCR5-tropného na CXCR4-tropný alebo na duálne/zmiešane-tropný.

### Zlyhanie liečby pri CXCR4-využívajúcom víruse

CXCR4-využívajúci vírus bol pri zlyhaní detegovaný asi u 60 % jedincov, u ktorých liečba maravirokom zlyhala, v porovnaní so 6 % jedincov v ramene s placebom + OBT, u ktorých sa vyskytlo zlyhanie liečby. Na zistenie pravdepodobného pôvodu CXCR4-využívajúceho vírusu objavujúceho sa počas liečby sa vykonala podrobná klonová analýza od 20 reprezentatívnych jedincov (16 jedincov z ramena s maravirokom a 4 jedinci z ramena užívajúci placebo + OBT), u ktorých bol pri zlyhaní liečby zistený CXCR4-využívajúci vírus. Táto analýza naznačovala, že CXCR4-využívajúci vírus pochádza skôr z preexistujúceho rezervoáru CXCR4-využívajúceho vírusu, ktorý vyšetrovacou metódou nie je pred začatím liečby detegovaný, než mutáciou CCR5-tropného vírusu, zisteného pri vstupnom vyšetrení. Analýza tropizmu po zlyhaní liečby maravirokom pre CXCR4-využívajúci vírus u pacientov, ktorí pri vstupnom vyšetrení mali CCR5 vírus, potvrdila, že sa u 33 z 36 pacientov sledovaných dlhšie ako 35 dní vírusová populácia revertovala späť na CCR5-tropizmus.

Podľa dostupných údajov je v čase zlyhania pri CXCR4-využívajúcom víruse charakteristika rezistencie na iné antiretrovirotiká podobná tej, aká sa vyskytovala u CCR5-tropnej populácie pri vstupnom vyšetrení. Z toho vyplýva, že pri výbere terapeutického režimu treba predpokladať, že vírusy, ktoré reprezentujú časť predtým nedetegovanej CXCR4-využívajúcej populácie (t.j. minoritnú vírusovú populáciu), majú tú istú charakteristiku rezistencie ako má CCR5-tropná populácia.

### Zlyhanie liečby pri CCR5-tropnom víruse

#### *Fenotypová rezistencia*

U pacientov s CCR5-tropným vírusom malo 22 z 58 pacientov v čase zlyhania liečby maravirokom vírus so zníženou citlivosťou voči maraviroku. U zvyšných 36 pacientov nebol identifikovaný exploratívnou virologickou analýzou na reprezentatívnej skupine dôkaz o víruse so zníženou citlivosťou. Táto druhá skupina pacientov mala markery korelujúce s nízkou „compliance“ (nízke a variabilné hladiny lieku a často kalkulované vysoké skóre reziduálnej citlivosti OBT). U pacientov, u ktorých zlyhala liečba a mali len CCR5-tropný vírus, je možné považovať maravirok za ešte účinný, ak je hodnota MPI  $\geq 95$  % (PhenoSense Entry assay). Reziduálna aktivita *in vivo* pre vírusy s hodnotou MPI  $< 95$  % sa nestanovila.

#### *Genotypová rezistencia*

U relatívne malého počtu osôb, ktoré dostávali liečbu obsahujúcu maravirok, došlo k zlyhaniu liečby v dôsledku fenotypovej rezistencie (t. j. schopnosť vírusu využiť CCR5 s naviazaným liečivom s MPI  $< 95$  %). Doteraz neboli identifikované žiadne špecifické mutácie spôsobujúce rezistenciu na maravirok („signature mutations“ - mutácie s rozpoznaným mutačným „podpisom“). Doteraz identifikované substitúcie aminokyseliny gp120 sú závislé od kontextu a sú inherentne nepredvídateľné, pokiaľ ide o citlivosť na maravirok.

#### *Už liečení pediatrickí pacienti*

V analýze vykonanej v 48. týždni (n = 103) sa pri virologickom zlyhaní zistil u 5/23 (22 %) osôb iný ako CCR5-tropný vírus. Jedna ďalšia osoba mala pri virologickom zlyhaní CCR5-tropný vírus so zníženou citlivosťou na maravirok, i keď na konci liečby sa tento nález už nepotvrdil. Zdalo sa, že osoby s virologickým zlyhaním mali vo všeobecnosti nízku kompliance k liečbe maravirokom, aj k základnej antiretrovirotickej liečbe. Mechanizmy vzniku rezistencie na maravirok pozorované v tejto už predtým liečenej pediatrickej populácii boli celkovo podobné tým, ktoré sa pozorovali v dospeljej populácii.

## Klinické výsledky

### Štúdie s už liečenými dospelými pacientmi infikovanými CCR5-tropným vírusom

Klinická účinnosť maraviroku (v kombinácii s ďalšími antiretrovirotikami) na množstvo plazmatickej RNA vírusu HIV a na počet CD4+ buniek, u pacientov infikovaných CCR5-tropným HIV-1, ktorý sa stanovil testom Trofile (od spoločnosti Monogram), sa sledovala v dvoch pivotných, randomizovaných, dvojito zaslepených, multicentrických štúdiách (MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2, n = 1 076).

Pacienti vhodní na zaradenie do týchto štúdií sa už predtým liečili minimálne tromi antiretrovirotikami rôznych skupín ( $\geq 1$  NRTI,  $\geq 1$  NNRTI,  $\geq 2$  PI a/alebo enfurvirtid), alebo mali potvrdenú rezistenciu voči minimálne jednému lieku z každej skupiny. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:2:1 na maravirok 300 mg (ekvivalent dávky) raz denne, dvakrát denne alebo na placebo v kombinácii s OBT (optimalizovanou základnou liečbou), ktorá pozostávala z 3 až 6 antiretrovirotik (s vylúčením ritonaviru v nízkej dávke). OBT sa určila podľa anamnézy predchádzajúcej liečby jedinca a podľa vstupných výsledkov vyšetrenia východiskovej genotypovej a fenotypovej rezistencie vírusu.

**Tabuľka 5: Demografické a východiskové charakteristiky pacientov (súhrn štúdií MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2)**

Demografické údaje a východiskové charakteristiky	Maravirok 300 mg 2x denne + OBT n = 426	Placebo + OBT n = 209
vek (roky) (rozsah v rokoch)	46,3 21 - 73	45,7 29 - 72
pohlavie – mužské	89,7 %	88,5 %
rasa (biela/čierna/iná)	85,2 %/12 %/2,8 %	85,2 %/12,4 %/2,4 %
východisková priemerná hodnota HIV-1 RNA (log <sub>10</sub> kópií/ml)	4,85	4,86
medián východiskového počtu CD4+ (počet buniek/mm <sup>3</sup> ) (rozsah, počet buniek/mm <sup>3</sup> )	166,8 (2,0 - 820,0)	171,3 (1,0 - 675,0)
vírusová záťaž $\geq 100\ 000$ kópií/ml pri skríningu	179 (42,0 %)	84 (40,2 %)
východisková hodnota CD4+ $\leq 200$ buniek/mm <sup>3</sup>	250 (58,7 %)	118 (56,5 %)
počet (%) pacientov s GSS skóre <sup>1</sup> :		
0	102 (23,9 %)	51 (24,4 %)
1	138 (32,4 %)	53 (25,4 %)
2	80 (18,8 %)	41 (19,6 %)
$\geq 3$	104 (24,4 %)	59 (28,2 %)

<sup>1</sup>Na základe vyšetrenia rezistencie pomocou metódy GeneSeq.

Do pivotných klinických štúdií boli zahrnuté obmedzené počty pacientov iných rás než belochov, preto údaje o týchto populáciách pacientov sú veľmi limitované.

Priemerný vzostup počtu CD4+ oproti východiskovej hodnote u pacientov, u ktorých zlyhala liečba kvôli zmene tropizmu na duálny/zmiešaný alebo CXCR4, bol v skupine liečenej maravirokom 300 mg dvakrát denne + OBT vyšší (+56 buniek/mm<sup>3</sup>) ako u pacientov liečených placebom + OBT (+13,8 buniek/mm<sup>3</sup>), nezávisle od tropizmu.

**Tabuľka 6: Výsledky účinnosti v 48. týždni (súhrn štúdií MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2)**

Výsledok	Maravirok 300 mg 2x denne + OBT n = 426	Placebo + OBT n = 209	Rozdiel <sup>1</sup> (Interval spoľahlivosti <sup>2</sup> )
Priemerná zmena HIV-1 RNA oproti východiskovej hodnote (log kópií/ml)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327;-0,783)
Percento pacientov s HIV-1 RNA < 400 kópií/ml	56,1 %	22,5 %	OR: 4,76 (3,24;7,00)
Percento pacientov s HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	45,5 %	16,7 %	OR: 4,49 (2,96;6,83)
Priemerná zmena počtu CD4+ oproti východiskovej hodnote (počet buniek/ $\mu$ l)	122,78	59,17	63,13 (44,28;81,99) <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hodnoty  $p < 0,0001$

<sup>2</sup>Pre všetky sledované cieľové parametre účinnosti boli intervaly spoľahlivosti 95 %, len pri zmene HIV-1 RNA oproti východiskovej hodnote bol interval spoľahlivosti 97,5 %.

V retrospektívnej analýze štúdií MOTIVATE s citlivejším testom na skrining tropizmu (Trofile ES) bol výskyt odpovede na liečbu (< 50 kópií/ml v 48. týždni) u pacientov, u ktorých bol pri vstupnom vyšetrení detegovaný iba CCR5-tropný vírus, 48,2 % u pacientov liečených maravirokom + OBT (n = 328) a 16,3 % u pacientov liečených placebom + OBT (n = 178).

Maravirok 300 mg dvakrát denne + OBT mal vo všetkých sledovaných skupinách pacientov v porovnaní s placebom + OBT lepšie výsledky (pozri tabuľku 7). Pacienti s veľmi nízkym počtom CD4+ na začiatku liečby (t.j. < 50 buniek/ $\mu$ l) mali menej priaznivé výsledky. Táto podskupina mala vysoký stupeň prognosticky nevýhodných markerov, t.j. rozsiahlu rezistenciu a vysoké vírusové zaťaženie pri vstupnom vyšetrení. Napriek tomu v porovnaní s placebom + OBT sa dokázal významný prospech liečby maravirokom (pozri tabuľku 7).

**Tabuľka 7: Zastúpenie pacientov, ktorí dosiahli v 48. týždni < 50 kópií/ml podľa jednotlivých podskupín (súhrn štúdií MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2)**

Podskupiny	HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	
	Maravirok 300 mg 2x denne + OBT n = 426	Placebo + OBT n = 209
HIV-1 RNA (kópie/ml) pri skriningu:		
< 100 000	58,4 %	26,0 %
$\geq$ 100 000	34,7 %	9,5 %
východisková hodnota CD4+ (bunky/ $\mu$ 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 aktívnych antiretrovirov v OBT <sup>1</sup> :		
0	32,7 %	2,0 %
1	44,5 %	7,4 %
2	58,2 %	31,7 %
$\geq$ 3	62 %	38,6 %

<sup>1</sup>Podľa GSS skóre.

### Štúdie s už liečenými dospelými pacientmi infikovanými iným ako CCR5-tropným vírusom

Štúdia A4001029 bola exploratívna štúdia so súborom pacientov infikovaných duálnym/zmiešaným alebo CXCR4-tropným HIV-1 s podobným dizajnom ako MOTIVATE 1 a MOTIVATE 2. U týchto osôb sa použitie maraviroku v porovnaní s placebom nespájalo s významným poklesom HIV-1 RNA a nezistil sa žiadny nežiaduci vplyv na počet CD4+ buniek.

### Štúdie u doteraz neliečených dospelých pacientov infikovaných CCR5-tropným vírusom

Randomizovaná dvojito zaslepená štúdia (MERIT) skúmala maravirok voči efavirenzu, oba v kombinácii so zidovudínom/lamivudínom (n = 721, 1:1). Po 48 týždňoch liečby maraviromom sa nedosiahla non-inferiorita voči efavirenzu pre stanovený cieľ HIV-1 RNA < 50 kópií/ml (65,3 oproti 69,3, pri spodnej hranici intervalu spoľahlivosti -11,9 %). Viac pacientov liečených maraviromom prerušilo liečbu z dôvodu nedostatočnej účinnosti (43 oproti 15) a spomedzi pacientov s nedostatočnou účinnosťou bol podiel pacientov, ktorý získal rezistenciu voči NRTI (hlavne lamivudínu), vyšší v ramene s maraviromom. Menej pacientov prerušilo liečbu maraviromom kvôli nežiaducim účinkom (15 oproti 49).

### Štúdie s dospelými pacientmi súbežne infikovanými vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C

Hepatálna bezpečnosť maraviroku v kombinácii s inými antiretrovirotikami u osôb infikovaných CCR-tropným vírusom HIV-1 s hladinou HIV RNA < 50 kópií/ml a súbežne infikovaných vírusom hepatitídy C a/alebo hepatitídy B sa hodnotila v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií. 70 osôb (stupeň A podľa Childovej-Pughovej klasifikácie, n = 64; stupeň B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie, n = 6) bolo randomizovaných do skupiny s maraviromom a 67 osôb (stupeň A podľa Childovej-Pughovej klasifikácie, n = 59; stupeň B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie, n = 8) bolo randomizovaných do skupiny s placebom.

Ako primárny cieľ sa hodnotil výskyt abnormalít hodnôt ALT 3. a 4. stupňa (> 5-násobok hornej hranice referenčného rozpätia (upper limit of normal - ULN), ak bola východisková hodnota  $ALT \leq ULN$ ; alebo > 3,5-násobok východiskovej hodnoty, ak bola východisková hodnota  $ALT > ULN$ ) v 48. týždni. Primárny cieľ sa do 48. týždňa dosiahol u jednej osoby v každej liečebnej skupine (v 8. týždni u osoby v skupine s placebom a v 36. týždni u osoby v skupine s maraviromom).

### Štúdie u predtým liečených pediatrických pacientov infikovaných CCR5-tropným vírusom

Štúdia A4001031 je otvorené, multicentrické klinické skúšanie u pediatrických pacientov (vo veku od 2 rokov do menej ako 18 rokov) infikovaných CCR5-tropným HIV-1, stanoveným testom Trofile so zvýšenou citlivosťou (enhanced-sensitivity Trofile assay). Osoby museli mať pri skríningu hladinu HIV-1 RNA vyššiu ako 1 000 kópií na ml.

Všetkým osobám (n = 103) sa podával maravirok dvakrát denne a OBT. Dávkovanie maraviroku bolo založené na veľkosti telesného povrchu a dávky boli upravené v závislosti od toho, či osoba užívala silné inhibítory a/alebo induktoxy CYP3A.

U pediatrických pacientov s úspešným vyšetrením tropizmu bol duálne/zmiešane-tropný alebo CXCR4-tropný vírus zistený približne v 40 % vzoriek odobratých pri skríningu (8/27, v 30 % u 2- až 6-ročných, 31/81, v 38 % u 6- až 12-ročných a 41/90, v 46 % u 12- až 18-ročných), čo zdôrazňuje dôležitosť vyšetrenia tropizmu aj v pediatickej populácii.

Populácia zahŕňala 52 % osôb ženského pohlavia a 69 % osôb čiernej rasy a priemerný vek bol 10 rokov (rozmedzie: 2 roky až 17 rokov). Priemerná východisková plazmatická HIV-1 RNA bola 4,3 log<sub>10</sub> kópií/ml (rozmedzie 2,4 až 6,2 log<sub>10</sub> kópií na ml), priemerný východiskový počet CD4+ buniek bol 551 buniek/mm<sup>3</sup> (rozmedzie 1 až 1 654 buniek/mm<sup>3</sup>) a priemerné východiskové percento CD4+ buniek bolo 21 % (rozmedzie 0 % až 42 %).

Podľa analýzy „missing, switch or discontinuation equals failure“ sa v 48. týždni dosiahla u 48 % osôb liečených maraviromom a OBT plazmatická HIV-1 RNA nižšia ako 48 kópií/ml a u 65 % osôb sa dosiahla plazmatická HIV-1 RNA nižšia ako 400 kópií na ml. Počet CD4+ buniek bol v 48. týždni v porovnaní s východiskovým počtom zvýšený (percentuálne) v priemere o 247 buniek/mm<sup>3</sup> (5 %).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Absorpcia maraviroku je premenlivá, s viacerými vrcholmi. Po jednorazovom perorálnom podaní maraviroku 300 mg vo forme tablety sa u zdravých dobrovoľníkov dosiahol medián vrcholovej plazmatickej koncentrácie v 2 hodinách (rozsah 0,5 až 4 hodiny). Farmakokinetika perorálne podávaného maraviroku nie je v rozsahu podávaných dávok priamo úmerná. Absolútna biologická dostupnosť 100 mg dávky je 23 % a pre 300 mg sa predpokladá 33 %. Maravirok je substrátom pre efluxový transportér P-glykoproteín.

U zdravých dospelých dobrovoľníkov viedlo podanie 300 mg tablety súčasne s raňajkami s vysokým obsahom tuku k zníženiu C<sub>max</sub> a AUC maraviroku o 33 % a podanie 75 mg perorálneho roztoku súčasne s raňajkami s vysokým obsahom tuku viedlo k zníženiu AUC maraviroku o 73 %. Štúdie s tabletami preukázali znížený vplyv jedla pri podávaní vyšších dávok.

V štúdiách u dospelých pacientov (s liekom vo forme tabliet) a v štúdiu u pediatrických pacientov (s liekom vo forme tabliet aj vo forme perorálneho roztoku) neboli žiadne obmedzenia vo vzťahu k jedlu. Výsledky nepreukázali významné ovplyvnenie účinnosti alebo bezpečnosti súvisiace s podávaním lieku s jedlom alebo nalačno. Dospelí, dospievajúci a deti vo veku od 2 rokov a s telesnou hmotnosťou aspoň 10 kg preto môžu užívať odporúčané dávky maraviroku vo forme tabliet a perorálneho roztoku s jedlom alebo nalačno (pozri časť 4.2).

### Distribúcia

Maravirok sa viaže (približne 76 %) na bielkoviny ľudskej plazmy a vykazuje afinitu stredného stupňa voči albumínu a  $\alpha$ -1-kyslému glykoproteínu. Distribučný objem maraviroku je približne 194 litrov.

### Biotransformácia

V štúdiách na človeku a v štúdiách *in vitro* s použitím ľudských pečenevých mikrozómov a exprimovaných enzýmov sa potvrdilo, že maravirok sa metabolizuje predovšetkým systémom cytochrómu P450 na metabolity, ktoré sú vo všeobecnosti neúčinné voči HIV-1. Štúdie *in vitro* svedčia, že hlavným enzýmom, zodpovedným za metabolizovanie maraviroku, je CYP3A4. Tieto štúdie takisto svedčia, že polymorfné enzýmy CYP2C9, CYP2D6 a CYP2C19 sa významnejšie nepodieľajú na metabolizovaní maraviroku.

Po podaní jednorazovej dávky 300 mg per os je maravirok hlavnou cirkulujúcou zložkou (asi 42 % rádioaktivity). Najdôležitejším cirkulujúcim metabolitom u človeka je sekundárny amín, ktorý vznikne N-dealkyláciou (asi 22 % rádioaktivity). Tento metabolit nevykazuje žiadnu významnú farmakologickú aktivitu. Ostatné metabolity sú produktom monooxidácie a reprezentujú len malý podiel na plazmatickej rádioaktivite.

### Eliminácia

V štúdiu sledujúcej vylučovanie a rovnovážny stav sa použil jednorazovo podaný maravirok značený <sup>14</sup>C v dávke 300 mg. Počas 168 hodín sa asi 20 % takto značenej látky objavilo v moči a 76 % v stolici. Maravirok predstavoval hlavnú zložku v moči (v priemere 8 % dávky) a v stolici (v priemere 25 % dávky). Zvyšná časť sa vylúčila vo forme metabolitov. Po intravenóznom podaní (30 mg) bol jeho biologický polčas 13,2 hodiny, 22 % dávky sa vylúčilo do moču v nezmenenej forme a hodnoty celkového klírensu, resp. renálneho klírensu boli 44,0 l/hod, resp. 10,17 l/hod.

## Osobitné skupiny pacientov

### *Pediatrická populácia*

V klinickom skúšaní A4001031 sa vo fáze zisťovania optimálneho dávkovania hodnotila farmakokinetika maraviroku na základe údajov z intenzívneho odberu vzoriek krvi u 50 predtým liečených pacientov vo veku od 2 do 18 rokov (s telesnou hmotnosťou od 10,0 do 57,6 kg), ktorí boli infikovaní CCR5-tropným HIV-1. V dňoch intenzívneho odberu vzoriek krvi na farmakokinetickú analýzu sa dávky podávali s jedlom a optimalizovali sa tak, aby sa počas dávkovacieho intervalu dosiahla priemerná koncentrácia ( $C_{avg}$ ) vyššia ako 100 ng/ml; v iných dňoch sa maravirok podával s jedlom alebo bez jedla. Úvodná dávka maraviroku sa odvodila od dávky pre dospelých prepočítanej na telesný povrch (body surface area, BSA) 1,73 m<sup>2</sup> a vytvorili sa skupiny detí a dospievajúcich na základe BSA (m<sup>2</sup>). Okrem toho sa dávka stanovila v závislosti od toho, či osoby súbežne užívali silné inhibítory CYP3A (38/50), silné indukory CYP3A (2/50) alebo iné lieky, ktoré nie sú silnými inhibítormi CYP3A ani silnými induktormi CYP3A (10/50) ako súčasť OBT. Hodnotenie farmakokinetiky na základe údajov z občasného odberu vzoriek krvi sa vykonalo u všetkých osôb vrátane dodatočných 47 osôb, ktoré užívali silné inhibítory CYP3A a ktoré sa nezúčastnili na fáze zisťovania optimálneho dávkovania. Vplyv silných inhibítorov a/alebo induktorov CYP3A na farmakokinetické parametre maraviroku u pediatrických pacientov bol podobný tomu, ktorý sa pozoroval u dospelých.

Skupiny vytvorené na základe BSA (m<sup>2</sup>) sa zmenili na skupiny vytvorené na základe telesnej hmotnosti (kg), aby sa zjednodušilo stanovenie dávky a znížil výskyt chýb pri stanovení dávky (pozri časť 4.2). Použitie dávok založených na telesnej hmotnosti (kg) u predtým liečených detí a dospievajúcich infikovaných HIV-1 vedie k expozíciám maraviroku podobným tým, ktoré sú pozorované u predtým liečených dospelých, ktorí užívajú odporúčané dávky súbežne s inými liekmi. U pediatrických pacientov mladších ako 2 roky sa farmakokinetika maraviroku nestanovila (pozri časť 4.2).

### *Starší pacienti*

Vykonala sa analýza populácie (vo veku 16 až 65 rokov) 1/2a fázy a 3. fázy štúdií a nezistil sa žiadny vplyv veku (pozri časť 4.2).

### *Porucha funkcie obličiek*

Farmakokinetika jednorazovej 300 mg dávky maraviroku sa porovnávala v štúdií s jedincami s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $CL_{cr} < 30$  ml/min, n = 6) a s jedincami v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (ESRD) oproti zdravým dobrovoľníkom (n = 6). Geometrický priemer  $AUC_{inf}$  (CV %) maraviroku bol nasledovný: zdraví jedinci (normálna funkcia obličiek) 1 348,4 ng·h/ml (61 %); ťažká porucha funkcie obličiek 4 367,7 ng·h/ml (52 %); ESRD (dávka po dialýze) 2 677,4 ng·h/ml (40 %); a ESRD (dávka pred dialýzou) 2 805,5 ng·h/ml (45 %). Zdraví dobrovoľníci (normálna funkcia obličiek) mali  $C_{max}$  (CV) 335,6 ng/ml (87 %); pri ťažkej poruche funkcie obličiek 801,2 ng/ml (56 %); pri ESRD (dávka po dialýze) 576,7 ng/ml (51 %) a pri ESRD (dávka pred dialýzou) 478,5 ng/ml (38 %). U jedincov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek mala dialýza minimálny vplyv na expozíciu. Expozície, ktoré sa pozorovali u jedincov s ťažkou poruchou funkcie obličiek a u jedincov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek, boli v rozsahu, v akom sa pozorovali v štúdiách s jednorazovou 300 mg dávkou maraviroku u zdravých dobrovoľníkov s normálnou funkciou obličiek. Z toho dôvodu nie je u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí užívajú maravirok bez silného inhibítora CYP3A4, potrebná úprava dávky (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5).

Naviac sa v štúdiu porovnávala farmakokinetika viacerých dávok maraviroku v kombinácii so sachinavirom/ritonavírom 1 000/100 mg 2-krát denne (silný CYP3A4 inhibítor) počas 7 dní u jedincov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $> 50$  a  $\leq 80$  ml/min,  $n = 6$ ) a so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $CL_{Cr} \geq 30$  a  $\leq 50$  ml/min,  $n = 6$ ) oproti zdravým dobrovoľníkom ( $n = 6$ ). Jedinci dostávali 150 mg maraviroku v rôznych dávkovacích intervaloch (zdraví dobrovoľníci - každých 12 hodín; mierna porucha funkcie obličiek - každých 24 hodín; stredne ťažká porucha funkcie obličiek - každých 48 hodín). Priemerná koncentrácia ( $C_{avg}$ ) maraviroku počas 24 hodín bola u jedincov s normálnou funkciou obličiek 445,1 ng/ml, pri miernej poruche funkcie obličiek bola 338,3 ng/ml a pri stredne ťažkej poruche funkcie obličiek bola 223,7 ng/ml. U jedincov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek bola  $C_{avg}$  pre maravirok od 24. do 48. hodiny nízka ( $C_{avg}$ : 32,8 ng/ml). Z toho dôvodu môžu dávkovacie intervaly dlhšie ako 24 hodín u jedincov s poruchou funkcie obličiek viesť k nedostatočným expozíciám medzi 24. a 48. hodinou.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek užívajúcich maravirok so silnými inhibítormi CYP3A4 je potrebná úprava dávky (pozri časti 4.2 a 4.4 a 4.5).

### *Porucha funkcie pečene*

Maravirok sa primárne metabolizuje a vylučuje pečeňou. V klinickej štúdiu sa porovnávala farmakokinetika jednorazovej dávky maraviroku 300 mg u pacientov s poškodením pečene ľahkého stupňa (Childova-Pughova klasifikácia A,  $n = 8$ ) a stredného stupňa (Childova-Pughova klasifikácia B,  $n = 8$ ), v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi ( $n = 8$ ). Pomery geometrických priemerov pre  $C_{max}$  a  $AUC_{last}$  boli v porovnaní s hodnotami u osôb s normálnou funkciou pečene o 11 %, resp. 25 % vyššie u pacientov s ľahkým stupňom pečenevého poškodenia a o 32 %, resp. 46 % vyššie u pacientov so stredným stupňom pečenevého poškodenia. Vplyv stredne závažnej poruchy funkcie pečene môže byť podhodnotený v dôsledku limitovaných údajov od pacientov so zníženou kapacitou metabolizmu a s vyššou hodnotou renálneho klírensu. Tieto výsledky preto treba interpretovať opatrne. Farmakokinetika maraviroku sa u pacientov s ťažkým stupňom poškodenia pečene nesledovala (pozri časť 4.2 a 4.4).

### Rasa

Medzi belochmi, černochochmi a aziatmi sa nepozorovali relevantné rozdiely. U iných rás sa farmakokinetika nevyhodnocovala.

### Pohlavie

Nepozorovali sa relevantné rozdiely vo farmakokinetike.

### Farmakogenomika

Farmakokinetika maraviroku závisí od aktivity a hladiny expresie CYP3A5, ktorá môže byť modulovaná genetickou variáciou. Preukázalo sa, že osoby s funkčným CYP3A5 (alela CYP3A5\*1) majú zníženú expozíciu maraviroku v porovnaní s osobami s defektným CYP3A5 (napr. CYP3A5\*3, CYP3A5\*6 a CYP3A5\*7). Alelická frekvencia CYP3A5 závisí od etnického pôvodu: väčšina osôb beloškého (kaukazského) pôvodu (~ 90 %) sa radí k pomalým metabolizátorom substrátov CYP3A5 (t. j. osoby, ktoré nemajú žiadnu kópiu funkčných alel CYP3A5), kým približne 40 % osôb afroamerického pôvodu a 70 % osôb pochádzajúcich zo subsahárskej Afriky sú rýchli metabolizátori (t. j. osoby s dvomi kópiami funkčných alel CYP3A5).



V štúdiu fázy 1 uskutočnenej u zdravých osôb mali osoby černošského pôvodu s genotypom CYP3A5 spôsobujúcim rýchlu metabolizáciu maraviroku (2 alely CYP3A5\*1; n = 12) o 37 % a 26 % nižšiu hodnotu AUC, v uvedenom poradí, v porovnaní s osobami černošského pôvodu (n = 11) a belošského (kaukazského) pôvodu (n = 12), ktoré mali genotyp CYP3A5 spôsobujúci pomalú metabolizáciu maraviroku (bez alely CYP3A5\*1), keď im bol maravirok podávaný v dávke 300 mg dvakrát denne. Rozdiel v expozícii maraviroku medzi rýchlymi a pomalými metabolizátormi CYP3A5 sa zmenšil, keď im bol maravirok podávaný spolu so silným inhibítorom CYP3A: rýchli metabolizátori CYP3A5 (n = 12) mali o 17 % nižšiu hodnotu AUC v porovnaní s pomalými metabolizátormi CYP3A5 (n = 11), keď im bol maravirok podávaný v dávke 150 mg jedenkrát denne súbežne s darunavirim/kobicistatom (800/150 mg).

Všetky osoby v štúdiu fázy 1 dosiahli koncentrácie  $C_{avg}$ , ktoré sa preukázateľne spájali s takmer maximálnou virologickou účinnosťou maraviroku (75 ng/ml) zistenou v štúdiu fázy 3 u predtým neliečených dospelých pacientov (MERIT). Napriek rozdielom v prevalencii genotypov CYP3A5 podľa rasy sa nepovažuje vplyv genotypu CYP3A5 na expozíciu maraviroku za klinicky významný a nie je potrebná žiadna úprava dávky maraviroku v závislosti od genotypu CYP3A5, rasy alebo etnického pôvodu.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Primárna farmakologická aktivita (afinita k CCR5 receptoru) bola prítomná u opíc (100 % obsadenie receptora) a limitovaná u myší, potkanov, králikov a psov. Nepozorovali sa žiadne závažné nežiaduce účinky u myší a u ľudí, ktorým v dôsledku genetickej odchýlky chýbali CCR5 receptory.

V štúdiách *in vivo* a *in vitro* sa zistilo, že maravirok môže v supratherapeutických dávkach predlžovať QTc interval, bez dôkazov o arytmií.

V štúdiách zameraných na toxicitu opakovaného podávania u potkanov sa zistilo, že primárnym cieľovým orgánom pre toxické účinky je pečeň (zvýšenie transamináz, hyperplázia žlčových ciest a nekróza).

Karcinogénny potenciál maraviroku sa hodnotil v 6-mesačnej štúdiu s transgénymi myšami a 24-mesačnej štúdiu s potkanmi. U myší sa nezistilo štatisticky významné zvýšenie tumorov pri systémových expozíciách 7- až 39-násobne prevyšujúcich expozíciu u človeka po dávke 300 mg dvakrát denne (meranie neviazanej AUC 0-24hod). U potkanov viedlo podávanie maraviroku pri systémových expozíciách 21-násobne prevyšujúcich očakávané expozície u človeka k vzniku adenómov štítnej žľazy združených s adaptačnými zmenami v pečeni. Nepredpokladá sa väčší klinický význam tohto zistenia pre človeka. V štúdiu s potkanmi sa okrem toho vyskytli cholangiokarcinómy (2/60 samce pri dávke 900 mg/kg) a cholangiómy (1/60 samica pri dávke 500 mg/kg) pri systémovej expozícii prevyšujúcej minimálne 15-násobne očakávanú voľnú expozíciu u človeka.

V množstve analýz *in vivo* a *in vitro*, vrátane testov bakteriálnej reverznej mutácie, vyšetrení chromozomálnych aberácií na ľudských lymfocytoch a bunkách kostnej drene u myší, nebol maravirok mutagénny alebo genotoxický.

Maravirok neovplyvňoval párenie alebo plodnosť samcov ani samíc u potkanov a nemal účinok na spermie potkaních samcov až do dávky 1 000 mg/kg. Expozícia pri tejto dávke predstavuje 39-násobok odhadovanej klinicky voľnej AUC pri dávke 300 mg dvakrát denne.

Na potkanoch a králikoch sa vykonali štúdie zamerané na embryofetálny vývoj, s dávkami do 39- až 34-násobku predpokladanej klinicky voľnej AUC pri dávke 300 mg dvakrát denne. U králikov pri dávkach toxických pre matku malo 7 plodov externé anomálie a 1 plod pri strednej dávke 75 mg/kg.

Na potkanoch sa vykonali štúdie zamerané na pre- a postnatálny vývoj, s dávkami do 27-násobku predpokladanej klinicky voľnej AUC pri dávke 300 mg dvakrát denne. Pri vysokých dávkach sa

zaznamenalo ľahké zvýšenie motorickej aktivity u potkaních samcov (tak u odstavených mláďat, ako aj u dospelých), zatiaľ čo u potkaních samíc sa neprejavili žiadne nepriaznivé účinky. Podávanie maraviroku potkaním samiciam nemalo u ich potomkov žiadne účinky na iné parametre vývoja, vrátane plodnosti a reprodukcie.

## **6. FARMACEUTICKÉ VLASTNOSTI**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

kyselina citrónová (bezvodá)  
dihydrát natriumcitrátu  
sacharóza  
natriumbenzoát  
jahodová príchuť  
čistená voda

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

Po prvom otvorení: 60 dní

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C. Zlikvidujte po 60 dňoch od prvého otvorenia. Dátum likvidácie perorálneho roztoku sa má napísať na vyhradené miesto na škatuľke. Dátum sa má napísať ihneď po otvorení fľašky na prvé užitie lieku.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Fľaška z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE), s detským bezpečnostným uzáverom, obsahujúca 230 ml roztoku maraviroku s koncentráciou 20 mg/ml. Balenie obsahuje aj termoplastický elastomérový ztláčací adaptér na fľašku a 10 mg perorálny aplikátor zložený z polypropylénového valca (s dielikmi po 1ml) a z polyetylénového piesta.

Perorálny aplikátor sa dodáva na presné odmeranie predpísanej dávky perorálneho roztoku.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Holandsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/07/418/013

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 18. septembra 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. júla 2012

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2018

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.