

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

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:

Sodyum nişasta glikolat.... 18 mg

Soya lesitin 0.84 mg

Diğer yardımcı maddeler için 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 güvenlik verilerine dayanmaktadır (bkz bölüm 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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 (bakınız 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. 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.

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.

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 Yardımcı Maddeler).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hastalar, CELSENTRI dahil olmak üzere, mevcut antiretroviral tedavilerin, HIV'in cinsel temas ya da kan yolu ile başkalarına bulaşma riskini önlediğinin kanıtlanmadığı konusunda bilgilendirilmelidir. Bulaşmanın önlenmesi için gereken önlemler ulusal kılavuzlara göre alınmalıdır.

CELSENTRI HIV enfeksiyonunu iyileştirmez.

Karaciğer Yetmezliği

Altta yatan önemli bir karaciğer hastalığı olan hastalarda CELSENTRI'nin etkililik ve güvenliği araştırılmamıştır.

CELSENTRI kullanımına eşlik eden ve alerjik özellikleri olan hepatotoksisite ve karaciğer yetmezliği olguları bildirilmiştir. Karaciğer fonksiyon testlerinde gözlenen ACTG Evre 3-4 anormalliklerde genel bir artış olmasa da, daha önce tedavi almış HIV enfeksiyonu hastalarında yapılan çalışmalarda karaciğerle ilgili advers reaksiyonlarda bir artış gözlenmiştir. Maravirok kullanımı ile ilgili olarak hepatotoksisite ve alerjik özellikler gösteren karaciğer yetmezliği olguları bildirilmiştir. Ek olarak, her ne kadar karaciğer fonksiyon testlerinde daha önce tedavi görmüş HIV enfeksiyonu hastalarında, maravirok kullanımı sırasında ACTG Evre 3/4 karaciğer fonksiyon testleri anormalliklerinde genelde bir artış olmasa da, karaciğer ile ilgili advers olaylarda bir artış görülmüştür (bkz bölüm 4.8). Daha önce tedavi görmemiş hastalarda hepatobilyer hastalıklar sık değildir ve tedavi grupları arasında dengelidir (bkz bölüm 4.8). Öncesinde kronik aktif hepatit dahil karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, kombinasyon antiretroviral tedavi sırasında karaciğer fonksiyon bozukluklarında artış olabilir ve standart uygulamaya göre takip edilmelidir.

Akut hepatit belirti ve semptomlarını gösteren hastalarda, özellikle ilaca bağlı aşırı duyarlılıktan şüpheleniliyorsa ya da döküntü ya da olası bir aşırı duyarlılığın sistemik semptomları (örneğin kaşıntılı deri döküntüsü, eozinofili ya da IgE artışı) ile birlikte karaciğer transaminazlarında artış varsa, CELSENTRI'nin 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/C antiviral tedavi için, bu ilaçların Kısa Ürün Bilgilerine başvurulmalıdır.

Karaciğer fonksiyonunda azalma ile ilgili veriler kısıtlı olduğundan, bu hastalarda CELSENTRI 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, CELSENTRI 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 CELSENTRI 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 CELSENTRI dikkatli kullanılmalıdır. Daha önce tedavi edilmiş hastaların katıldığı pivot çalışmalarda, plaseboya kıyasla CELSENTRI kolunda daha fazla koroner kalp hastalığı görülmüştür (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, CELSENTRI 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 öyküsü olan ya da eş zamanlı olarak kan basıncını düşürdüğü bilinen ilaç kullanan hastalarda CELSENTRI 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 şiddetli böbrek yetmezliği hastalarında postural hipotansiyon riski artabilir. Bu risk artışını, muhtemelen maravirok maksimum konsantrasyonunda görülen artış tetiklemektedir.

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 KART'a başladıktan sonraki ilk birkaç hafta veya ay içinde gözlenir. Bununla ilgili verilebilecek uygun örnekler sitomegalovirüs retinitisi, genel ve/veya fokal mikobakteriyel enfeksiyonlar ve *Pneumocystis carinii* pnömonisidir. Tüm enflamatuvar semptomlar değerlendirilmeli ve gerekli durumlarda tedaviye başlanmalıdır. Otoimmün hastalıkların da (örn. Graves hastalığı) 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. Diğer fenotipik ve genotipik analizler halen değerlendirilmektedir. Viral tropizm, tedavi öyküsü ya da daha önceden alınan örneklerin

değerlendirilmesi ile saptanamaz; yalnızca hastadan yakın zamanda alınan örnekler, viral tropizmin değerlendirilmesi için kullanılabilir.

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

Minör viral popülasyondan, daha önce saptanmamış CXCR4-tropik virüsde, diğer sınıflardan antiretroviral ilaçlara karşı zeminde bulunan dirençin ve CCR5-tropik virüsde bulunanla benzer olduğu gösterilmiştir.

Bu popülasyonda yapılan bir klinik çalışmanın sonuçlarına göre daha önce tedavi görmemiş hastalarda maravirok önerilmemektedir (bkz bölüm 5.1).

Dozun ayarlanması

CESENTRI konsantrasyonları ve terapötik etkileri değişebileceğinden, CESENTRI ile eş zamanlı olarak CYP3A inhibitörleri ve indükleyicileri verileceği zaman, CESENTRI için uygun doz ayarlamasının yapıldığından emin olmalıdırlar (bkz. bölüm 4.2 ve 4.5). Bu tür durumlarda diğer ilaçların Kısa Ürün Bilgilerine başvurulmalıdır.

Osteonekroz

Etiyolojisinin çok faktörlü (kortikosteroid kullanımı, bifosfonat, alkol tüketimi, şiddetli immünsüpresyon, artmış vücut kitle indeksi) olduğu düşünülmeyle birlikte, başta ileri HIV hastalığı olan ve/veya uzun süreli KART alan hastalarda olmak üzere, 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 benzerdir.

Soya lesitini

CESENTRI soya lesitini ihtiva eder.

Yerfıstığı veya soyaya karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda CESENTRI kullanılmamalıdır.

Sodyum içeriği

CESENTRI'nin her dozu 23 mg'dan daha az sodyum ihtiva etmektedir; yani esasında sodyum içermediği kabul edilebilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CESENTRI sitokrom P450 CYP3A4'nin bir substratıdır. CESENTRI'nin CYP3A'yı indükleyen tıbbi ürünlerle eş zamanlı olarak kullanılması, CESENTRI konsantrasyonlarını düşürebilir ve terapötik etkilerini azaltabilir. CESENTRI CYP3A inhibitörleri ve/veya

indükleyicileri ile birlikte kullanılacağında CELSENTRI için doz ayarlaması önerilir. Eş zamanlı kullanılan tıbbi ürünlerle ilişkin ayrıntılı bilgi aşağıda verilmiştir (bkz. Tablo 1).

İnsan karaciğer mikrozomları ve rekombinant enzim sistemleri ile yapılan çalışmalar CELSENTRI'nin klinik uygulamalardaki konsantrasyonlarda hiçbir majör P450 enzimini (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ve CYP3A4) inhibe etmediğini göstermiştir. CELSENTRI'nin midazolam, oral kontraseptifler etinilestradiol ve levonorgestrel ya da idrarda 6β-hidroksikortisol/kortisol oranı üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisinin olmaması, *in vivo* olarak CYP3A4 inhibisyonu ya da indüksiyonu olmadığını düşündürmektedir. Yüksek dozlarda CELSENTRI maruziyeti, CYP2D6 inhibisyonu olasılığını ekarte etmez. *In vitro* ve klinik verilere dayanarak CELSENTRI'nin eş zamanlı olarak verilen tıbbi ürünlerin farmakokinetiğini etkileme olasılığı düşüktür.

CYP3A inhibitörleri ile birlikte verilmediğinde, böbrek klerensi CELSENTRI'nin toplam klerensinin %23'ünü oluşturur. Gerek aktif gerekse pasif süreçler mevcut olduğu için, böbrek yoluyla vücuttan atılan etkin maddelerin eliminasyonunda rekabet olasılığı vardır. Bununla birlikte, CELSENTRI'nin tenofovir (böbrek yoluyla eliminasyon substratı) ve kotrimoksazol (renal katyon transport inhibitörü olan trimetoprim içerir) ile birlikte verilmesinin CELSENTRI'nin farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmamıştır. Lamivudin/zidovudin ile birlikte verildiğinde CELSENTRI'nin lamivudin (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 183 µM). Bununla birlikte, CELSENTRI digoksinin farmakokinetiğini önemli oranda etkilemez. Maravirokun P-glikoprotein substratı dabigatran eteksilatın 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.

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün (çalışmada kullanılan maravirok dozu)	Etkin madde düzeyleri üzerinde etkiler Geometrik ortalama değişiklik (aksi belirtilmedikçe)	Eş zamanlı kullanım önerileri
Nükleozid/Nükleotid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NRTI'ler)		
Lamivudin 150 mg Günde iki kez (maravirok 300 mg Günde iki kez)	Lamivudin EAA ₁₂ : ↔ 1.13 (0.98, 1.32) Lamivudin C _{max} : ↔ 1.16 (0.88, 1.54) Maravirok konsantrasyonları ölçülmemiştir, etki beklenmemektedir.	Maravirok 300 mg günde iki kez ¹ NRTI'lerle klinik olarak anlamlı etkileşim gözlenmemiştir ve beklenmemektedir.
Tenofovir 300 mg Günde bir kez (maravirok 300 mg Günde iki kez)	Maravirok EAA ₁₂ : ↔ 1.03 (0.98, 1.09) Maravirok C _{max} : ↔ 1.03 (0.90, 1.19) Tenofovir konsantrasyonları ölçülmemiştir, etki beklenmemektedir.	
Zidovudin 300 mg Günde iki kez (maravirok 300 mg Günde iki kez)	Zidovudin EAA ₁₂ : ↔ 0.98 (0.79, 1.22) Zidovudin C _{max} : ↔ 0.92 (0.68, 1.24) Maravirok konsantrasyonları ölçülmemiştir, etki beklenmemektedir.	
İntegraz İnhibitörleri		
Elvitegravir/ritonavir 150/100mg günde bir kez (maravirok 150 mg Günde iki kez)	Maravirok EAA ₁₂ : ↑ 2.86 (2.33-3.51) Maravirok C _{max} : ↑ 2.15 (1.71-2.69) Maravirok C ₁₂ : ↑ 4.23 (3.47-5.16) Elvitegravir EAA ₂₄ : ↔ 1.07 (0.96-1.18) Elvitegravir C _{max} : ↔ 1.01 (0.89-1.15) Elvitegravir C ₂₄ : ↔ 1.09 (0.95-1.26)	Elvitegravir tek ajan olarak sadece ritonavir ile güçlendirilmiş belirli PI'lar ile kombinasyon şeklinde endikedir. Elvitegravirin tek başına maravirok maruziyetini klinik olarak önemli derecede etkilemesi beklenmez ve gözlenen etki ritonavire bağlıdır. Dolayısıyla CELSENTRI dozu ilgili PI/ritonavir kombinasyonu ile eşzamanlı uygulama ile ilgili öneri doğrultusunda ayarlanmalıdır (bkz. 'HIV Proteaz İnhibitörleri').

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün (çalışmada kullanılan maravirok dozu)	Etkin madde düzeyleri üzerinde etkiler Geometrik ortalama değişiklik (aksi belirtilmedikçe)	Eş zamanlı kullanım önerileri
Raltegravir 400 mg Günde iki kez (maravirok 300 mg Günde iki kez)	Maravirok EAA ₁₂ : ↓ 0.86 (0.80, 0.92) Maravirok C _{max} : ↓ 0.79 (0.67, 0.94) Raltegravir EAA ₁₂ : ↓ 0.63 (0.44, 0.90) Raltegravir C _{max} : ↔ 0.67 (0.41, 1.08) Raltegravir C ₁₂ : ↓ 0.72 (0.58, 0.90)	Maravirok 300 mg günde iki kez ¹ ve raltegravir doz ayarlaması yapılmadan eşzamanlı uygulanabilir. Klinik olarak gözlenen anlamlı bir etkileşim yok.
Non-Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NNRTI'leri)		
Efavirenz 600 mg Günde bir kez (maravirok 100 mg BID)	Maravirok EAA ₁₂ : ↓ 0.55 (0.49, 0.62) Maravirok C _{max} : ↓ 0.49 (0.38, 0.63) Efavirenz konsantrasyonları ölçülmemiştir, etki beklenmemektedir.	Güçlü bir CYP3A inhibitörü olmadan efavirenz ile eş zamanlı verildiğinde, Maravirok 600 mg günde iki kez olmalıdır. Efavirenz ve PI kombinasyonu için aşağıya bakınız.
Etravirin 200 mg Günde iki kez (maravirok 300 mg Günde iki kez)	Maravirok EAA ₁₂ : ↓ 0.47 (0.38, 0.58) Maravirok C _{max} : ↓ 0.40 (0.28, 0.57) Etravirin EAA ₁₂ : ↔ 1.06 (0.99, 1.14) Etravirin C _{max} : ↔ 1.05 (0.95, 1.17) Etravirin C ₁₂ : ↔ 1.08 (0.98, 1.19)	Etravirin sadece güçlendirilmiş proteaz inhibitörleri ile kullanım için onaylıdır. Etravirin + PI ile kombinasyon için aşağıdaki açıklamaya bakınız.
Nevirapin 200 mg Günde iki kez (maravirok 300 mg tek doz)	Maravirok EAA ₁₂ : ↔ geçmiş kontrollerle karşılaştırıldığında Maravirok C _{max} : ↑ geçmiş kontrollerle karşılaştırıldığında Nevirapin konsantrasyonları ölçülmemiştir, etki beklenmemektedir.	Geçmişteki kontrollerde maruziyet karşılaştırması ile günde iki kez CELSENTRI 300 mg ¹ ve nevirapinin doz ayarlaması olmaksızın bir arada kullanılması önerilmektedir.

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün (çalışmada kullanılan maravirok dozu)	Etkin madde düzeyleri üzerinde etkiler Geometrik ortalama değişiklik (aksi belirtilmedikçe)	Eş zamanlı kullanım önerileri
Delavirdin	Delavirdin ile eş zamanlı verilmesi ile ilgili mevcut veriler kısıtlıdır. Delavirdine güçlü bir CYP3A inhibitörüdür. Faz 3 çalışmalarındaki popülasyon FK analizi, delavirdine ile birlikte verildiğinde azaltılmış maravirok dozunun, maravirok konsantrasyon seviyesinin yeterli olmasını sağlayacağını düşündürmektedir.	Maravirok 150 mg günde iki kez uygulanabilir.
HCV Proteaz İnhibitörleri		
Boseprevir 800 mg TID (maravirok 150 mg Günde iki kez)	Maravirok EAA ₁₂ ↑ 3.02 (2.53, 3.59) Maravirok C _{max} : ↑ 3.33 (2.54, 4.36) Maravirok C ₁₂ : ↑ 2.78 (2.40-3.23) Geçmiş verilere ve eliminasyon yoluna bağlı olarak boseprevir konsantrasyonları maravirok ile birlikte uygulanmasından etkilenmez.	Boceprevir ile eş zamanlı olarak verildiğinde, Maravirok 150 mg günde iki kez
Telaprevir 750 mg TID (maravirok 150 mg Günde iki kez)	Maravirok EAA ₁₂ ↑ 9.49 (7.94, 11.34) Maravirok C _{max} : ↑ 7.81 (5.92, 10.32) Maravirok C ₁₂ : ↑ 10.17 (8.73-11.85) Geçmiş verilere ve eliminasyon yoluna bağlı olarak telaprevir konsantrasyonları maravirok ile birlikte uygulanmasından etkilenmez.	Telaprevir ile eş zamanlı olarak verildiğinde Maravirok 150 mg günde iki kez

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün (çalışmada kullanılan maravirok dozu)	Etkin madde düzeyleri üzerinde etkiler Geometrik ortalama değişiklik (aksi belirtilmedikçe)	Eş zamanlı kullanım önerileri
HIV Proteaz İnhibitörleri (PI'ler)		
Atazanavir 400 mg Günde bir kez (maravirok 300 mg Günde iki kez)	Maravirok EAA ₁₂ ↑ 3.57 (3.30, 3.87) Maravirok C _{max} : ↑ 2.09 (1.31, 4.19) Atazanavir konsantrasyonları ölçülmemiştir, etki beklenmemektedir.	Tipranavir/ritonavir dışında gerek güçlendirilmiş gerekse güçlendirilmemiş bir PI ile eş zamanlı olarak verildiğinde Maravirok 150 mg günde iki kez olarak azaltılmalıdır. (Tipranavir/ritonavir için ayrı bir öneri aşağıdadır). Günde iki kez Maravirok 150 mg uygulamasının PI konsantrasyon seviyelerine klinik olarak anlamlı bir etkisi olduğu gösterilmemiştir.
Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg günde bir kez (maravirok 300 mg Günde iki kez)	Maravirok EAA ₁₂ ↑ 4.88 (3.28, 6.49) Maravirok C _{max} : ↑ 2.67 (1.72, 2.55) Atazanavir/ritonavir konsantrasyonları ölçülmemiştir, etki beklenmemektedir.	
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg Günde iki kez (maravirok 100 mg Günde iki kez)	Maravirok EAA ₁₂ ↑ 3.95 (3.43, 4.56) Maravirok C _{max} : ↑ 1.97 (1.66, 2.34) 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 (7.87, 12.1) Maravirok C _{max} : ↑ 4.78 (3.41, 6.71) 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 (2.94, 5.59) Maravirok C _{max} : ↑ 2.29 (1.46, 3.59) Darunavir/ritonavir konsantrasyonları geçmiş verilerle uyumlu idi.	

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.	
Indinavir	İndinavir ile eş zamanlı kullanımına ilişkin mevcut veriler kısıtlıdır. İndinavir güçlü bir CYP3A inhibitörüdür. Faz 3 çalışmalarındaki popülasyon FKanalizi 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 $EAA_{12} \leftrightarrow 1.02$ (0.85, 1.23) Maravirok $C_{max} \leftrightarrow 0.86$ (0.61, 1.21) Tipranavir/ritonavir konsantrasyonları geçmiş verilerle uyumludur.	

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün (çalışmada kullanılan maravirok dozu)	Etkin madde düzeyleri üzerinde etkiler Geometrik ortalama değişiklik (aksi belirtilmedikçe)	Eş zamanlı kullanım önerileri
Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg Günde iki kez (maravirok 300 mg Günde iki kez)	<p>Maravirok EAA₁₂: ↑ 2.49 (2.19-2.82)</p> <p>Maravirok C_{max}: ↑ 1.52 (1.27-1.82)</p> <p>Maravirok C₁₂: ↑ 4.74 (4.03-5.57)</p> <p>Amprenavir EAA₁₂: ↓ 0.65 (0.59-0.71)</p> <p>Amprenavir C_{max}: ↓ 0.66 (0.59-0.75)</p> <p>Amprenavir C₁₂: ↓ 0.64 (0.57-0.73)</p> <p>Ritonavir EAA₁₂: ↓ 0.66 (0.58-0.76)</p> <p>Ritonavir C_{max}: ↓ 0.61 (0.50-0.73)</p> <p>Ritonavir C₁₂: ↔ 0.86 (0.14-5.28)</p>	Eşzamanlı kullanım önerilmemektedir. Amprenavir C _{min} değerinde gözlenen anlamlı düşüşler hastalarda virolojik başarısızlığa neden olabilir.
Fosamprenavir/ritonavir 1400 mg/100 mg Günde bir kez (maravirok 300 mg Günde bir kez)	<p>Maravirok EAA₂₄: ↑ 2.26 (1.99-2.58)</p> <p>Maravirok C_{max}: ↑ 1.45 (1.20-1.74)</p> <p>Maravirok C₂₄: ↑ 1.80 (1.53-2.13)</p> <p>Amprenavir EAA₂₄: ↓ 0.70 (0.64-0.77)</p> <p>Amprenavir C_{max}: ↓ 0.71 (0.62-0.80)</p> <p>Amprenavir C₂₄: ↓ 0.85 (0.75-0.97)</p> <p>Ritonavir EAA₂₄: ↓ 0.70 (0.61-0.80)</p> <p>Ritonavir C_{max}: ↓ 0.69 (0.57-0.84)</p> <p>Ritonavir C₂₄: ↔ 2.66 (0.41-17.23)</p>	
NNRTI + PI		

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 + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID (maravirok 300 mg Günde iki kez)	Maravirok EAA ₁₂ : ↑ 2.53 (2.24, 2.87) Maravirok C _{max} : ↑ 1.25 (1.01, 1.55) Efavirenz, lopinavir/ritonavir konsantrasyonları ölçülmemiştir, etki beklenmemektedir.	Efavirenz ya da etravirine ve bir proteaz inhibitörü ile eş zamanlı olarak verildiğinde Maravirok 150 mg günde iki kez olarak azaltılmalıdır (tipranavir/ritonavir dozunun günde iki kez 600 mg olması gerektiği durumlar haricinde).
Efavirenz 600 mg Günde bir kez + sakuinavir/ritonavir 1000 mg/ 100 mg Günde iki kez (maravirok 100 mg Günde iki kez)	Maravirok EAA ₁₂ : ↑ 5.00 (4.26, 5.87) Maravirok C _{max} : ↑ 2.26 (1.64, 3.11) Efavirenz, sakuinavir/ritonavir konsantrasyonları ölçülmemiştir, etki beklenmemektedir.	CELSENTRI ve fosamprenavir/ritonavirin eşzamanlı 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.	

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün (çalışmada kullanılan maravirok dozu)	Etkin madde düzeyleri üzerinde etkiler Geometrik ortalama değişiklik (aksi belirtilmedikçe)	Eş zamanlı kullanım önerileri
Etravirin ve darunavir/ritonavir (maravirok 150 mg Günde iki kez)	<p>Maravirok EAA₁₂: ↑ 3.10 (2.57, 3.74) Maravirok C_{max}: ↑ 1.77 (1.20, 2.60)</p> <p>Etravirin EAA₁₂: ↔ 1.00 (0.86, 1.15) Etravirin C_{max}: ↔ 1.08 (0.98, 1.20) Etravirin C₁₂: ↓ 0.81 (0.65, 1.01)</p> <p>Darunavir EAA₁₂: ↓ 0.86 (0.76, 0.96) Darunavir C_{max}: ↔ 0.96 (0.84, 1.10) Darunavir C₁₂: ↓ 0.77 (0.69, 0.85)</p> <p>Ritonavir EAA₁₂: ↔ 0.93 (0.75, 1.16) Ritonavir C_{max}: ↔ 1.02 (0.80, 1.30) Ritonavir C₁₂: ↓ 0.74 (0.63, 0.86)</p>	
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)	<p>Maravirok EAA₁₂: ↔ 1.11 (1.01, 1.21) Maravirok C_{max}: ↔ 1.19 (1.04, 1.37) Sulfametoksazol/trimetoprim konsantrasyonları ölçülmemiştir. Etki</p>	Maravirok 300 mg günde iki kez ¹ 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
	beklenmez.	
Rifampisin 600 mg günde bir kez (maravirok 100 mg Günde İki Kez)	Maravirok EAA ₁₂ : ↓ 0.37 (0.33, 0.41) Maravirok C _{max} : ↓ 0.34 (0.26, 0.43) Rifampisin konsantrasyonları ölçülmemiştir. Etki beklenmez.	Güçlü bir CYP3A inhibitörü olmadan rifampisin ile eş zamanlı verildiğinde Maravirok günde iki kez 600mg olarak arttırılmalıdır. Bu doz ayarlaması HIV hastalarında incelenmemiştir.
Rifampisin + efavirenz	İki endükleycinin kombinasyonu incelenmemiştir. Virolojik yanıt kaybı ve direnç gelişim riskiyle birlikte suboptimal düzey riski görülebilir.	CELSENTRI ve rifampisin + efavirenzin eşzamanlı kullanımı önerilmemektedir.
Rifabutin + PI	İncelenmemiştir. Rifabutinin rifampisinden daha zayıf bir indükleyici olduğu düşünülmektedir. Rifabutin güçlü CYP3A inhibitörleri olan proteaz inhibitörleri ile kombine edildiği zaman maraviroz üzerinde net bir inhibitör etki beklenir.	Rifabutin ve bir PI (dozun günde iki kez 300 mg olarak verilmesi gereken tipranavir/ritonavirkombinasyonu dışında) ile eş zamanlı olarak verildiğinde Maravirok 150 mg günde iki kez olarak azaltılmalıdır.
Klaritromisin, Telitromisin	İncelenmemiştir, ancak her ikisi de güçlü CYP3A inhibitörleridir ve maravirok konsantrasyonlarını arttırmaları beklenir.	Maravirok 150 mg günde iki kez olarak azaltılmalıdır.
Antifungaller		
Ketokonazol 400 mg günde bir kez (maravirok 100 mg günde iki kez)	Maravirok EAA ₁₂ : ↑ 5.00 (3.98, 6.29) Maravirok C _{max} : ↑ 3.38 (2.38, 4.78) Ketokonazol konsantrasyonları ölçülmemiştir. Etki beklenmez.	Maravirok 150 mg günde iki kez olarak azaltılmalıdır.
İtrakonazol	İncelenmemiştir. İtrakonazol güçlü bir CYP3A inhibitörüdür ve maravirok konsantrasyon seviyelerini	Maravirok 150 mg günde iki kez olarak azaltılmalıdır.

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün (çalışmada kullanılan maravirok dozu)	Etkin madde düzeyleri üzerinde etkiler Geometrik ortalama değişiklik (aksi belirtilmedikçe)	Eş zamanlı kullanım önerileri
	arttırması beklenir.	
Flukonazol	Flukonazol orta güçlülükte bir CYP3A inhibitörüdür. Popülasyon FK çalışmaları maravirok için doz ayarlaması gerekmediğini düşündürmektedir.	Maravirok 300 mg günde iki kez ¹ Flukonazol ile anlamlı klinik etkileşim beklenmemektedir.
Antiviral ilaçlar		
HCV ilaçları	Pegile interferon ve ribavirin incelenmemiştir, etkileşim beklenmez.	Maravirok 300 mg günde iki kez ¹ ve pegile interferon veya ribavirin doz ayarlaması yapılmadan bir arada uygulanabilir.
İlaç Bağımlılığı		
Metadone	İncelenmemiştir, etkileşim beklenmez .	Maravirok 300 mg günde iki kez ¹ ve metadon doz ayarlaması yapılmadan bir arada uygulanabilir.
Buprenorfin	İncelenmemiştir, etkileşim beklenmez.	Maravirok 300 mg günde iki kez ¹ ve buprenorfin doz ayarlaması yapılmadan bir arada uygulanabilir.
Lipid Seviyesini Düşüren Tıbbi Ürünler		
Statinler	İncelenmemiştir, etkileşim beklenmez.	Maravirok 300 mg günde iki kez ¹ ve statinler doz ayarlaması yapılmadan bir arada uygulanabilir.
Antiarritmikler		
Digoksin 0.25 mg tek doz (maravirok 300 mg günde iki kez)	Digoksin. EAA _t : ↔ 1.00 Digoksin. C _{max} : ↔ 1.04 Maravirok konsantrasyonları ölçülmemiştir. Etkileşim beklenmez.	Maravirok 300 mg günde iki kez ¹ ve digoksin doz ayarlaması yapılmadan bir arada uygulanabilir. Maravirokun 600 mg BID dozunda digoksin üzerindeki etkisi çalışılmamıştır.
Oral kontrseptifler		
Etinilestradiol 30 mcg günde bir kez	Etinilestradiol. EAA ₁₂ : ↔ 1.00 (0.95, 1.05)	Maravirok 300 mg günde iki kez ¹ ve etinilestradiol doz ayarlaması

Terapötik alanlara göre tıbbi ürün (çalışmada kullanılan maravirok dozu)	Etkin madde düzeyleri üzerinde etkiler Geometrik ortalama değişiklik (aksi belirtilmedikçe)	Eş zamanlı kullanım önerileri
(maravirok 100 mg günde iki kez)	Etinilestradiol. C_{max} : ↔ 0.99 (0.91, 1.06) Maravirok konsantrasyonları ölçülmemiştir. Etkileşim beklenmez.	yapılmadan bir arada uygulanabilir.
Levonorgestrel 150 mcg günde bir kez (maravirok 100 mg günde iki kez)	Levonorgestrel. EAA_{12} : ↔ 0.98 (0.92, 1.04) Levonorgestrel. C_{max} : ↔ 1.01 (0.93, 1.08) Maravirok konsantrasyonları ölçülmemiştir. Etkileşim beklenmez.	Maravirok 300 mg günde iki kez ¹ ve levonorgestrel doz ayarlaması yapılmadan bir arada uygulanabilir.
Benzodiyazepinler		
Midazolam 7.5 mg tek doz (maravirok 300 mg günde iki kez)	Midazolam. EAA : ↔ 1.18 (1.04, 1.34) Midazolam. C_{max} : ↔ 1.21 (0.92, 1.60) Maravirok konsantrasyonları ölçülmemiştir. Etkileşim beklenmez.	Maravirok 300 mg günde iki kez ¹ ve midazolam doz ayarlaması yapılmadan bir arada uygulanabilir.
Bitkisel ürünler		
Sarı kantaron	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.

¹Güçlü bir CYP3A inhibitörü ya da indükleyicisi ile birlikte kullanılması durumunda, maravirok dozu Tablo 1'e göre ayarlanmalıdır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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 1000mg/kg dozlarına kadar maravirok verilen erkeklerde spermi etkilememiştir.

Fareler üzerinde yapılan doğum öncesi ve sonrası gelişim çalışmalarında fertilitite ve üreme performansı dahil gelişim parametreleri, anneye maravirok uygulanmasından etkilenmemiştir.

Gebelik dönemi

Gebelik sırasında ilaca maruz kalma ile ilgili mevcut anlamlı veri yoktur. Hayvan çalışmaları, gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum ya da postnatal gelişim üzerinde doğrudan ve dolaylı olarak olumsuz etki olduğunu göstermemiştir. CELSENTRI, gebelik sırasında yalnızca anneye sağlanacak yarar fetusün gireceği riskten daha fazla ise verilmelidir.

Laktasyon

Sıçanlarda yapılan çalışmalar, CELSENTRI'nin yüksek oranda süte geçtiğini göstermektedir. Bu grupta primer farmakolojik aktivite (CCR5 reseptör afinitesi) sınırlıdır. CELSENTRI'nin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

HIV'nin bulaşmasını önlemek üzere HIV enfeksiyonu olan annelerin bebeklerini hiçbir koşulda emzirmemeleri önerilmektedir.

Üreme yeteneği/fertilitite

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'nin araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilerine ilişkin herhangi bir çalışma yapılmamıştır. CELSENTRI, baş dönmesine yol açabilir. Baş dönmesi yaşayan hastalar, araç sürme ve makine kullanma gibi tehlikeli işlerden kaçınmalıdırlar.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Maravirokun güvenlilik profili Faz 2b/3 çalışmalarında en az bir doz maravirok alan, 1,374 HIV-1 ile enfekte olmuş hastadan elde edilen verilere dayanmaktadır. Bu hasta popülasyonu, önerildiği şekilde günde iki kez 300 mg maravirok kullanan, daha önce tedavi görmüş 426 hasta ve daha önce tedavi görmemiş 360 hasta ve ek olarak, daha evvel tedavi görmüş veya görmemiş olup günde tek doz 300 mg maravirok kullanan 588 hastadan oluşmaktaydı. Tedaviye bağlı advers reaksiyonlar daha önce tedavi görmüş erişkin CCR5-tropik HIV-1 ile enfekte hastalarda yapılan iki faz 2b/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 (bakınız bölüm 4.4 ve 5.1).

Faz 2b/3 çalışmalarda en sık bildirilen advers reaksiyonlar bulantı, diyare, bitkinlik ve baş ağrısıydı. Bu advers reaksiyonlar yaygındı ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$). Faz 2b/3 çalışmalarda bu

advers reaksiyonların bildirilme sıklığı ile herhangi bir advers reaksiyonun nedeni ile tedaviyi bırakan hasta oranları, maraviro kullanan hastalar ve karşılaştırıcı kullanan hastalar arasında benzer olmuştur.

CELSENTRI tedavisi ile ilişkilendirilen advers reaksiyonlar aşağıda yer almaktadır. Bunların sınıflandırılmasında aşağıdaki sistem organ sınıfı ve mutlak sıklık kullanılmıştır: Çok yaygın (1/10'dan çok), yaygın (1/100'den çok, 1/10'dan az), yaygın olmayan (1/1000'den çok, 1/100'den az), seyrek (1/10000'den çok, 1/1000'den az), çok seyrek (1/10.000'den az).

Aşağıdaki tabloda faz 2b/3 çalışmalarda maravirok alan hastalarda, karşılaştırıcı alan alan hastalardaki oranlara göre daha yüksek oranlarda gelişen, klinik olarak önemli, orta şiddette ve üstü advers olaylar sunulmaktadır. Tablo 2'de yer alan klinik çalışmalardaki advers olaylar, araştırmacılar tarafından "olasılıkla çalışma ilacına bağlı" olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 2: Maravirok alan hastalarda, karşılaştırıcı alan hastalardaki oranlara göre daha yüksek oranlarda gelişen, klinik olarak önemli, orta şiddette ve üstü advers olaylar

Sistem organ sınıfı	Sıklık	Advers reaksiyon
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın olmayan	Pnömoni, özofageal kandidiyaz
Neoplazm benign, malign, belirtilmemiş (kist ve polipler dahil)	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	Anemi
	Seyrek	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
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Karın ağrısı, gaz şikayeti, bulantı
Hepatobilyer hastalıklar*	Yaygın	Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı
	Yaygın olmayan	Hiperbilirünemi, gama-glutamiltansferaz artışı
	Seyrek	Toksik hepatit, karaciğer yetmezliği, karaciğer sirozu, kan alkalin fosfataz artışı
	Çok seyrek	Alerjik özellikli karaciğer yetmezliği
Deri ve deri altı doku hastalıkları*	Yaygın	Döküntü
	Seyrek / bilinmiyor	Stevens-Johnson sendromu / Toksik epidermal nekroliz

Kas ve iskelet ve bağ doku 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

*Cilt ve karaciğer reaksiyonları tek başına veya birlikte görülebilir. Tedaviden 2 ila 6 hafta sonra başlayan ve döküntü, ateş, eozinofili ve karaciğer reaksiyonları ile karakterize gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir.

Seçilmiş advers reaksiyonlar:

HIV enfeksiyonu hastalarında, kombinasyon antiretroviral tedavinin (KART) başlatıldığı sırada ağır bağışıklık yetmezliği olan hastalarda asemptomatik ya da reziduel fırsatçı enfeksiyonlara karşı bir inflamatuvar yanıt gelişebilir. İmmün reaktivasyon çerçevesinde otoimmün bozuklukların da (Graves hastalığı gibi) oluştuğu bildirilmiştir; bununla birlikte, bildirilen başlangıç zamanı daha fazla değişkenlik gösterir ve tedavinin başlanmasından aylarca sonra gelişebilir (bakınız bölüm 4.4)

Özellikle, genel kabul görmüş risk faktörleri, ilerlemiş HIV hastalığı olan ya da uzun süre kombinasyon antiretroviral tedavi (KART) alan hastalarda olmak üzere, osteonekroz olguları bildirilmiştir. Bunun sıklığı bilinmemektedir (bakınız 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 Anormallikler (ACTG Kriterleri) göstermektedir.

Table 3: insidansı \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 sonrasında, 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/miyokard iskemisi, maligniteler, rabdomyoliz ve diğer ciddi enfeksiyonlar vardı. Bu gözlem fazında, maravirok kullanmakta olan deneklerde 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 (TÜFAM)'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

Bugüne kadar yapılan klinik çalışmalarda verilen en yüksek doz 1200 mg'dur. 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 görüldü. Bununla birlikte Faz 3 çalışmalarında, plasebo+ OAPT rejimine göre değerlendirildiğinde önerilen dozda maravirok kullanımına eşlik eden ya da özel olarak maravirokun QT aralığını uzatma olasılığını değerlendirmeye yönelik bir farmakokinetik çalışmada, klinik olarak anlamlı QT uzaması gözlenmemiştir.

CELESENTRI'nin doz aşımında kullanılabilen spesifik bir antidot mevcut değildir. Doz aşımı görülürse, hasta sırt üstü yatırılmalı, yaşamsal bulguları dikkatlice değerlendirilmeli, kan basıncı ölçülmeli ve EKG'si çekilmelidir.

Gerektiği durumlarda, emilmemiş aktif maravirok kusma veya gastrik lavaj yoluyla vücuttan atılabilir. Emilmemiş etkin maddenin uzaklaştırılmasında aktif kömür 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 virüsler, 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 yoktu. Maravirokun HIV-2'ye karşı antiviral etkinliği değerlendirilmemiştir.

Hücre kültüründe, maravirok bir dizi NRTI, NNRTI, PI ya da HIV füzyon inhibitörü enfuvirtid gibi diğer tıbbi ürünlerle birlikte kullanıldığında, antagonizma gözlenmemiştir.

Direnç

Maraviroktan viral kaçış iki yola olur: giriş eş-reseptörü olarak CXCR4'ü kullanabilen (CXCR-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. 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:

Nükleozid analog revers transkriptaz inhibitörlerine (NRTI), non-nükleozid analog revers transkriptaz inhibitörlerine (NNRTI), proteaz inhibitörlerine (PI) ve enfutvitide dirençli HIV-1 klinik izolatlarının hepsi, hücre kültüründe maraviroka duyarlı olmuştur. *İn 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 %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 paterni, başlangıçtaki CCR5-tropik popülasyonun direnç paternine benzer görünmektedir. Bu nedenle, tedavi rejiminin seçiminde, daha önce saptanmamış CXCR4-kullanan popülasyonunun (yani minör viral popülasyon) bir kısmını oluşturan virüslerin CCR5-tropik popülasyonun direnç paterni ile aynı direnç paternini 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 R5-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 etkinliği belirlenmemiştir.

Genotipik direnç:V3 sekansındaki yüksek değişkenlik ve analizi yapılan örnek sayısının düşük olması nedeniyle, V3 halkasında kilit önemdeki mutasyon olduğu (V3 halkası) şu an için düşünülemez.

Klinik sonuçlar

Daha önce tedavi görmüş CCR5-tropik hastalarda sonuçlar:

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, devam etmekte olan iki pivotal, randomize, çift kör, çok merkezli çalışmada (MOTIVATE 1 ve MOTIVATE 2, n=1076) Monogram Trofile Testi ile değerlendirilmiştir.

Bu çalışmalar için seçilebilir hastalar, daha önce en az 3 antiretroviral tıbbi ürün sınıfı ile tedavi görmüş [≥ 1 nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI), ≥ 1 nükleozid dışı revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI), ≥ 2 proteaz inhibitörleri (PI), ve/veya enfurvirtide] 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 ya da günde iki kez plasebo + 3-6 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 N = 426	Plasebo + OAPT 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
Ortalama 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 $\geq 100,000$ 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):		
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)

GeneSeq direnç testi

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	Fark ¹ (Güven Aralığı ²)
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/uL)	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 (n=328) 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 /uL) elde edilmiştir. Bu alt grupta yaygın direnç ve başlangıçta yüksek viral yük gibi yüksek derecede kötü prognoztik belirteçler olmuştur. Bununla birlikte, gene de plasebo+ OAPT tedavisi ile karşılaştırıldığında maravirok ile anlamlı olarak daha fazla yarar sağlandığı gösterilmiştir (bakınız Tablo 6).

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

¹ GSS'ya göre.

Daha önce tedavi görmüş, CCR5-Tropik olmayan 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 her ne kadar viral yük ve CD4+ hücreleri açısından advers bir sonuç oluşmamışsa da, plasebo+ OAPT rejiminden ne daha üstün ne de daha aşağı olduğu gösterilememiştir.

Daha önce tedavi görmemiş hastalarda çalışmalar:

Devam etmekte olan randomize, çift kör bir çalışmada (MERIT), her ikisi de zidovudin/lamivudine ile kombinasyon şeklinde olmak üzere maravirok efavirenz ile karşılaştırılmaktadır (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 etkisiz olduğu hastalar arasında NRTI direnci (başta lamivudine) kazanan hasta oranı efavirenz koluna göre 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 eşzamanlı enfeksiyon görülen hastalarda yürütülen çalışmalar:

HIV RNA'sı değeri <50 kopya/mL olan, Hepatit C ve/veya Hepatit B virüsü ile eşzamanlı enfeksiyon görülen 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 <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 noktasını karşılamıştır (plasebo için 8. hafta ve maravirok kolu için 36. hafta).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim

Sağlıklı gönüllülere tek doz 300 mg tablet verilmesini takiben, maravirok plazma konsantrasyonlarında ortanca zirveye 2. saatte ulaşılır (aralık 0.5- 4 saat). 1-1200 mg doz aralığının üzerinde oral maravirok farmakokinetiği doza bağlı değildir. 100 mg'lık bir dozun mutlak biyoyararlılığı %23 olup, 300 mg'lık dozda %33 olması beklenir. Maravirok, hücre dışına atımda taşıyıcı olan P-glikoprotein için bir substrattır.

300 mg'lık tabletin yüksek yağ içeren bir kahvaltılı ile eş zamanlı verilmesi yaklaşık hastaların %33'ünde maravirokun C_{maks} değerini ve EAA'yı azaltmıştır. Maravirokun etkililik ve güvenliliğini gösteren çalışmalar (bakınız bölüm 5.1) sırasında gıda kısıtlaması yapılmamıştır. Bu nedenle maravirok önerilen dozarda gıda ile ya da aç karnına alınabilir (bakınız 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 L'dir.

Metabolizma

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 en önemli enzim olduğunu ortaya koymuştur. *In vitro* çalışmalar aynı zamanda polimorfik enzimler olan CYP2C9, CYP2D6 ve CYP2C19'un maravirok metabolizmasına anlamlı bir katılımı olmadığını göstermiştir.

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

Eliminasyon

¹⁴C-ile işaretlenmiş tek doz 300 mg maravirok kullanılarak bir kitle dengesi/ atılım çalışması yapılmıştır. 168 saatte radyoaktif işaretin %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 klerens ve böbrek klerensi 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 yaşın etkisi gözlenmemiştir (bkz bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği: Bir çalışmada tek doz 300 mg maravirokun ağır böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 mL/dakika, n=6) ya da son evre böbrek hastalığı (ESRD) olan deneklerdeki farmakokineği, sağlıklı gönüllülerle (n=6) karşılaştırılmıştır. Maravirok için EAA_{inf} (%CV) geometrik ortalaması aşağıdaki gibidir: Sağlıklı gönüllüler (normal böbrek fonksiyonu) 1348.4 ng·s/mL (%61); Ağır 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). Sağlıklı gönüllülerde (normal böbrek fonksiyonu) C_{maks} (% CV) 335.6 ng/mL (% 87); Ağır 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). Diyalizin ESRD hastalarında kan seviyelerine etkisi çok küçük olmuştur. 300 mg'lık tek doz maravirok ile ağır 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 olmadan 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 ($CL_{cr} \geq 30$ ve ≤ 50 mL/dakika, n=6) olan deneklerde günde iki kez saquinavir/ritonavir 1000/100 mg (güçlü bir CYP3A4 inhibitörü) ile kombine olarak verilen çoklu doz maravirokun farmakokinetiği yedi gün boyunca sağlıklı gönüllülerle (n=6) karşılaştırılmıştır. Denekler farklı doz sıklıklarında 150 mg maravirok almışlardır (sağlıklı gönüllüler- her 12 saatte bir; hafif böbrek yetmezliği- her 24 saatte bir; orta dereceli böbrek yetmezliği- 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 edilir. Bir çalışmada 300mg'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 gönüllülerle karşılaştırılmıştır (n=8). C_{maks} ve EAA_{last} geometrik ortalaması, normal karaciğer fonksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında, hafif karaciğer yetmezliğinde sırasıyla %11 ve %25, 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

klerensi nedeni ile tam değerlendirilemeyebilir. Bu nedenle sonuçlar, dikkatle yorumlanmalıdır.

Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda maravirokun farmakokinetiği incelenmemiştir (bkz bölüm 4.2 ve 4.4).

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

Cinsiyet: Cinsiyet ile ilgili farmakokinetik farklılıklar gözlenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

İn 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 seviyenin 21 katı seviyeleri oluşturacak maravirok verilmesi, tiroid 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 sıçan çalışmasında, 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 1000mg/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

Karton destekli alüminyum folyo ve polivinil klorid (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 ve ambalaj atıklarının kontrolü yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş., Levent/İstanbul.
Büyükdere cad. No.173, 1. Levent Plaza, B Blok 34394 1. Levent/İstanbul

Tel. no: 212 – 339 44 00

Faks no:212 – 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI

2016/627

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.08.2016

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ