

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CELSENTRI 150 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 150 mg maravirok içerir.

Yardımcı maddeler:

Soya lesitin 0,84 mg

Diğer yardımcı maddeler için Bölüm 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzünde "MVC 150" basılı, mavi, bikonveks, oval tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CELSENTRI, diğer antiretroviral ilaçlar ile birlikte, yalnızca CCR5-tropik HIV-1 ile enfekte olan erişkin hastalarda endikedir (bkz. Bölüm 4.2).

Bu endikasyon, daha önce tedavi görmüş hastalarda yapılan iki çift kör, plasebo kontrollü çalışmanın etkililik ve güvenilirlik verilerine dayanmaktadır (bkz. Bölüm 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, HIV enfeksiyonu yönetiminde deneyimli bir doktor tarafından başlatılmalıdır.

CELSENTRI kullanmaya başlamadan önce yalnızca CCR5-tropik HIV-1 virüsünün saptanabilir olduğu (yani CXCR4 ya da çift/karma tropik virüs saptanmadığı) uygun bir şekilde geçirilmiş ve duyarlı bir belirleme yöntemi kullanarak, yeni alınmış bir kan örneğinde doğrulanmalıdır. CELSENTRI klinik çalışmalarında Monogram Trofile deneyi kullanılmıştır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1). Diğer fenotipik ve genotipik deneyler halen değerlendirilmektedir. Tedavi öyküsüne ve saklanmış kan örneklerinin değerlendirilmesine dayanarak viral tropizm güvenli bir şekilde tahmin edilemez.

Halen yalnızca CCR5-tropik HIV-1 virüsünün saptanabilir olduğu, ancak daha önce CELSENTRI (ya da diğer CCR5 antagonistleri) tedavisinin CXCR4 ya da çift/karma tropik virüs varlığına bağlı olarak başarısız olduğu hastalarda CELSENTRI'nin yeniden kullanımı açısından şu an için veri yoktur. Virolojik supresyon sağlanan hastalarda başka bir antiretroviral

ilaç sınıfından bir tıbbi üründen, CELSENTRI'ye geçiş ile ilgili veri yoktur. Alternatif tedavi seçenekleri düşünülmelidir.

Erişkinler:

Eş zamanlı verilen ilaçlarla ve diğer tıbbi ürünlerle olan etkileşimlerine göre önerilen CELSENTRI dozu günde iki kez 150 mg, 300 mg ya da 600 mg'dir (bkz. Bölüm 4.5 Tablo 1).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşından küçük çocuklarda CELSENTRI kullanımının etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir. Mevcut veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, çocuklarda kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 5.2).

Geriatrik popülasyon:

65 yaş üstü hastalarda deneyim kısıtlıdır (bkz. Bölüm 5.2). Bu nedenle, yaşlı hastalarda CELSENTRI dikkatli kullanılmalıdır.

Böbrek yetmezliği:

CELSENTRI'yi güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanan ve son evre böbrek hastalığı olup diyalize gereksinimi olanlar dahil, böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi <80 ml/dk) hastalarda CELSENTRI dozu günde bir kere 150 mg'dir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Aşağıda belirtilen güçlü CYP3A4 inhibitörleri kullanan ve böbrek yetmezliği olan hastalarda günde tek doz kullanım önerilir:

- ritonavirle güçlendirilmiş proteaz inhibitörleri (tipranavir/ritonavir dışında)
- kobisistat
- itrakonazol, vorikonazol, klaritromisin ve telitromisin
- telaprevir ve boseprevir

CELSENTRI, güçlü CYP3A4 inhibitörleri kullanan ve ağır böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi <30 ml/dk) hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda deneyim kısıtlıdır. Bu nedenle, bu hasta popülasyonunda CELSENTRI dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Uygulama şekli:

Oral olarak alınır. Yiyeceklerle birlikte veya tek başına alınabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddesi maraviroka, yer fıstığına, soyaya ya da yardımcı maddelerin herhangi birine aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 6.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Karaciğer yetmezliği:

Altta yatan önemli bir karaciğer hastalığı olan hastalarda CELSENTRI'nin etkililik ve güvenliliği özel olarak araştırılmamıştır.

CESENTRI kullanımına eşlik eden ve alerjik özellikleri olan hepatotoksisite ve karaciğer yetmezliği olguları bildirilmiştir. Ek olarak, karaciğer fonksiyon testlerinde gözlenen ACTG Evre 3/4 anormalliklerde genel bir artış olmasa da, daha önce tedavi almış HIV enfeksiyonu hastalarında yapılan çalışmalarda maravirok ile hepatik advers reaksiyonlarda bir artış gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Daha önce tedavi görmemiş hastalarda görülen hepatobilyer hastalıklar yaygın değildir ve tedavi grupları arasında dengelidir (bkz. Bölüm 4.8). Öncesinde kronik aktif hepatit dahil karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kombine antiretroviral tedavi sırasında karaciğer fonksiyon bozukluklarında artış olabilir ve bu hastalar standart uygulamaya göre takip edilmelidir.

Akut hepatit belirti ve bulgularını gösteren hastalarda, özellikle ilaca bağlı aşırı duyarlılıktan şüpheleniliyorsa ya da döküntü veya olası bir aşırı duyarlılığın sistemik semptomları (örneğin; kaşıntılı deri döküntüsü, eozinofili ya da IgE artışı) ile birlikte karaciğer transaminazlarında artış varsa, CESENTRI tedavisinin kesilmesi ciddi olarak düşünülmelidir.

Eş zamanlı hepatit B ve/veya C virüs enfeksiyonu olan hastalarla ilgili veriler kısıtlıdır (bkz. Bölüm 5.1). Bu hastaları tedavi ederken dikkatli olunmalıdır. Eş zamanlı hepatit B ve/veya hepatit C antiviral tedavisi için, bu ilaçların Kısa Ürün Bilgilerine başvurulmalıdır.

Karaciğer fonksiyonunda azalma ile ilgili veriler kısıtlı olduğundan, bu hastalarda CESENTRI dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Ciddi deri ve aşırı duyarlılık reaksiyonları:

Çoğunluğu eş zamanlı olarak kullanılan diğer ilaçlar ile ilişkili reaksiyonlar olmak üzere, CESENTRI kullanan hastalarda, ciddi ve yaşamı tehdit edici olaylar dahil, aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Döküntü, ateş ve bazen organ fonksiyon bozuklukları ve karaciğer yetmezliği bu reaksiyonlar arasındadır. Ciddi deri ya da aşırı duyarlılık reaksiyonlarının bulgu ve belirtilerinin gelişmesi durumunda derhal CESENTRI ya da diğer şüpheli ilaçlar kesilmelidir. Klinik durum ve biyokimya testleri yapılmalı ve uygun semptomatik tedaviye başlanmalıdır.

Kardiyovasküler güvenlilik:

Ciddi kardiyovasküler hastalığı olanlarda sınırlı sayıda veri mevcut olduğundan, bu hastalarda CESENTRI dikkatli kullanılmalıdır. Daha önce tedavi edilmiş hastaların katıldığı pivot çalışmalarda, plaseboya kıyasla, CESENTRI kolunda daha fazla koroner kalp hastalığı görülmüştür (takip 111 hasta yılında 0'a kıyasla, 609 hasta yılında 11 olay). Tedavi edilmemiş hastalarda ise, bu tür olaylar maravirok ve efavirenz kolunda benzer oranlarda düşük bulunmuştur.

Postural hipotansiyon:

Sağlıklı gönüllülerle yapılan çalışmalarda, CESENTRI önerilenden daha yüksek dozlarda uygulandığında, plasebo grubunda olduğundan daha yüksek sıklıkta semptomatik postural hipotansiyon olgusu gözlenmiştir. Ağır böbrek yetmezliği olan, postural hipotansiyon için risk faktörleri veya postural hipotansiyon öyküsü olan ya da eş zamanlı olarak kan basıncını düşürdüğü bilinen ilaç kullanan hastalarda CESENTRI dikkatli kullanılmalıdır. Eş zamanlı olarak kardiyovasküler hastalıkları bulunan hastalar, postural hipotansiyonun tetiklediği kardiyovasküler advers olaylar açısından artmış risk altındadırlar.

Böbrek yetmezliği:

Güçlü CYP3A inhibitörleri veya güçlendirilmiş proteaz inhibitörleri ve CELSENTRI ile tedavi edilen ve şiddetli böbrek yetmezliği bulunan hastalarda postural hipotansiyon riski artabilir. Bu risk, maravirokun bu hastalarda güçlü CYP3A inhibitörleri veya güçlendirilmiş proteaz inhibitörleri ile birlikte uygulanması durumunda maravirok maksimum konsantrasyonunda görülen muhtemel artış yüzündendir.

İmmün reaktivasyon sendromu:

Ciddi bağışıklık yetmezliği olan HIV ile enfekte hastalarda, kombine antiretroviral tedaviye başlandığında asemptomatik veya rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara karşı enflamatuvar bir reaksiyon gelişerek, ağır klinik durumlara veya semptomların kötüleşmesine yol açabilir. Tipik olarak, bu tür reaksiyonlar kombine antiretroviral tedaviye (KART) başladıktan sonraki ilk birkaç hafta veya ay içinde gözlenir. Bununla ilgili verilebilecek uygun örnekler sitomegalovirüs retiniti, genel ve/veya fokal mikobakteriyel enfeksiyonlar ve *Pneumocystis jirovecii*'nin (önceki adıyla *Pneumocystis carinii*) neden olduğu pnömonidir. Tüm enflamatuvar semptomlar değerlendirilmeli ve gerekli durumlarda tedaviye başlanmalıdır. Otoimmün hastalıkların da (örneğin; Graves hastalığı ve otoimmün hepatit) immün reaktivasyonu sırasında meydana geldiği bildirilmiştir, ancak bu bildirilen hastalıkların başlama zamanı birbirinden farklıdır ve bu olaylar tedaviye başladıktan aylar sonra da meydana gelebilir.

Tropizm:

CELSENTRI antiretroviral kombinasyon rejiminin bir parçası olarak düşünülmelidir. CELSENTRI hastada bulunan virüsün hassas olduğu diğer antiretroviral ilaçlarla en iyi şekilde kombine edilmelidir (bkz. Bölüm 5.1).

CELSENTRI, gereken şekilde onaylı ve duyarlı bir yöntemle yalnızca CCR5-tropik HIV-1'in saptanabildiği (CXCR4 ya da çift/karışık tropik virüs saptanmadığı zaman) durumlarda kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.1, 4.2 ve 5.1). Maravirok klinik çalışmalarında Monogram Trofile yöntemi kullanılmıştır. Viral tropizm, tedavi öyküsü ya da daha önceden alınan örneklerin değerlendirilmesi ile saptanamaz.

HIV-1 enfeksiyonlu hastalarda zaman içinde viral tropizmde değişiklik oluşabilir. Bu nedenle, tedaviye tropizm testinden sonra kısa süre içinde başlanması gerekir.

Antiretrovirallerin diğer sınıflarına karşı arka plan direncinin, CCR5 tropik virüsünde bulunduğu gibi, minör viral popülasyonun daha önce saptanmamış CXCR4-tropik virüsünde benzer olduğu gösterilmiştir.

Daha önce tedavi görmemiş hastalar üzerinde bir klinik çalışmanın sonuçlarına dayanarak, bu hasta grubunda maravirok kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.1).

Dozun ayarlanması:

CELSENTRI'nin konsantrasyonları ve terapötik etkileri değişebileceğinden, CELSENTRI ile eş zamanlı olarak CYP3A inhibitörleri ve/veya indükleyicileri verileceği zaman CELSENTRI için uygun doz ayarlamasının yapıldığından emin olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5). Bu tür durumlarda kombinasyonda kullanılan diğer antiretroviral ilaçların Kısa Ürün Bilgisine başvurulmalıdır.

Osteonekroz:

Etiyolojisinin çok faktörlü (kortikosteroid kullanımı, alkol tüketimi, şiddetli immünsüpresyon, artmış vücut kitle indeksi dahil olmak üzere) olduğu düşünülmekle birlikte, özellikle ilerlemiş HIV hastalığı olan ve/veya uzun süreli KART gören hastalarda osteonekroz olguları bildirilmiştir. Hastalara eklem ağrısı ve acısı, eklem katılığı veya hareket güçlüğü geliştiğinde hekime başvurmaları önerilmelidir.

Bağışıklık üzerinde muhtemel etki:

CCR5 antagonistleri bazı enfeksiyonlara karşı immün yanıtı bozabilir. Aktif tüberküloz ve invaziv mantar enfeksiyonları gibi enfeksiyonların tedavisinde bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Pivot çalışmalarda, AIDS'i tanımlayan enfeksiyonların oluş sıklıkları maravirok ve plasebo kolları arasında benzer olmuştur.

Soya lesitini:

CESENTRI, soya lesitini içermektedir. Yer fıstığı veya soyaya karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda CESENTRI kullanılmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CESENTRI, sitokrom P450 CYP3A4 ve CYP3A5 tarafından metabolize edilir. CESENTRI'nin, CYP3A4'ü–indükleyen tıbbi ürünlerle eş zamanlı olarak kullanılması CESENTRI konsantrasyonlarını düşürebilir ve terapötik etkilerini azaltabilir. CESENTRI'nin, CYP3A4'ü inhibe eden tıbbi ürünlerle eş zamanlı olarak kullanılması maravirok plazma konsantrasyonlarını arttırabilir. CESENTRI, CYP3A4 inhibitörleri ve/veya indükleyicileri ile birlikte kullanıldığında CESENTRI için doz ayarlaması önerilir. Eş zamanlı kullanılan tıbbi ürünlerle ilişkin ayrıntılı bilgi aşağıda verilmiştir (bkz. Tablo 1).

Maravirok, P-glikoprotein ve OATP1B1 taşıyıcılarının bir substratıdır, ancak bu taşıyıcıların maraviroka maruziyet üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

In vitro ve klinik çalışma verilerine göre, maraviroğun eş zamanlı uygulanan tıbbi ürünlerin farmakokinetiğini etkileme potansiyeli düşüktür. *In vitro* çalışmalar, klinik uygulamalardaki konsantrasyonlarda CESENTRI'nin OATP1B1, MRP2 veya herhangi bir majör P450 enzimini inhibe etmediğini göstermiştir (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ve CYP3A4). CESENTRI'nin; midazolam, oral kontraseptifler, etinilestradiol ve levonorgestrelin farmakokinetiği ya da idrardaki 6β-hidroksikortizol/kortizol oranı üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmamıştır. Bu durum, *in vivo* olarak CYP3A4 inhibisyonu ya da indüksiyonu olmadığını düşündürmektedir. Yüksek dozlarda CESENTRI maruziyetinde, CYP2D6 inhibisyonu olasılığı göz ardı edilemez.

CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte verilmediğinde, böbrek klerensi CESENTRI'nin toplam klerensinin yaklaşık %23'ünü oluşturur. *In vitro* çalışmalar, maraviroğun klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda majör renal alım taşıyıcılarının herhangi birini inhibe etmediğini göstermiştir (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 ve OCTN2). Bununla birlikte, CESENTRI'nin tenofovir (böbrek yoluyla eliminasyon substratı) ve kotrimoksazol (bir renal katyon transport inhibitörü olan trimetoprim içerir) ile birlikte verilmesinin CESENTRI'nin farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmamıştır. Ek olarak, lamivudin/zidovudin ile birlikte verildiğinde CESENTRI'nin lamivudinin (başlıca böbrek yolu ile atılır) ya da zidovudinin (P450 dışı metabolizma ve renal klerens) farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmamıştır.

CELSENTRI, *in vitro* olarak P-glikoproteini inhibe eder (IC₅₀ değeri 183 µM'dır). Bununla birlikte, CELSENTRI *in vivo* koşullarda digoksinin farmakokinetiğini önemli oranda etkilemez. Maravirokun, P-glikoprotein substratı dabigatran etkisilatın maruz kalınan seviyelerini artırabileceği olasılığı göz ardı edilemez.

Tablo 1. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve doz önerileri

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün (çalışmada kullanılan maravirok dozu)	Etkin madde düzeyleri üzerinde etkiler Geometrik ortalama değişiklik (aksi belirtilmedikçe)	Eş zamanlı kullanım önerileri
Enfeksiyon İlaçları		
Antiretroviraller		
Farmakokinetik Güçlendiriciler		
Kobisistat	Etkileşim incelenmemiştir. Kobisistat güçlü bir CYP3A inhibitörüdür.	Kobisistat içeren bir ilaç rejimi ile eş zamanlı verildiğinde, CELSENTRI dozu günde iki kez 150 mg'a düşürülmelidir.
Nükleozit/Nükleotit Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NRTİ'ler)		
Lamivudin 150 mg Günde iki kez (Maravirok 300 mg Günde iki kez)	Lamivudin EAA ₁₂ : ↔ 1,13 Lamivudin C _{maks} : ↔ 1,16 Maravirok konsantrasyonları ölçülmemiştir, etki beklenmemektedir.	Anlamli etkileşim gözlenmemiştir veya beklenmemektedir. CELSENTRI 300 mg (günde iki kez) ve NRTİ'ler doz ayarlaması olmadan birlikte kullanılabilir.
Tenofovir 300 mg Günde bir kez (Maravirok 300 mg Günde iki kez)	Maravirok EAA ₁₂ : ↔ 1,03 Maravirok C _{maks} : ↔ 1,03 Tenofovir konsantrasyonları ölçülmemiştir, etki beklenmemektedir.	
Zidovudin 300 mg Günde iki kez (Maravirok 300 mg Günde iki kez)	Zidovudin EAA ₁₂ : ↔ 0,98 Zidovudin C _{maks} : ↔ 0,92 Maravirok konsantrasyonları ölçülmemiştir, etki beklenmemektedir.	

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün (çalışmada kullanılan maravirok dozu)	Etkin madde düzeyleri üzerinde etkiler Geometrik ortalama değişiklik (aksi belirtilmedikçe)	Eş zamanlı kullanım önerileri
<i>İntegraz İnhibitörleri</i>		
Elvitegravir/Ritonavir 150/100 mg Günde bir kez (Maravirok 150 mg Günde iki kez)	Maravirok EAA ₁₂ : ↑ 2,86 (2,33-3,51) Maravirok C _{maks} : ↑ 2,15 (1,71-2,69) Maravirok C ₁₂ : ↑ 4,23 (3,47-5,16) Elvitegravir EAA ₂₄ : ↔ 1,07 (0,96-1,18) Elvitegravir C _{maks} : ↔ 1,01 (0,89-1,15) Elvitegravir C ₂₄ : ↔ 1,09 (0,95-1,26)	Elvitegravir, tek ajan olarak sadece ritonavir ile güçlendirilmiş belirli Pİ'ler ile kombinasyon şeklinde endikedir. Elvitegravirin tek başına maravirok maruziyetini klinik olarak önemli derecede etkilemesi beklenmez ve gözlenen etki ritonavire bağlanır. Dolayısıyla, CELSENTRI dozu ilgili Pİ/ritonavir kombinasyonu ile eş zamanlı uygulama ile ilgili öneri doğrultusunda ayarlanmalıdır (bkz. " Proteaz İnhibitörleri").
Raltegravir 400 mg Günde iki kez (Maravirok 300 mg Günde iki kez)	Maravirok EAA ₁₂ : ↓ 0,86 Maravirok C _{maks} : ↓ 0,79 Raltegravir EAA ₁₂ : ↓ 0,63 Raltegravir C _{maks} : ↓ 0,67 Raltegravir C ₁₂ : ↓ 0,72	Klinik olarak anlamlı bir etkileşim gözlenmemiştir. CELSENTRİ 300 mg günde iki kez ve raltegravir, doz ayarlaması yapılmadan eş zamanlı uygulanabilir.
<i>Non-Nükleozit Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NNRTİ'ler)</i>		
Efavirenz 600 mg Günde bir kez (Maravirok 100 mg Günde iki kez)	Maravirok EAA ₁₂ : ↓ 0,55 Maravirok C _{maks} : ↓ 0,49 Efavirenz konsantrasyonları ölçülmemiştir, etki beklenmemektedir.	Güçlü bir CYP3A inhibitörü olmadan efavirenz ile eş zamanlı verildiğinde, CELSENTRI dozu 600 mg günde iki kez olmalıdır. Efavirenz ve Pİ kombinasyonu için aşağıya bakınız.
Etravirin 200 mg Günde iki kez	Maravirok EAA ₁₂ : ↓ 0,47 Maravirok C _{maks} : ↓ 0,40	Etravirin, sadece güçlendirilmiş proteaz inhibitörleri ile

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün (çalışmada kullanılan maravirok dozu)	Etkin madde düzeyleri üzerinde etkiler Geometrik ortalama değişiklik (aksi belirtilmedikçe)	Eş zamanlı kullanım önerileri
(Maravirok 300 mg Günde iki kez)	Etravirin EAA ₁₂ : ↔ 1,06 Etravirin C _{maks} : ↔ 1,05 Etravirin C ₁₂ : ↔ 1,08	kullanım için onaylıdır. Etravirin + Pİ ile kombinasyon için aşağıya bakınız.
Nevirapin 200 mg Günde iki kez (Maravirok 300 mg tek doz)	Maravirok EAA ₁₂ : ↔ geçmiş kontrollerle karşılaştırıldığında Maravirok C _{maks} : ↑ geçmiş kontrollerle karşılaştırıldığında Nevirapin konsantrasyonları ölçülmemiştir, etki beklenmemektedir.	Geçmişteki kontrollerde maruziyet karşılaştırmasına göre, günde iki kez CELSENTRI 300 mg ve nevirapinin doz ayarlaması olmaksızın bir arada kullanılabilir.
<i>Proteaz İnhibitörleri (Pİ'ler)</i>		
Atazanavir 400 mg Günde bir kez (Maravirok 300 mg Günde iki kez)	Maravirok EAA ₁₂ ↑ 3,57 Maravirok C _{maks} : ↑ 2,09 Atazanavir konsantrasyonları ölçülmemiştir, etki beklenmemektedir.	Tiplranavir/Ritonavir ile birlikte uygulandığı zamanlar dışında (böyle bir durumda CELSENTRI dozu günde iki kez 300 mg olmalı), bir Pİ ile eş zamanlı olarak verildiğinde CELSENTRI günde iki kez 150 mg şeklinde azaltılmalıdır.
Atazanavir/Ritonavir 300 mg/100 mg Günde bir kez (Maravirok 300 mg Günde iki kez)	Maravirok EAA ₁₂ ↑ 4,88 Maravirok C _{maks} : ↑ 2,67 Atazanavir/Ritonavir konsantrasyonları ölçülmemiştir, etki beklenmemektedir.	
Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg Günde iki kez (Maravirok 300 mg Günde iki kez)	Maravirok EAA ₁₂ ↑ 3,95 Maravirok C _{maks} : ↑ 1,97 Lopinavir/Ritonavir konsantrasyonları ölçülmemiştir, etki beklenmemektedir.	
Sakuinavir/Ritonavir 1000 mg/100 mg Günde iki kez (Maravirok 100 mg Günde iki kez)	Maravirok EAA ₁₂ ↑ 9,77 Maravirok C _{maks} : ↑ 4,78 Sakuinavir/Ritonavir konsantrasyonları ölçülmemiştir, etki beklenmemektedir.	
Darunavir/Ritonavir 600 mg/100 mg Günde iki kez (Maravirok 150 mg Günde iki kez)	Maravirok EAA ₁₂ ↑ 4,05 Maravirok C _{maks} : ↑ 2,29 Darunavir/Ritonavir konsantrasyonları geçmiş verilerle uyumlu olmuştur.	

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün (çalışmada kullanılan maravirok dozu)	Etkin madde düzeyleri üzerinde etkiler Geometrik ortalama değişiklik (aksi belirtilmedikçe)	Eş zamanlı kullanım önerileri
Nelfinavir	Nelfinavir ile eş zamanlı kullanımına ilişkin mevcut veriler kısıtlıdır. Nelfinavir, güçlü bir CYP3A inhibitörüdür ve maravirok konsantrasyonlarını arttırması beklenir.	
İndinavir	İndinavir ile eş zamanlı kullanımına ilişkin mevcut veriler kısıtlıdır. İndinavir, güçlü bir CYP3A inhibitörüdür. Faz 3 çalışmalarındaki popülasyon FK analizi, indinavir ile birlikte verildiğinde azaltılmış maravirok dozunun, maravirok konsantrasyon seviyesinin yeterli olmasını sağlayacağını düşündürmektedir.	
Tipranavir/Ritonavir 500 mg/200 mg Günde iki kez (Maravirok 150 mg Günde iki kez)	Maravirok EAA ₁₂ ↔ 1,02 Maravirok C _{maks} : ↔ 0,86 Tipranavir/Ritonavir konsantrasyonları geçmiş verilerle uyumludur.	
Fosamprenavir/Ritonavir 700 mg/100 mg Günde iki kez (Maravirok 300 mg Günde iki kez)	Maravirok EAA ₁₂ : ↑ 2,49 Maravirok C _{maks} : ↑ 1,52 Maravirok C ₁₂ : ↑ 4,74 Amprenavir EAA ₁₂ : ↓ 0,65 Amprenavir C _{maks} : ↓ 0,66 Amprenavir C ₁₂ : ↓ 0,64 Ritonavir EAA ₁₂ : ↓ 0,66 Ritonavir C _{maks} : ↓ 0,61 Ritonavir C ₁₂ : ↔ 0,86	Eş zamanlı kullanım önerilmemektedir. Amprenavir C _{min} değerinde gözlenen anlamlı düşüşler hastalarda virolojik başarısızlığa neden olabilir.
<i>NNRTİ + Pİ</i>		
Efavirenz 600 mg Günde bir kez + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg Günde iki kez (Maravirok 300 mg Günde iki kez)	Maravirok EAA ₁₂ : ↑ 2,53 Maravirok C _{maks} : ↑ 1,25 Efavirenz, lopinavir/ritonavir konsantrasyonları ölçülmemiştir, etki beklenmemektedir.	Efavirenz ya da etravirin ve bir proteaz inhibitörü ile eş zamanlı olarak verildiğinde, CELSENTRI dozu 150 mg günde iki kez olarak azaltılmalıdır (dozun günde iki kez 600 mg olmasının gerektiği

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün (çalışmada kullanılan maravirok dozu)	Etkin madde düzeyleri üzerinde etkiler Geometrik ortalama değişiklik (aksi belirtilmedikçe)	Eş zamanlı kullanım önerileri
Efavirenz 600 mg Günde bir kez + sakuinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg Günde iki kez (Maravirok 100 mg Günde iki kez)	Maravirok EAA ₁₂ : ↑ 5 Maravirok C _{maks} : ↑ 2,26 Efavirenz, sakuinavir/ritonavir konsantrasyonları ölçülmemiştir, etki beklenmemektedir.	tipranavir/ritonavir durumu haricinde). CELSENTRI ve fosamprenavir/ritonavirin eş zamanlı kullanımı önerilmemektedir.
Efavirenz ve atazanavir/ritonavir ya da darunavir/ritonavir	İncelenmemiştir. Efavirenzin yokluğunda atazanavir/ritonavir ya da darunavir/ritonavirin neden olduğu inhibisyonun derecesine dayanarak, maruz kalınan miktarın artması beklenir.	
Etravirin ve darunavir/ritonavir (Maravirok 150 mg Günde iki kez)	Maravirok EAA ₁₂ : ↑ 3,1 Maravirok C _{maks} : ↑ 1,77 Etravirin EAA ₁₂ : ↔ 1 Etravirin C _{maks} : ↔ 1,08 Etravirin C ₁₂ : ↓ 0,81 Darunavir EAA ₁₂ : ↓ 0,86 Darunavir C _{maks} : ↔ 0,96 Darunavir C ₁₂ : ↓ 0,77 Ritonavir EAA ₁₂ : ↔ 0,93 Ritonavir C _{maks} : ↔ 1,02 Ritonavir C ₁₂ : ↓ 0,74	Etravirin ve Pİ ile birlikte uygulandığında CELSENTRI dozu günde iki kez 150 mg'a azaltılmalıdır. CELSENTRI ve fosamprenavir/ritonavirin eş zamanlı kullanımı önerilmemektedir.
Etravirin ve lopinavir/ritonavir, sakuinavir/ritonavir ya da atazanavir/ritonavir	İncelenmemiştir. Etravirinin yokluğunda lopinavir/ritonavir, sakuinavir/ritonavir ya da atazanavir/ritonavirin neden olduğu inhibisyonun derecesine göre, konsantrasyon seviyesinin artması beklenir.	
Antibiyotikler		
Sulfametoksazol/ Trimetoprim 800 mg/160 mg Günde iki kez (Maravirok 300 mg Günde iki kez)	Maravirok EAA ₁₂ : ↔ 1,11 Maravirok C _{maks} : ↔ 1,19 Sulfametoksazol/Trimetoprim konsantrasyonları ölçülmemiştir, etki beklenmez.	CELSENTRI 300 mg günde iki kez ve sulfametoksazol/trimetoprim doz ayarlaması yapılmadan bir arada kullanılabilir.

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün (çalışmada kullanılan maravirok dozu)	Etkin madde düzeyleri üzerinde etkiler Geometrik ortalama değişiklik (aksi belirtilmedikçe)	Eş zamanlı kullanım önerileri
Rifampisin 600 mg Günde bir kez (Maravirok 100 mg Günde iki kez)	Maravirok EAA ₁₂ : ↓ 0,37 Maravirok C _{maks} : ↓ 0,34 Rifampisin konsantrasyonları ölçülmemiştir, etki beklenmez.	Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olmadan rifampisin ile eş zamanlı verildiğinde, CELSENTRI dozu günde iki kez 600 mg olarak arttırılmalıdır. Bu doz ayarlaması HIV hastalarında incelenmemiştir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4).
Rifampisin + Efavirenz	İki endükleyicinin kombinasyonu incelenmemiştir. Virolojik yanıt kaybı ve direnç gelişim riskiyle birlikte suboptimal düzey riski görülebilir.	CELSENTRI ve rifampisin + efavirenzin eş zamanlı kullanımı önerilmemektedir.
Rifabutin + Pİ	İncelenmemiştir. Rifabutinin rifampisinden daha zayıf bir indükleyici olduğu düşünülmektedir. Rifabutin güçlü CYP3A4 inhibitörleri olan proteaz inhibitörleri ile kombine edildiği zaman maravirok üzerinde net bir inhibitör etki beklenir.	Rifabutin ve bir Pİ (dozun günde iki kez 300 mg olarak verilmesi gereken tipranavir/ritonavir kombinasyonu dışında) ile eş zamanlı olarak verildiğinde, CELSENTRI dozu 150 mg günde iki kez olarak azaltılmalıdır. CELSENTRI ve fosempravir + ritonavirin eş zamanlı kullanımı önerilmemektedir.
Klaritromisin, Telitromisin	İncelenmemiştir, ancak her ikisi de güçlü CYP3A4 inhibitörleridir ve maravirok konsantrasyonlarını arttırmaları beklenir.	Klaritromisin ve telitromisin ile birlikte uygulandığında, CELSENTRI dozu 150 mg günde iki kez olarak azaltılmalıdır.
Antikonvülzanlar		
Karbamazepin, Fenobarbital, Fenitoin	İncelenmemiştir, ancak bunlar güçlü CYP3A4 indükleyicileridir ve maravirok konsantrasyonlarını azaltmaları beklenir.	Bir potent CYP3A4 inhibitörünün olmadığı durumda; karbamazepin, fenobarbital veya fenitoin ile birlikte uygulandığında, CELSENTRI dozu günde iki kez 600 mg olacak şekilde arttırılmalıdır.

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün (çalışmada kullanılan maravirok dozu)	Etkin madde düzeyleri üzerinde etkiler Geometrik ortalama değişiklik (aksi belirtilmedikçe)	Eş zamanlı kullanım önerileri
Antifungaller		
Ketokonazol 400 mg Günde bir kez (Maravirok 100 mg Günde iki kez)	Maravirok EAA ₁₂ : ↑ 5 Maravirok C _{maks} : ↑ 3,38 Ketokonazol konsantrasyonları ölçülmemiştir, etki beklenmez.	Ketokonazol ile birlikte uygulandığında, CELSENTRI dozu 150 mg günde iki kez olarak azaltılmalıdır.
İtrakonazol	İncelenmemiştir. İtrakonazol güçlü bir CYP3A4 inhibitörüdür ve maravirokun konsantrasyon seviyelerini arttırması beklenir.	İtrakonazol ile birlikte uygulandığında, CELSENTRI dozu 150 mg günde iki kez olarak azaltılmalıdır.
Flukonazol	Flukonazol orta güçlülükte bir CYP3A4 inhibitörüdür. Popülasyon FK çalışmaları maravirok için doz ayarlaması gerekmediğini düşündürmektedir.	CELSENTRI 300 mg günde iki kez ¹ flukonazol ile birlikte uygulandığında dikkatli kullanılmalıdır.
Antiviral İlaçlar		
Anti-HCV		
Ribavirin	Ribavirin incelenmemiştir, etkileşim beklenmez.	CELSENTRI 300 mg günde iki kez ve ribavirin doz ayarlaması yapılmadan bir arada uygulanabilir.
Anti-HBV		
Pegile interferon	Pegile interferon incelenmemiştir, etkileşim beklenmez.	CELSENTRI 300 mg günde iki kez ve pegile interferon doz ayarlaması yapılmadan bir arada uygulanabilir.
İlaç Bağımlılığı		
Metadon	İncelenmemiştir, etkileşim beklenmez.	CELSENTRI 300 mg günde iki kez ve metadon doz ayarlaması yapılmadan bir arada uygulanabilir.
Buprenorfin	İncelenmemiştir, etkileşim beklenmez.	CELSENTRI 300 mg günde iki kez ve buprenorfin doz ayarlaması yapılmadan bir arada uygulanabilir.
Lipit Seviyesini Düşüren Tıbbi Ürünler		
Statinler	İncelenmemiştir, etkileşim beklenmez.	CELSENTRI 300 mg günde iki kez ve statinler doz ayarlaması yapılmadan bir arada uygulanabilir.

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün (çalışmada kullanılan maravirok dozu)	Etkin madde düzeyleri üzerinde etkiler Geometrik ortalama değişiklik (aksi belirtilmedikçe)	Eş zamanlı kullanım önerileri
Antiaritmikler		
Digoksin 0,25 mg Tek doz (Maravirok 300 mg Günde iki kez)	Digoksin EAA _t : ↔ 1 Digoksin C _{maks} : ↔ 1,04 Maravirok konsantrasyonları ölçülmemiştir, etkileşim beklenmez.	CELSENTRI 300 mg günde iki kez ve digoksin doz ayarlaması yapılmadan bir arada uygulanabilir. Maravirokun 600 mg günde iki kez dozunda digoksin üzerindeki etkisi çalışılmamıştır.
Oral Kontraseptifler		
Etinilestradiol 30 mcg Günde bir kez (Maravirok 100 mg Günde iki kez)	Etinilestradiol EAA ₁₂ : ↔ 1 Etinilestradiol. C _{maks} : ↔ 0,99 Maravirok konsantrasyonları ölçülmemiştir, etkileşim beklenmez.	CELSENTRI 300 mg günde iki kez ve etinilestradiol doz ayarlaması yapılmadan bir arada uygulanabilir.
Levonorgestrel 150 mcg Günde bir kez (Maravirok 100 mg Günde iki kez)	Levonorgestrel EAA ₁₂ : ↔ 0,98 Levonorgestrel. C _{maks} : ↔ 1,01 Maravirok konsantrasyonları ölçülmemiştir. Etkileşim beklenmez.	CELSENTRI 300 mg günde iki kez ve levonorgestrel doz ayarlaması yapılmadan bir arada uygulanabilir.
Sedatifler		
Benzodiazepinler		
Midazolam 7,5 mg Tek doz (Maravirok 300 mg Günde iki kez)	Midazolam EAA: ↔ 1,18 Midazolam. C _{maks} : ↔ 1,21 Maravirok konsantrasyonları ölçülmemiştir, etkileşim beklenmez.	CELSENTRI 300 mg günde iki kez ve midazolam doz ayarlaması yapılmadan bir arada uygulanabilir.
Bitkisel Ürünler		
Sarı kantaron (St. John's Wort) (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Sarı kantaron ile eş zamanlı olarak maravirok verilmesinin maravirok konsantrasyonlarını önemli oranlarda azaltması beklenir ve bu durum optimal seviyelerin altında maravirok seviyelerine neden olarak, virolojik yanıt alınamamasına ve maraviroka karşı direnç kazanma olasılığına yola açabilir.	Maravirokun sarı kantaron (<i>Hypericum Perforatum</i>) ya da sarı kantaron içeren ürünlerle birlikte kullanımı önerilmez.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Maravirokun insan fertilitesi üzerindeki etkisine dair veri bulunmamaktadır. Sıçanlarda erkek ve dişi fertilitesi üzerinde yan etki görülmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda maravirok kullanımına ilişkin sınırlı veri mevcuttur. Maravirokun insanlarda gebelik üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Hayvan çalışmaları, gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum ya da postnatal gelişim üzerinde doğrudan veya dolaylı olarak olumsuz etki olduğunu göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3). Hayvanlarda yüksek dozlarda üreme toksisitesi gözlenmiştir. Primer farmakolojik aktivite (CCR5 reseptör afinitesi), çalışma yapılan türlerde kısıtlıdır (bkz. Bölüm 5.3). CELSENTRI, gebelik sırasında yalnızca anneye sağlanacak yarar fetusün gireceği riskten daha fazla ise verilmelidir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon

Hayvanlardan elde edilen mevcut toksikoloji verileri, CELSENTRI'nin yüksek oranda süte geçtiğini göstermektedir. Çalışma yapılan türlerde primer farmakolojik aktivite (CCR5 reseptör afinitesi) sınırlıdır. CELSENTRI'nin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir (bkz. Bölüm 5.3). Yeni doğanlara/bebeklere yönelik risk gözardı edilemez.

HIV'nin bulaşmasını önlemek üzere, HIV ile yaşayan kadınların bebeklerini emzirmemeleri önerilmektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

CELSENTRI'nin insan fertilitesi üzerinde etkilerine ilişkin veri yoktur. Sıçanlarda erkek ve dişi fertilitesi üzerinde advers etkiler görülmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CELSENTRI, araç ve makine kullanımı becerisi üzerinde minör bir etki gösterebilir. Hastalar, CELSENTRI tedavisi sırasında baş dönmesi bildirildiği konusunda bilgilendirilmelidir. Araç ve makine kullanma becerisi değerlendirilirken hastanın klinik durumu ve CELSENTRI'nin advers reaksiyon profili göz önünde bulundurulmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti:

Maravirok, Faz 2b/3 klinik çalışmalarında en az bir doz maravirok alan ve HIV-1 ile enfekte 1.374 hasta üzerinde çalışılmıştır. Bu hasta popülasyonuna, önerildiği şekilde günde iki kez 300 mg maravirok kullanan ve daha önce tedavi görmüş 426 hasta ve daha önce tedavi görmemiş 360 hasta ve ek olarak günde bir kez 300 mg maravirok kullanan ve daha önce tedavi görmüş 414 hasta ve daha önce tedavi görmemiş 174 hasta dahildir. Maravirokun güvenlilik profili, HIV-1 ile enfekte ve önerildiği gibi günde iki kez 300 mg maravirok kullanan 786 hastaya dayanmaktadır. Tedaviye bağlı advers reaksiyonlar; daha önce tedavi görmüş ve CCR5-tropik

HIV-1 ile enfekte erişkin hastalarda yapılan iki Faz 2b/3 çalışmadan (MOTIVATE 1 ve MOTIVATE 2) ve tedavi görmemiş, CCR5-tropik HIV-1 ile enfekte erişkin hastalarda yapılan bir çalışmadan (MERIT) elde edilen toplanmış verilere dayanmaktadır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Faz 2b/3 çalışmalarında en sık bildirilen advers reaksiyonlar bulantı, diyare, bitkinlik ve baş ağrısı olmuştur. Bu advers reaksiyonlar yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$) olarak görülmüştür.

Advers reaksiyonların listesi:

CELENTRI tedavisi ile ilişkilendirilen advers reaksiyonlar aşağıda yer almaktadır. Bunların sınıflandırılmasında sistem organ sınıfı ve sıklık kullanılmıştır. Her bir sıklık grubunda istenmeyen etkiler azalan şiddet sırasına göre listelenmiştir. Sıklık grupları şu şekilde tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Aşağıda yer alan advers reaksiyonlar ve laboratuvar anormallikleri maruziyete göre düzenlenmemiştir.

Tablo 2: Klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrasında görülen advers reaksiyonlar

Sistem organ sınıfı	Sıklık	Advers reaksiyon
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın olmayan	Pnömoni, özofageal kandidiyaz
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar	Seyrek	Safra yolu kanseri, difüz büyük B hücreli lenfoma, Hodgkin hastalığı, kemik metastazı, karaciğer metastazı, peritoneum metastazı, nazofarengeal kanser, özofageal karsinom
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Yaygın Seyrek	Anemi Pansitopeni, granülositopeni
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yaygın	Anoreksi
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın	Depresyon, insomnia
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Nöbetler ve nöbet bozuklukları
Kardiyak hastalıklar	Seyrek	Anjina pektoris
Vasküler hastalıklar	Yaygın olmayan	Postural hipotansiyon (bkz. Bölüm 4.4)
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Karın ağrısı, gaz şikayeti, bulantı
Hepatobilyer hastalıklar	Yaygın Yaygın olmayan Seyrek Çok seyrek	Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı Hiperbilirünemi, gama-glutamiltansferaz artışı Toksik hepatit, karaciğer yetmezliği, karaciğer sirozu, kan alkalin fosfataz artışı Alerjik özellikli karaciğer yetmezliği
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın Seyrek/Bilinmiyor	Döküntü Stevens-Johnson sendromu/Toksik epidermal nekroliz

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın olmayan Seyrek	Miyozit, kan kreatin fosfokinaz artışı Kas atrofisi
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın olmayan	Böbrek yetmezliği, proteinüri
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Asteni

Seçilmiş advers reaksiyonlar:

Tipik olarak tedaviden 2 ila 6 hafta sonra başlayan ve döküntü, ateş, eozinofili ve karaciğer reaksiyonlarını da içeren gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Cilt ve karaciğer reaksiyonları tek başına veya birlikte görülebilir.

Kombine antiretroviral tedavinin (KART) başlatıldığı sırada ağır bağışıklık yetmezliği olan HIV ile enfekte hastalarda, asemptomatik ya da reziduel fırsatçı enfeksiyonlara karşı bir inflamatuvar yanıt gelişebilir. Graves hastalığı ve otoimmün hepatit gibi otoimmün bozukluklar da bildirilmiştir; bununla birlikte, bildirilen başlangıç zamanı daha fazla değişkenlik gösterir ve bu olaylar tedavinin başlanmasından aylar sonra gelişebilir (bkz. Bölüm 4.4)

Özellikle genel kabul görmüş risk faktörleri bulunan, ilerlemiş HIV hastalığı olan ya da uzun süre kombine antiretroviral tedavi (KART) alan hastalarda olmak üzere, osteonekroz olguları bildirilmiştir. Bunun sıklığı bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). Postural hipotansiyona bağlı senkop olguları bildirilmiştir.

Laboratuvar sonuçlarında görülebilecek anormallikler:

Tablo 3; insidansı \geq %1 olan, başlangıç değerine bakılmaksızın laboratuvar test değerlerindeki maksimum sapmaya göre Evre 3-4 Anormallikleri (ACTG Kriterleri) göstermektedir.

Table 3: İnsidansı \geq %1 olan, MOTIVATE 1 ve MOTIVATE 2 çalışmalarında başlangıç değerine bakılmaksızın laboratuvar test değerlerindeki maksimum sapmaya göre Evre 3-4 Anormallikler (ACTG Kriterleri) (48. haftaya kadar toplu analiz)

Laboratuvar Parametresi	Sınır	Günde iki kez maravirok 300 mg + OAPT N=421* (%)	Plasebo + OAPT N=207* (%)
Hepatobilyer hastalıklar			
Aspartat aminotransferaz	>5,0x NÜS	4,8	2,9
Alanin aminotransferaz	>5,0x NÜS	2,6	3,4
Total bilirubin	>5,0x NÜS	5,5	5,3
Gastrointestinal hastalıklar			
Amilaz	>2,0x NÜS	5,7	5,8
Lipaz	>2,0x NÜS	4,9	6,3
Kan ve lenfatik sistem hastalıkları			
Mutlak nötrofil sayısı	<750/mm ³	4,3	1,9

NÜS: Normalin Üst Sınırı

OAPT: Optimize Edilmiş Arka Plan Tedavisi

*Yüzdeler, her bir laboratuvar parametresi için değerlendirilen toplam hasta sayısına dayanmaktadır.

MOTIVATE çalışmaları 96 hafta sonrasına, maravirok tedavisinin uzun dönemli etkilerini değerlendirmek için 5 yıllık bir gözlem fazı ile uzatılmıştır. Uzun Dönemli Güvenlilik/Seçili Sonlanım Noktaları (LDG/SSN) arasında maravirok tedavisi sırasında ölüm, AIDS'i tanımlayan olaylar, karaciğer yetmezliği, miyokard enfarktüsü/kardiyak iskemi, maligniteler, rabdomyoliz ve diğer ciddi enfeksiyonlar gözlenmiştir. Bu gözlem fazında, maravirok kullanan gönüllülerde bu seçili sonlanım noktalarının oluşma sıklığı çalışmalardaki önceki zaman noktalarında gözlenen sıklıkla uyumlu olmuştur.

Daha önce tedavi görmemiş hastalarda ACTG kriterlerine göre evre 3 ve 4 laboratuvar anormalliklerinin sıklığı maravirok ile efavirenz tedavi grupları arasında benzer olmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler:

Bugüne kadar yapılan klinik çalışmalarda verilen en yüksek doz 1200 mg'dır. Doz kısıtlayıcı advers reaksiyon ise postural hipotansiyon olmuştur.

Köpeklerde ve maymunlarda, insanda önerilen maksimum doz olan günde iki kez 300 mg kullanımında beklenen plazma konsantrasyonlarının sırası ile 6 ve 12 katı konsantrasyonlarda, QT aralığında uzama görülmüştür. Bununla birlikte; plasebo + OAPT rejimi ile karşılaştırıldığında, önerilen dozda maravirok kullanılan Faz 3 çalışmalarında ya da özel olarak maravirokun QT aralığını uzatma olasılığını değerlendirmeye yönelik bir farmakokinetik çalışmada klinik olarak anlamlı olan bir QT uzaması gözlenmemiştir.

Tedavi:

CESENTRI'nin doz aşımında kullanılabilecek spesifik bir antidot mevcut değildir. Doz aşımı tedavisi; hastanın sırt üstü yatırılması, yaşamsal bulgularının dikkatlice değerlendirilmesi, kan basıncının ölçülmesi ve EKG'sinin çekilmesini içeren genel destekleyici önlemlerden oluşmalıdır.

Gerektiği durumlarda, emilmemiş aktif maravirok kusma veya gastrik lavaj yoluyla vücuttan atılabilir. Emilmemiş etkin maddenin uzaklaştırılmasında aktif kömür de yardımcı olabilir. Maravirokun plazma proteinlerine orta düzeyde bağlanması nedeniyle, bu ilacın uzaklaştırılmasında diyaliz yararlı olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan antiinfektifler, diğer antiviraller
ATC kodu: J05AX09

Etki mekanizması:

Maravirok, “CCR5 antagonistleri” olarak adlandırılan sınıfın bir üyesidir. Maravirok, selektif olarak insan kemokin reseptörü CCR5’e bağlanarak CCR-tropik HIV-1’in hücreye girmesini engeller.

In vitro antiviral aktivite:

Maravirokun, CXCR4’ü giriş eş-reseptörü olarak kullanan virüslere (çift-tropik ya da CXCR4 tropik virusler. Bundan böyle toplu olarak “CXCR4 kullanan virüs” olarak adlandırılacaklardır) karşı *in vitro* olarak antiviral etkinliği yoktur. 43 primer HIV1 klinik izolatında serum ayarlanmış EC90 değeri 0,57 (0,06-10,7) ng/ml olup, test edilen farklı alt türler arasında anlamlı değişiklikler yoktur. Maravirokun HIV-2’ye karşı antiviral etkinliği değerlendirilmemiştir.

Hücre kültüründe diğer antiretroviral tıbbi ürünlerle kullanıldığında, maravirok kombinasyonu bir dizi NRTİ, NNRTİ, Pİ ya da HIV füzyon inhibitörü enfuvirtid ile antagonistik olmamıştır.

Direnç:

Maraviroktan viral kaçış iki yola olur: Giriş eş-reseptörü olarak CXCR4’ü kullanan (CXCR4 kullanan virüs) virüsün seleksiyonu ya da yalnızca CCR5’i (CCR5-tropik virüs) kullanmaya devam eden virüsün seleksiyonu.

In vitro:

İki CCR5-tropik virüsün (0 laboratuvar suşu, 2 klinik izolat) seri pasajlarının ardından, maraviroka duyarlılığı azalmış HIV-1 varyantları *in vitro* seleksiyona uğramıştır. Maraviroka dirençli suşlar CCR5 tropik kalmaya devam etmiş ve CCR5-tropik virüsten CXCR4 kullanan virüse dönüşüm olmamıştır.

Fenotipik direnç:

Maravirokun çeşitli dilüsyonlarda kullanıldığı deneylerde, maraviroka dirençli virüsler için konsantrasyon yanıt eğrileri fenotipik olarak %100 inhibisyona ulaşmayan eğriler olma özelliğindedir (maksimum inhibisyon yüzdesi <%100). Geleneksel IC₅₀/IC₉₀ kere değişiklik, bazen anlamlı olarak azalmış duyarlılığa karşın bu değerler değişmeden kalabildikleri için, fenotipik direnci ölçmekte yararlı bir parametre değildir.

Genotipik direnç:

Mutasyonların gp120 zarf glikoproteininde (CCR5 reseptörüne bağlanan viral protein) toplandığı saptanmıştır. Bu mutasyonların pozisyonları farklı izolatlar arasında tutarlı değildir. Dolayısı ile, bu mutasyonların, diğer virüslerdeki maravirok duyarlılığı ile ilişkisi bilinmemektedir.

In vitro çapraz direnç:

Nükleozit analog revers transkriptaz inhibitörlerine (NRTİ), non-nükleozit analog revers transkriptaz inhibitörlerine (NNRTİ), proteaz inhibitörlerine (Pİ) ve enfuvirtide dirençli HIV-1 klinik izolatlarının hepsi hücre kültüründe maraviroka duyarlı olmuştur. *In vitro* olarak ortaya çıkan maraviroka dirençli virüsler, füzyon inhibitörü enfuvirtid ve proteaz inhibitörü sakuinavire duyarlı kalmaya devam etmiştir.

In vivo:

Daha önce tedavi görmüş hastalar

Pivot çalışmalarda (MOTIVATE 1 ve MOTIVATE 2), hastaların %7,6'sında tarama ve başlangıç arası dönemde (4-6 haftalık bir dönem), CCR5-tropikten CXCR4-tropik virüse ya da çift/karma tropik virüse geçişten kaynaklanan bir tropizm değişikliği olmuştur.

CXCR4 kullanan virüslerle başarısızlık:

Maravirok tedavisinin başarısız olduğu hastaların yaklaşık %60'ında CXCR4 kullanan virüs saptanırken, plasebo+OAPT kolunda tedavinin başarısız olduğu hastalarda bu oran %6 olmuştur. Tedavi sırasında ortaya çıkan CXCR4 kullanan virüsün olası kaynağını araştırmak için, tedavi başarısız olduğunda CXCR4 kullanan virüs saptanan 20 temsilci hastada (16 hasta maravirok kolundan ve 4 hasta plasebo+OAPT kolundan) ayrıntılı bir klon analizi yapılmıştır. Bu analiz, CXCR4 kullanan virüsün başlangıçta CCR5-tropik virüsü olan bir hastada mutasyondan kaynaklanmaktan çok daha önceden var olan ve başlangıçta saptanmayan bir CXCR4 kullanan virüs rezervuarından kaynaklandığını göstermiştir. Başlangıçta CCR5-tropik virüsü olan hastalarda, CXCR4 kullanan virüs nedeni ile maravirok tedavisinin başarısız olmasını takiben yapılan bir tropizm analizi, 35 günü aşmayan bir takip süresi içinde 36 hastadan 33'ünde virüs popülasyonunun CCR5 tropizmine geri döndüğünü göstermiştir.

Mevcut verilere göre, CXCR4 kullanan virüs nedeni ile tedavi başarısız olduğu sırada diğer antiviral ilaçlara direnç kalıbı, başlangıçtaki CCR5-tropik popülasyonun direnç kalıbına benzer görünmektedir. Bu nedenle, tedavi rejiminin seçiminde, daha önce saptanmamış CXCR4 kullanan popülasyonunun (minör viral popülasyon) bir kısmını oluşturan virüslerin CCR5-tropik popülasyonun direnç kalıbı ile aynı direnç kalıbını taşıdıkları varsayılmalıdır.

CCR5-tropik virüse bağlı başarısızlık:

Fenotipik direnç:

Maravirok tedavisinin başarısız olduğu sırada CCR5-tropik virüsü olan 58 hastadan 22'sinde virüsün maraviroka duyarlılığı azalmıştır. Kalan 36 hastayı temsil eden grupta yapılan araştırmada, viroloji analizi sonucu virüsün maraviroka duyarlılığının azaldığına dair bir kanıt belirlenmemiştir. Bu ikinci grupta, düşük tedavi uyumu ile ilgili belirteçler (düşük ve değişkenlik gösteren ilaç seviyeleri ve hesaplanan OAPT rezidüel duyarlılık skorunun sıklıkla yüksek olması) olmuştur. Yalnızca CCR5-virüsü tedavisinin başarısız olduğu hastalarda, eğer maksimum inhibisyon yüzdesi (MPI) \geq % 95 (Phenosense Entry testi) ise, maravirokun halen aktif olduğu düşünülmelidir. MPI değerleri $<$ %95 olan virüslerin *in vivo* rezidüel aktivitesi belirlenmemiştir.

Genotipik direnç:

Maravirok içeren tedavi gören hastaların oldukça az bir miktarında fenotipik direnç ile tedavi başarısız olmuştur (maksimum inhibisyon yüzdesinin $<$ %95 olduğu ilaç bağlı CCR5 kullanabilme durumu). Bugüne dek bir mutasyon signatürü bulunmamıştır. Tespit edilmiş olan gp120 aminoasit değişimleri duruma bağlı olup, maravirok duyarlılığı açısından kendiliğinden öngörülememektedir.

Klinik sonuçlar:

Daha önce tedavi görmüş CCR5-tropik virüsü ile enfekte hastalarda sonuçlar:

Monogram Trofile Testi ile tespit edilmiş CCR5 tropik HIV-1 ile enfekte hastalarda maravirokun (diğer antiretroviral tıbbi ürünlerle kombinasyon şeklinde) plazma HIV RNA seviyeleri ve CD4+ hücre sayısı üzerindeki klinik etkililiği, iki pivotal, randomize, çift kör, çok merkezli çalışmada (MOTIVATE 1 ve MOTIVATE 2, n=1076) değerlendirilmiştir.

Bu çalışmalar için seçilen hastalar, daha önce en az 3 antiretroviral tıbbi ürün sınıfı (≥ 1 nükleozit revers transkriptaz inhibitörleri (NRTİ), ≥ 1 nükleozit dışı revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTİ), ≥ 2 proteaz inhibitörleri (PI), ve/veya enfurvirtid) ile tedavi görmüş ya da her bir sınıfın en az bir üyesine dirençli olduğu belgelenmiş hastalar olmuştur. Hastalar, 2:2:1 oranında günde tek doz maravirok 300 mg (doz eşdeğeri) ya da günde iki kez maravirok 300 mg (doz eşdeğeri) ya da günde iki kez plasebo + 3 ila 6 antiretroviral tıbbi üründen oluşan (düşük doz ritonavir dışında) optimize arka plan tedavisi gruplarına randomize edilmişlerdir. OAPT hastanın önceki tedavi öyküsüne ve başlangıçtaki genotipik ve fenotipik viral direnç ölçümlerine göre seçilmiştir.

Tablo 4: Hastaların demografik ve başlangıç özellikleri (toplanmış çalışmalar (MOTIVATE 1 ve MOTIVATE 2))

Demografik ve başlangıç özellikleri	Günde iki kez Maravirok 300 mg + OAPT	Plasebo + OAPT
	N = 426	N = 209
Yaş (yıl) (Aralık, yıl)	46,3 21-73	45,7 29-72
Erkek cinsiyet	% 89,7	% 88,5
İrk (beyaz/zenci/diğer)	%85,2 / %12 / %2,8	%85,2 / %12,4 / %2,4
Ortalama başlangıç HIV-1 RNA (log ₁₀ kopya/ml)	4.,85	4,86
Medyan başlangıç CD4+ hücre Sayısı (hücre/mm ³) (Aralık hücre/mm ³)	166,8 (2,0-820,0)	171,3 (1,0-675,0)
Taramadaki viral yük ≥ 100.000 kopya/ml	179 (%42,0)	84 (%40,2)
Başlangıç CD4+ hücre sayısı ≤ 200 hücre/mm ³	250 (%58,7)	118 (% 56,5)
GSS skorlarına göre hasta sayısı (yüzde) ¹ :		
0	102 (%23,9)	51 (%24,4)
1	138 (%32,4)	53 (%25,4)
2	80 (%18,8)	41 (%19,6)
≥ 3	104 (%24,4)	59 (%28,2)

¹GeneSeq direnç testine göre.

Beyaz ırk dışındaki etnik kökenlerden sınırlı sayıda hasta pivot çalışmalara dahil edilmiştir. Bu nedenle, bu hasta popülasyonlarına ait veriler son derece kısıtlıdır.

Çift/Karma tropik ya da CXCR4 ile sonlanan bir tropizm değişikliği nedeni ile tedavinin başarısız olduğu hastalarda, CD4+ hücre sayısında başlangıçtan itibaren ortalama artış, günde iki kez maravirok 300 mg + OAPT (+56 hücre/mm³) grubunda, tropizme bakmasızın plasebo + OAPT grubunda başarısız olunan hastalarda belirlenenden (+13,8 hücre/mm³) daha yüksek olmuştur.

Tablo 5: 48. haftada etkililik sonuçları (toplanmış çalışmalar (MOTIVATE 1 ve MOTIVATE 2))

Sonuç	Günde 2 kez Maravirok 300 mg + OAPT N=426	Plasebo + OAPT N=209	Fark¹ (Güven Aralığı²)
HIV-1 RNA Başlangıca göre ortalama değişiklik (log kopya/ml)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327, -0,783)
HIV-1 RNA <400 kopya/ml olan hastaların yüzdesi	%56,1	%22,5	Olasılıklar oranı: 4,76 (3,24, 7,00)
HIV-1 RNA <50 kopya/ml olan hastaların yüzdesi	%45,5	%16,7	Olasılıklar oranı: 4,49 (2,96, 6,83)
CD4+ hücre sayısı Başlangıca göre ortalama değişiklik (Hücre/ μ l)	122,78	59,17	63,13 (44,28, 81,99) ²

¹ p-değerleri <0,0001

² Güven aralığı %97,5 olan HIV-1 RNA'da başlangıca göre ortalama değişiklik dışında tüm etkililik sonlanım noktaları için güven aralığı %95 olmuştur.

MOTIVATE çalışmalarının tropizmi taramak için daha duyarlı bir test kullanarak (Trofile ES) yapılan bir retrospektif analizinde, başlangıçta yalnızca CCR5 tropik virüs saptanan hastalarda yanıt oranları (48. haftada <50 kopya/ml) maravirok + OAPT ile tedavi edilen hastalarda (n=328) % 48,2 ve plasebo+OAPT ile tedavi edilenlerde (n=178) %16,3 olmuştur.

Analiz edilen tüm hasta alt gruplarında günde iki kez maravirok 300 mg + OAPT, plasebo+OAPT rejiminden üstün olmuştur (bkz. Tablo 6). En kötü sonuçlar, başlangıçta CD4+ sayısı çok düşük hastalarda (<50 hücre/ μ l) elde edilmiştir. Bu alt grupta yaygın direnç ve başlangıçta yüksek viral yük gibi yüksek derecede kötü prognoztik belirteçler olmuştur. Bununla birlikte, plasebo+ OAPT tedavisi ile karşılaştırıldığında, maravirok ile anlamlı olarak daha fazla yarar sağlandığı gösterilmiştir (bkz. Tablo 6).

Tablo 6: Alt gruplara göre 48. haftada <50 kopya/ml'e ulaşılan hasta oranları (toplanmış çalışmalar (MOTIVATE 1 ve MOTIVATE 2))

Altgruplar	HIV-1 RNA <50 kopya/ml	
	Günde iki kez Maravirok 300 mg + OAPT N=426	Plasebo + OAPT N=209
Taramada HIV-1 RNA (kopya/ml): <100.000 ≥100.000	%58,4 %34,7	%26,0 %9,5
Başlangıç CD4+ (hücre/μl): <50 50-100 101-200 201-350 ≥350	%16,5 %36,4 %56,7 %57,8 %72,9	%2,6 %12,0 %21,8 %21,0 %38,5
OAPT'ta bulunan aktif ARV sayısı ¹ : 0 1 2 ≥3	%32,7 %44,5 %58,2 %62	%2,0 %7,4 %31,7 %38,6

¹GSS'ya göre.

Daha önce tedavi görmüş, CCR5-tropik olmayan virüs ile enfekte hastalarda yapılan çalışmalar:

Çalışma A4001029; MOTIVATE 1 ve MOTIVATE 2 çalışmalarına benzer tasarımda, çift/karma ya da CXCR4 tropik HIV-1 ile enfekte hastalarda yapılan bir araştırma olmuştur. Bu çalışmada, plasebo ile karşılaştırıldığında, maravirok kullanımı HIV 1 RNA'daki anlamlı düşüş ile bağlantılı olmamıştır ve CD4+ hücre sayısı üzerinde bir advers etki görülmemiştir.

Daha önce tedavi görmemiş, CCR5-tropik virüs ile enfekte hastalarda yapılan çalışmalar:

Randomize, çift kör bir çalışmada (MERIT), her ikisi de zidovudin/lamivudin ile kombinasyon şeklinde olmak üzere, maravirok ve efavirenz karşılaştırılmıştır (n=721, 1:1). 48 haftalık tedaviden sonra, HIV-1 RNA <50 kopya/ml sonlanım noktasına erişme açısından, maravirokun efavirenzden daha aşağıda olmadığı gösterilememiştir (sırasıyla %65,3'e karşı %69,3, alt güven sınırı -%11,9). Etkili olmaması nedeni ile, daha yüksek sayıda maravirok kullanan hasta tedaviyi bırakmıştır (43'e karşın 15) ve etkililiğin görülmediği hastalar arasında NRTİ direnci (başta lamivudin) kazanan hasta oranı maravirok kolunda daha yüksek olmuştur. Advers olaylara bağlı olarak tedaviyi bırakanların oranı maravirok kullanan hastalarda daha düşük olmuştur (15'e karşın 49).

Hepatit B ve/veya hepatit C virüsü ile eş zamanlı enfeksiyon görülen hastalarda yapılan çalışmalar:

HIV RNA'sı değeri <50 kopya/ml olan, Hepatit C ve/veya Hepatit B virüsü ile eş zamanlı enfeksiyon görülen CCR5-tropik HIV-1 enfeksiyonlu gönüllülerde diğer antiretroviral ajanlar ile kombinasyon halinde maravirokun hepatik güvenliliği çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Maravirok grubuna 70 gönüllü (Child-Pugh

Sınıf A, n=64; Child-Pugh Sınıf B, n=6) randomize edilirken, plasebo grubuna 67 gönüllü (Child-Pugh Sınıf A, n=59; Child-Pugh Sınıf B, n=8) randomize edilmiştir.

Birincil hedef, 48. haftada Derece 3 ve 4 ALT anomalilerinin (başlangıç ALT değeri \leq normalin üst sınırı (ULN) ise $>5x$ ULN veya başlangıç ALT değeri $>ULN$ ise $>3,5x$ başlangıç) insidansını değerlendirmektir. 48. hafta itibariyle her bir tedavi kolundan bir gönüllü birincil sonlanım noktasına ulaşmıştır (plasebo kolu için 8. hafta ve maravirok kolu için 36. hafta).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Maravirokun emilimi çoklu zirveler ile değişkendir. Sağlıklı gönüllülere tek doz 300 mg tablet verilmesini takiben, maravirok plazma konsantrasyonlarında medyan zirveye 2. saatte ulaşılır (aralık 0,5-4 saat). Doz aralığının üzerinde oral maravirok farmakokinetiği doza bağlı değildir. 100 mg'lik bir dozun mutlak biyoyararlılığı %23 olup, 300 mg'lik dozda bunun %33 olması beklenir. Maravirok, hücre dışına atılımda taşıyıcı olan P-glikoprotein için bir substrattır.

300 mg'lik tabletin yüksek yağ içeren bir kahvaltılı ile eş zamanlı verilmesi maravirokun C_{maks} değerini ve EAA'yı %33 oranında azaltmıştır. Tablet formu ile yapılan çalışmalar, daha yüksek dozlardaki gıda etkisinde azalma göstermiştir.

Tablet formunun kullanıldığı çalışmalarda gıda kısıtlaması yapılmamıştır. Çalışmalar, tok veya aç karnına kullanım durumu ile ilişkili herhangi bir etkililik veya güvenilirlik sorunu göstermemiştir. Bu nedenle, maravirok önerilen dozlarda gıda ile birlikte veya tek başına kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.2).

Dağılım:

Maravirok insan plazma proteinlerine bağlıdır (yaklaşık %76 oranında) ve albümin ve alfa-1 asit glikoproteine karşı orta düzeyde afinite sergiler. Maravirokun dağılım hacmi yaklaşık 194 litredir.

Biyotransformasyon:

İnsanlarda yapılan çalışmalar ve insan karaciğer mikrozomları ve eksprese edilen enzimler ile yapılan *in vitro* çalışmalar, maravirokun başlıca sitokrom P450 sistemi ile temel olarak HIV-1'e karşı inaktif metabolitlerine metabolize olduğunu göstermiştir. *In vitro* çalışmalar, CYP3A4'ün maravirok metabolizmasından sorumlu majör enzim olduğunu ortaya koymuştur. *In vitro* çalışmalar aynı zamanda polimorfik enzimler olan CYP2C9, CYP2D6 ve CYP2C19'un maravirok metabolizmasına anlamlı bir katkısı olmadığını göstermiştir.

Maravirok, 300 mg'lik tek oral dozdan sonra kan dolaşımında bulunan major bileşendir (radyoaktivitenin yaklaşık %42'si). İnsanlarda dolaşımdaki en önemli metabolit N-dealkilasyon ile oluşan bir ikincil amindir (radyoaktivitenin yaklaşık %22'si). Bu polar metabolitin önemli bir farmakolojik aktivitesi yoktur. Diğer metabolitler mono-oksidasyon ürünüdür ve plazma radyoaktivitesinde yalnızca minör bileşenlerdir.

Eliminasyon:

^{14}C ile işaretlenmiş tek doz 300 mg maravirok kullanılarak bir kütle dengesi/atılım çalışması yapılmıştır. 168 saatte radyoaktif işaretin yaklaşık %20'si idrarda, %76'sı feçeste saptanmıştır.

İdrarda (dozun ortalama %8'i) ve feçeste (dozun ortalama % 25'i) bulunan en önemli bileşen maraviroktur. Kalan doz metabolit olarak atılır. İntravenöz yoldan verilmesini takiben (30 mg), maravirokun yarılanma ömrü 13,2 saattir; dozun %22'si değişmeden idrarla atılır ve toplam klirens ve böbrek klirensi sırasıyla 44,0 l/saat ve 10,17 l/saattir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda maravirokun farmakokinetiği belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Yaşlılar:

Faz 1/2a ve Faz 3 çalışmalarının popülasyon analizi (16-65 yaş) yapılmıştır ve yaştan bir etkisi gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği:

Bir çalışmada, tek doz 300 mg maravirokun şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 ml/dakika, n=6) ya da son evre böbrek hastalığı (ESRD) olan gönüllülerdeki farmakokineği sağlıklı gönüllülerdeki (n=6) ile karşılaştırılmıştır. Maravirok için EAA_{sonsuz} (% CV) geometrik ortalaması aşağıdaki gibidir:

Sağlıklı gönüllüler (normal böbrek fonksiyonu) 1348,4 ng·s/ml (%61); şiddetli böbrek yetmezliği 4367,7 ng·s/ml (% 52); ESRD (diyaliz sonrası doz) 2677,4 ng·s/ml (%40) ve ESRD (diyaliz öncesi doz) 2805,5 ng·s/ml (%45). C_{maks} değerleri (% CV) sağlıklı gönüllülerde (normal böbrek fonksiyonu) 335,6 ng/mL (%87); şiddetli böbrek yetmezliğinde 801,2 ng/ml (%56); ESRD'de 576,7 ng/mL (% 51) (diyaliz sonrası doz) ve 478,5 ng/ml (%38 (diyaliz öncesi doz) olmuştur. Diyalizin ESRD hastalarında kan seviyelerine etkisi çok küçük olmuştur. 300 mg'lık tek doz maravirok ile şiddetli böbrek yetmezliği ve ESRD'de gözlenen seviyeler, normal böbrek fonksiyonuna sahip sağlıklı gönüllülerle yapılan çalışmalarda gözlenen aralık içinde olmuştur. Bu nedenle, beraberinde güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olmadığı takdirde maravirok kullanan böbrek yetmezliği hastalarında doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 4.5).

Ek olarak, hafif böbrek yetmezliği (CL_{cr} >50 ve ≤80 ml/dakika, n=6) ve orta derecede böbrek yetmezliği (CL_{cr} ≥30 ve ≤50 ml/dakika, n=6) olan gönüllülerde günde iki kez sakuinavir/ritonavir 1000/100 mg (güçlü bir CYP3A4 inhibitörü) ile kombine olarak verilen çoklu doz maravirokun farmakokinetiği yedi gün boyunca sağlıklı gönüllülerle (n=6) karşılaştırılmıştır. Gönüllüler farklı doz sıklıklarında 150 mg maravirok almışlardır (sağlıklı gönüllüler her 12 saatte bir; hafif böbrek yetmezliği olanlar her 24 saatte bir; orta dereceli böbrek yetmezliği olanlar her 48 saatte bir). 24 saat boyunca maravirokun ortalama konsantrasyonu (C_{avg}) normal böbrek fonksiyonu, hafif böbrek yetmezliği ve orta dereceli böbrek yetmezliği olan deneklerde sırası ile 445,1 ng/ml, 338,3 ng/ml, ve 223,7 ng/ml olmuştur. Orta dereceli böbrek yetmezliği olan deneklerde 24-48 saat C_{avg} maravirok düşük olmuştur (C_{avg}: 32,8 ng/ml). Bu nedenle, böbrek yetmezliği hastalarında 24 saatten uzun doz sıklıkları 24-48 saat arasında yetersiz kan seviyelerine neden olabilir.

Maraviroku güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanan renal yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gereklidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4 ve 4.5).

Karaciğer yetmezliği:

Maravirok, başlıca karaciğerde metabolize ve elimine edilir. Bir çalışmada, 300 mg'lık günde tek doz maravirokun hafif karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf A, n=8) ve orta dereceli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf B, n=8) olan hastalardaki farmakokinetiği sağlıklı gönüllülerdeki ile karşılaştırılmıştır (n=8). C_{maks} ve EAA_{son} geometrik ortalaması, normal

karaciğer fonksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında, hafif karaciğer yetmezliğinde sırasıyla %11 ve %25 ve orta dereceli böbrek yetmezliğinde ise sırası ile %32 ve %46 daha yüksek bulunmuştur. Orta dereceli karaciğer yetmezliğinin etkileri, metabolik kapasitesi azalmış hastalarla ilgili verilerin kısıtlılığı ve bu hastalardaki yüksek böbrek klirensi nedeni ile, tam değerlendirilemeyebilir. Bu nedenle, sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda maravirokun farmakokinetiği incelenmemiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Irk:

Beyaz, Asya kökenli ve zenci gönüllülerde ırkları ile ilgili farklılık gözlenmemiştir. Diğer ırklarda farmakokinetik değerlendirilmemiştir.

Cinsiyet:

Cinsiyet ile ilgili farmakokinetik farklılıklar gözlenmemiştir.

Farmakogenomik:

Maravirokun farmakokinetiği CYP3A5 aktivitesine ve ekspresyon seviyesine bağlıdır ve genetik varyasyona göre düzenlenebilir. Fonksiyonel CYP3A5 (CYP3A5*1 alleli) olan kişilerde, CYP3A5 aktivite defekti (örneğin; CYP3A5*3, CYP3A5*6 ve CYP3A5*7) olanlarla karşılaştırıldığında, maraviroka maruziyette azalma görülmüştür. CYP3A5 allel sıklığı etnisiteye bağlıdır: Beyazların çoğu (yaklaşık %90) CYP3A5 substratlarının zayıf metabolizörleridir (fonksiyonel CYP3A5 allellerinin hiçbir kopyası bulunmamaktadır); Afrika-Amerikalıların yaklaşık %40'ı ve Sahraaltı Afrikalıların %70'i ise büyük metabolizörlerdir (fonksiyonel CYP3A5 allellerinin iki kopyası bulunmaktadır).

Sağlıklı gönüllülerde gerçekleştirilen bir Faz 1 çalışmasında, büyük maravirok metabolizması sunan bir CYP3A5 genotipi bulunan siyahlar (2 CYP3A5*1 alleli; n=12) günde iki kez 300 mg maravirok dozunda, zayıf maravirok metabolizması sunan CYP3A5 genotipi (CYP3A5*1 alleli olmayan) bulunan siyahlar (n=11) ve beyazlar (n=12) ile karşılaştırıldığında, sırasıyla %37 ve %26 daha düşük EAA değerleri göstermiştir. Büyük ve zayıf CYP3A5 metabolizörleri arasındaki maravirok maruziyeti farklılığı, maravirok ve güçlü bir CYP3A inhibitörü birlikte uygulandığında azalmıştır: Darunavir/Kobistat (800/150 mg) varlığında günde bir kez 150 mg maravirok dozunda büyük CYP3A5 metabolizörleri (n=12), zayıf CYP3A5 metabolizörleri (n=11) karşılaştırıldığında, %17 daha düşük EAA değeri göstermiştir.

Faz 1 çalışmasındaki tüm gönüllüler, daha önce tedavi görmemiş hastalar üzerinde yapılan Faz 3 çalışmasındaki (MERIT) maravirok (75 ng/ml) ile yakın maksimum virolojik etkililikle bağlantılı olduğu görülen C_{avg} konsantrasyonlarına ulaşmıştır. Bu yüzden, ırka bağlı CYP3A5 genotip prevalansındaki farklılıklara karşın, CYP3A5 genotipinin maravirok maruziyeti üzerindeki etkisinin klinik açıdan anlamlı olduğu düşünülmemektedir ve dolayısıyla CYP3A5 genotipi, ırk veya etnisiteye göre maravirok doz ayarlaması gerekmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Birincil farmakolojik etkinlik (CCR5 reseptör afinitesi) maymunda görülmüş (%100 reseptör işgal oranı); fare, sıçan, tavşan ve köpekte kısıtlı olmuştur. Genetik delesyonu nedeni ile CCR5 reseptörleri bulunmayan fare ve insanlarda anlamlı advers sonuçlar bildirilmemiştir.

In vitro ve *in vivo* çalışmalar; maravirokun tedavi edici dozlarının üzerindeki dozlarda, aritmi belirtisi olmaksızın, QTc aralığını uzatma potansiyeli olduğunu göstermiştir.

Sıçanlarda yapılan tekrarlayan doz toksisitesi çalışmalarında, toksisite için birincil hedef organ karaciğer olarak belirlenmiştir (transaminazlarda artış, safra kanalı hiperplazisi ve nekroz).

Maravirok karsinojenik potansiyeli açısından 6 ay süreli bir transgenik fare çalışması ve sıçanlarla yapılan 24 haftalık bir çalışma ile değerlendirilmiştir. Günde iki kez 300 mg dozunda insanların maruz kaldığı seviyelerin 7 ila 39 katı (bağlanmamış EAA 0-24 saatlik ölçüm) sistemik seviyelerde, farede tümör insidansında istatistiksel olarak anlamlı bir artış bildirilmemiştir. Sıçanlarda, insanda beklenen maruziyetin 21 katı seviyesindeki sistemik maruziyette maravirok verilmesi tiroit adenomu ve beraberinde karaciğerde uyum sağlayıcı değişikliklere neden olmuştur. Bu bulguların insanlarla ilgisi düşüktür. Ek olarak, insanlarda beklenen serbest seviyelerin en az 15 katı sistemik seviyelerle yapılan bir çalışmada, sıçanlarda kolanjiosarkoma (900 mg/kg doz seviyesinde erkeklerde 2/60 oranında) ve kolanjioma (500 mg/kg doz seviyesinde dişilerde 1/60 oranında) bildirilmiştir.

Bakteriyel revers mutasyon, insan lenfositlerinde kromozom mutasyonları ve sıçan kemik iliği mikronukleusu çalışması dahil bir dizi *in vitro* ve *in vivo* deneyde maravirok mutajenik ya da genotoksik olmamıştır.

Maravirok, erkek ve dişi sıçanlarda çiftleşme ve fertilitiyi bozmamıştır ve 1000 mg/kg dozlarına kadar maravirok verilen erkeklerde spermi etkilememiştir. Bu doz seviyesi, günde iki kez 300 mg uygulama ile oluşan tahmini serbest klinik EAA'nın 39 katına denk düşmektedir.

Embriyofetal gelişim çalışmaları, fareler ve tavşanlarda günde iki kez 300 mg uygulama ile oluşan tahmini serbest klinik EAA'nın yaklaşık 34 ila 39 katı dozlarda yapılmıştır. Tavşanda, anneye toksik dozlarda 7 fetüste ve bir fetüste de bu dozun yarısına denk düşen 75 mg/kg'lık dozda dış anomaliler gelişmiştir.

Doğum öncesi ve sonrası gelişim çalışmaları farelerde günde iki kez 300 mg uygulama ile oluşan tahmini serbest klinik EAA'nın yaklaşık 27 katı dozlarda yapılmıştır. Gerek yetiştirme döneminde gerekse erişkin erkek sıçanlarda hareketlilikte artış görülürken dişilerde herhangi bir etki görülmemiştir. Bu yavrularla ilgili fertilitite ve üreme performansı dahil diğer gelişme parametreleri anneye maravirok uygulanmasından etkilenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selülöz
Anhidroz kalsiyum hidrojen fosfat
Sodyum nişasta glikolat
Magnezyum stearat
Poli (vinil alkol)
Titanyum dioksit
Makrogol 3350
Talk
Soya lesitini
İndigo karmin alüminyum lake (E132)

6.2. Geçimsizlikler

Veri mevcut değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Çocuk emniyetli alüminyum/polietilen tereftalat (PET) kapak folyolu polivinil klorür (PVC) blister ambalajlarda 150 mg ya da 300 mg dozlarında 30, 60, 90 ya da 180 (2 x 90) adet film kaplı tablet.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj atıklarının kontrolü yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Büyükdere Cad. No.173 1. Levent Plaza B Blok
34394 1. Levent/İstanbul
Telefon: 0212 339 44 00
Faks: 0212 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI

2016/627

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.08.2016
Ruhsat yenileme tarihi: 04.10.2021

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ