

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
 здоров'я України
30.11.2018 № 2249
Реєстраційне посвідчення
№UA/12992/01/01
№UA/12992/01/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЦЕЛСЕНТРИTM
(CELSENTRITTM)

Склад:

діюча речовина: маравірок;

1 таблетка містить 150 мг або 300 мг маравіроу;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кальціо гідрофосфат безводний, натрію крохмальгліолят (тип А), магнію стеарат, Opadry® II голубий (85G20583).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: овальної форми, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою голубого кольору, з маркуванням відповідно до дозування "MVC 150" або "MVC 300" з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Противірусні засоби для системного застосування. Противірусні засоби прямої дії. Код ATX J05A X09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Маравірок належить до терапевтичного класу CCR5-антагоністів. Маравірок селективно зв'язується з хемокіновим рецептором CCR5, перешкоджаючи проникненню CCR5-тропного ВІЛ-1 до клітини.

Противірусна активність у клітинних культурах

Оптимізоване значення EC₉₀ у сироватці крові для 43 ізолятів CCR5-тропного ВІЛ-1 у первинних культурах становило 0,57 (0,06-10,7) нг/мл (незв'язана фракція) без значних відмінностей між різними тестованими підтипами. Маравірок не чинив антивірусної дії в культурах клітин у випадку вірусів, що можуть використовувати CXCR4 як корецептори для проникнення в клітину (віруси з подвійною тропністю або CXCR4-тропні, далі – віруси, що зв'язуються з CXCR4). Антивірусна активність маравіроу проти ВІЛ-2 не досліджувалася.

У випадку застосування разом з іншими антиретровірусними препаратами в культурах клітин, антагонізму маравіроу та ряду НІЗТ, ННІЗТ, ІП чи інгібітору злиття ВІЛ енфувіртиду не спостерігалося.

Резистентність

Існує два шляхи, якими вірус може уникнути дії маравіроу: селекція вірусів, що можуть застосувати CXCR4 як корецептор для проникнення в клітину (віруси, що зв'язуються з CXCR4) або селекція вірусів, що продовжують застосовувати виключно CCR5 (CCR5-тропні).

Резистентність у клітинних культурах

Після серійного пасажу двох CCR5-тропних клінічних вірусних ізолятів у клітинних культурах були виділені варіантні ВІЛ-1 зі зниженою чутливістю до маравіроу. Стійкі до маравіроу віруси залишилися CCR5-тропними, і конверсії CCR5-тропних вірусів до вірусів, що застосовують CXCR4, не відбувалося.

Фенотипова резистентність

В аналізах із застосуванням серйого розведення маравіроку залежність відповіді від концентрації у випадку маравірокрезистентних вірусів описувалася кривою, яка не досягала рівня 100 % інгібіції. Традиційний підхід зі зміною EC₅₀ у кілька разів виявився безрезультатним у випадку вимірювання фенотипової резистентності, оскільки значення іноді залишалися незмінними, незважаючи на суттєве зниження чутливості.

Генотипова резистентність

Було помічено накопичення мутацій в оболонковому глікопротеїні gp120 (вірусний протеїн, який зв'язує CCR5 з ко-рецептором). Розташування цих мутацій в різних ізолятах було різним, тому значення їх з огляду на чутливість до маравіроку інших вірусів невідоме.

Перехресна резистентність

Клінічні ВІЛ-1 ізоляти, резистентні до нуклеозидних аналогів інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ), ненуклеозидних аналогів інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ), інгібіторів протеази (ІП) та енфувіртиду, були чутливими до дії маравіроку в клітинних культурах. Маравірокрезистентні віруси, що виявлялися в клітинній культурі, залишалися чутливими до інгібітору злиття енфувіртиду та інгібітору протеази саквінавіру.

In vivo

Обидва види резистентності спостерігались під час клінічних досліджень як у пацієнтів, які не лікувались раніше, так і у тих, кому проводилось лікування.

Наявність вірусів, що використовують CXCR4-рецептори, при несприятливому вірусологічному лікуванні походить з попередньо існуючої вірусної популяції. Проведення тестування перед початком лікування щодо наявності цього вірусу може знизити вірогідність неефективності терапії за цим механізмом.

У пацієнтів, інфікованих лише R5-вірусом, при неефективності лікування препарат маравірок може бути все ще активним за умови, що значення максимальної процентної інгібіції (МП) становить $\geq 95\%$ (PhenoSense Entry assay). Залишкова активність *in vivo* для вірусів зі значенням МП $< 95\%$ не визначалась. Резистентність R5-вірусу при підвищенні EC₅₀ не вважається важливим механізмом неефективності лікування.

Генотипова резистентність: причину мутацій (V3-петля) можна, власне, не розглядати з огляду на високу варіабельність V3-послідовності та малу кількість проаналізованих зразків.

Раніше ліковані пацієнти

У ході базових досліджень (MOTIVATE 1 та MOTIVATE 2) у 7,6 % пацієнтів відбулася зміна вірусів із CCR5-тропних на CXCR40-тропні або на віруси з подвійною/змішаною тропністю в період від скринінгу до початкового етапу (4-6 тижнів).

Несприятливий результат лікування у випадку вірусів, що зв'язуються з CXCR4

Приблизно у 55 % пацієнтів, у яких лікування маравіроком було безрезультатним, причиною невдачі було визнано віруси, які зв'язуються з CXCR4, тоді як у групі, яка застосовувала лише базову антиретровірусну терапію, такий показник становив лише 6 %. Отже, під час вибору режиму лікування слід припустити, що резистентність вірусів, які утворюють частину раніше не виявленої CXCR4-популяції (другорядна вірусна популяція), буде подібною до резистентності CCR5-тропної популяції.

Несприятливий результат лікування у випадку CCR5-тропних вірусів

Фенотипова резистентність: на момент невдалого результата лікування маравіроком пацієнтів з CCR5-тропними вірусами віруси зі зниженою чутливістю до маравіроку визначалися у 22 з 58 випадків.

Крім того, CCR5-тропний вірус у 2-х із цих неефективних лікувань мав у ≥ 3 рази зсув значення EC₅₀ при застосуванні маравіроку на час неефективності, але значимість цього факту невідома. У інших пацієнтів не було випадків зниженої чутливості вірусів, що ідентифікувалося за допомогою дослідницького вірусологічного аналізу на представниках групи. Ця остання група мала маркери низької експозиції, що в деяких випадках пов'язувалося з низькою комплаєнтністю.

Раніше неліковані пацієнти

Під час основного дослідження (MERIT) у 3,8 % пацієнтів були зміни результатів тропізму з CCR5-тропного на CXCR4-тропний або подвійний/змішаний тропізм за період від скринінгу до початку дослідження (період 4-6 тижнів).

Несприятливий результат лікування у випадку вірусів, що зв'язуються з CXCR4

Віруси, що зв'язуються з CXCR4-рецепторами, визначалися при неефективності лікування приблизно у 28 % пацієнтів з CCR5-тропним вірусом перед початком лікування та у тих, для кого лікування маравіроком було неефективним, порівняно з відсутністю пацієнтів у групі ефавіренцу, для яких лікування було неефективним. З огляду на повторний аналіз, який проводився під час скринінгу у пацієнтів з вірусами, що зв'язуються з CXCR4-рецепторами, визначеними за допомогою аналізу підвищеної чутливості тропізму, були виключені з аналізу пацієнти з CCR5-тропним вірусом у вихідному стані та ті, для кого лікування маравіроком було неефективним. Віруси, що зв'язуються з CXCR4-рецепторами, визначалися у 21 % випадків порівняно з відсутністю таких у групі ефавіренцу. Детальні клональні аналізи проводились у двох учасників фази 2а дослідження монотерапії, які раніше не застосовували антиретровірусні засоби, та мали вірус, що зв'язується з CXCR4-рецепторами, що виділявся через 10 днів після лікування маравіроком. Згідно з детальним клональним аналізом, проведеним у раніше не лікованих пацієнтів, різновидність вірусів, що зв'язуються з CXCR4, була визначена як така, що існувала до початку лікування.

Несприятливий результат лікування у випадку CCR5-тропних вірусів.

Фенотипова резистентність: у пацієнтів з CCR5-тропним вірусом на час неефективності лікування маравіроком 6 із 38 пацієнтів мали вірус зі зниженою чутливістю до маравіроку. У інших 32 пацієнтів не було доказів зниженої чутливості вірусу, що встановлено дослідницьким вірусологічним аналізом в типовій групі. У одного пацієнта спостерігалась зміна значення EC₅₀ в ≥3 рази для маравіроку на час неефективності.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Всмоктування маравіроку мінливе, спостерігаються декілька піків. Середній пік концентрації маравіроку в плазмі крові здорових добровольців відмічається через 2 години (0,5-4 години) після застосування разової дози 300 мг у формі таблетки. Фармакокінетика маравіроку при пероральному застосуванні не залежала від дози в усьому інтервалі доз 1-1200 мг. Абсолютна біодоступність дози 100 мг становить 23 % і за припущеннями становитиме 33 % для дози 300 мг. Маравірок є субстратом для ефлюксного переносника P-глікопротеїну.

Супутне застосування таблетки маравіроку 300 мг разом з насиченим жирами сніданком у здорових добровольців призводило до зниження C_{max} та AUC маравіроку на 33 %. Обмежень харчування у ході досліджень ефективності та безпеки маравіроку не було; таким чином маравірок у рекомендованих дозах можна приймати як із їжею, так і окремо.

Розподіл

Маравірок зв'язується (блізько 76 %) з протеїнами плазми крові людини та демонструє помірну спорідненість з альбуміном та альфа-1-кислим глікопротеїном. Об'єм розподілу маравіроку дорівнює приблизно 194 л.

Метаболізм

Маравірок метаболізується переважно системою цитохромів P450 до метаболітів, які майже неактивні проти ВІЛ-1. Ферментом, який забезпечує метаболізм маравіроку, є CYP3A4. Поліморфні ферменти CYP2C9, CYP2D6 та CYP2C19 значної ролі у метаболізмі маравіроку не відіграють.

Маравірок є основною речовиною, яка потрапляє до кровообігу (приблизно 42 % радіоактивності) після разової пероральної дози 300 мг. Найбільш значущим метаболітом, який проникає у кровообіг людини, є вторинний амін (приблизно 22 % радіоактивності), який утворюється шляхом N-деалкілювання. Цей полярний метаболіт не виявляє вираженої фармакологічної активності. Інші метаболіти є продуктами моноокислення, і їх внесок у радіоактивність плазми незначний.

Виведення

Було проведено дослідження мас-балансу/виведення із застосуванням разової дози у 300 мг ¹⁴C-міченого маравіроку. Приблизно 20 % радіоактивної мітки через 168 годин було визначено в сечі, а 76 % - у фекаліях. Маравірок був основним компонентом, наявним в сечі (в середньому 8 % загальної дози) та фекаліях (в середньому 25 % дози). Решта речовини виводилась у вигляді метаболітів. Після внутрішньовенного введення (30 мг) період напівжиття маравіроку становив 13,2 години. 22 % дози виводилося у незміненому вигляді з сечею, а значення загального та

ренального кліренсу становили 44 л/годину та 10,2 л/годину відповідно.

Фармакокінетика у пацієнтів особливих груп.

Діти

Фармакокінетика маравіроку у пацієнтів віком до 16 років не визначена.

Особи літнього віку

У ході досліджень фази 1/2а та фази 3 було проведено популяційний аналіз (особи віком 16-65 років), і ніяких змін фармакокінетики залежно від віку не спостерігалося. У пацієнтів віком понад 65 років фармакокінетика не досліджувалась.

Особи з нирковою недостатністю

Фармакокінетика маравіроку була оцінена у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) та у хворих з термінальною стадією хвороби порівняно зі здоровими добровольцями. Середнє геометричне значення AUC для маравіроку було таким: здорові добровольці – 1348 нг·год/мл, тяжка ниркова недостатність – 4367 нг·год/мл, хворі з термінальною стадією (після діалізу) – 2677 нг·год/мл, хворі з термінальною стадією (до діалізу) – 2805 нг·год/мл. Максимальна концентрація становила 335,6 нг/мл у здорових добровольців, 801,2 нг/мл – у хворих з тяжкою нирковою недостатністю, 576,7 нг/мл – у хворих з термінальною стадією хвороби (після діалізу) та 478,5 нг/мл (до діалізу). Діаліз мав мінімальний вплив на концентрацію препарату у хворих з термінальною стадією хвороби. Експозиція препарату у хворих з тяжкою нирковою недостатністю та термінальною стадією хвороби знаходилась у межах такої у здорових добровольців з нормальнюю функцією нирок, які отримували разову дозу маравіроку 300 мг. Тому немає необхідності у корекції дози хворим з нирковою недостатністю, які лікуються маравіроком без супутнього призначення потужних CYP3A.

Додатково було проведено порівняння фармакокінетичних параметрів при багаторазовому призначенні маравіроку у комбінації з саквінавіром/ритонавіром 1000 мг/100 мг двічі на добу (комбінація з потужним CYP3A інгібітором) протягом 7 днів пацієнтам з легкою (кліренс креатиніну > 50 та ≤ 80 мл/хв) та помірною (кліренс креатиніну > 30 та ≤ 50 мл/хв) нирковою недостатністю. Пацієнти отримували 150 мг маравіроку з різною частотою (здорові добровольці – кожні 12 годин, з легкою стадією ниркової недостатності – кожні 24 години, з помірною стадією – кожні 48 годин). Середня концентрація маравіроку через 24 години становила 445,1 нг/мл, 338,3 нг/мл та 223,7 нг/мл для пацієнтів з нормальнюю функцією нирок, з легким ступенем ниркової недостатності та помірним ступенем ниркової недостатності відповідно. Середня концентрація маравіроку через 24-48 годин у пацієнтів з помірною нирковою недостатністю була низькою (32,8 нг/мл). Тому у хворих з помірним ступенем ниркової недостатності (та шляхом екстраполяції у хворих з тяжким ступенем ниркової недостатності) дозування з інтервалами більше 24 годин може спричиняти недостатню концентрацію препарату. У зв'язку з цим хворим з нирковою недостатністю, які отримують маравірок разом з потужними CYP3A інгібіторами, слід проводити корекцію інтервалу дозування.

Особи з печінковою недостатністю

Маравірок переважно метаболізується і виводиться печінкою. Було проведено порівняння фармакокінетики маравіроку після застосування разової дози 300 мг у пацієнтів зі слабкою (клас А за шкалою Чайлда-П'ю, n=8) та помірною (клас В за шкалою Чайлда-П'ю, n=8) печінковою недостатністю. Середні геометричні значення C_{max} та AUC_{last} були на 11 % та 25 % відповідно вищими у пацієнтів зі слабкою та на 32 % і 46 % - з помірною печінковою недостатністю, ніж в осіб з нормальнюю функцією печінки. Вплив помірної печінкової недостатності може бути недооціненим у зв'язку з обмеженими даними, одержаними від пацієнтів зі зниженою метаболічною активністю, та більш високим ренальним кліренсом. Тому слід з обережністю оцінювати подібні результати. Фармакокінетика маравіроку у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю не досліджувалася.

Раса

Результати фармакокінетичного аналізу сукупних даних фази 1/2а свідчать про те, що експозиція препарату в пацієнтів азійського походження (n=95) була на 26,5% вища за таку в пацієнтів інших рас (n=318). Однак у ході дослідження фармакокінетичних відмінностей між пацієнтами європейського походження (n=12) та пацієнтами азійського походження (n=12)

різниці між цими двома популяціями виявлено не було. Популяційний фармакокінетичний аналіз даних від усіх пацієнтів, які застосовували маравірок у дослідженні MERIT, продемонстрував статистично значуще підвищення експозиції (17,5 %) у представників негроїдної раси (n=143) та інших (n=35) разом порівняно з представниками європеоїдної раси (n=327) та монголоїдної раси (n=10) разом. Корекція дози відповідно до раси не потрібна.

Стать

Результати фармакокінетичного аналізу сукупних даних фази 1/2a вказують на те, що стать (жінки: n=96, 23,2 % від загальної популяції) не впливає на концентрації маравіроку. Корекція дози відповідно до статі не потрібна.

Дані доклінічних досліджень з безпеки

Доклінічні дослідження не вказують на наявність особливого ризику з огляду на результати загальноприйнятих методів вивчення фармакології безпеки, токсичності повторних доз, генотоксичності, канцерогенного потенціалу, репродуктивної токсичності.

Свідчень канцерогенного потенціалу для людини не було.

Клінічні характеристики.

Показання.

Маравірок у поєднанні з іншими антиретровірусними лікарськими засобами призначається для застосування раніше лікованим дорослим пацієнтам, інфікованим лише CCR5-тропними ВІЛ-1.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини чи будь-якої допоміжної речовини.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Маравірок є субстратом цитохрому P450 CYP3A4. Супутнє застосування маравіроку з лікарськими засобами, що індукують CYP3A4, може знижувати концентрацію маравіроку та послаблювати його терапевтичний ефект. Супутнє застосування маравіроку з препаратами, які інгібують CYP3A4, може збільшувати концентрацію маравіроку в плазмі крові. У випадку супутнього застосування маравіроку з CYP3A4 інгібіторами та/або індукторами, рекомендується корекція дози маравіроку. Подальша інформація щодо супутнього застосування лікарських засобів наведена в таблиці 1.

Дослідження мікросом печінки людини та рекомбінантних ферментних систем показали, що маравірок у клінічно значущих концентраціях не пригнічує жодного з основних P450 ферментів (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 та CYP3A4). Маравірок істотно не впливає на фармакокінетику мідазоламу, пероральних контрацептивів етинілестрадіолу та левоноргестрелу або на співвідношення 6 β -гідроксикортізол/кортизол в сечі, що дає змогу припустити відсутність пригнічення чи індукції CYP3A4 в умовах *in vivo*. Не дивлячись на відсутність інгібіції CYP2D6 *in vitro*, маравірок спричиняє підвищення метаболізму дебрисоквіну при застосуванні в дозі 600 мг один раз на добу, але не в дозі 300 мг два рази на добу. Тому за вищих експозицій маравіроку не можна виключати можливу інгібіцію CYP2D6. З огляду на дані досліджень *in vitro* та клінічних досліджень, здатність маравіроку впливати на фармакокінетику супутніх лікарських засобів низька.

Нирковий кліренс становить близько 23 % загального кліренсу маравіроку, якщо препарат застосовують без інгібіторів CYP3A4. Оскільки задіяні як пасивні, так і активні процеси, існує можливість конкуренції за виведення з іншими активними речовинами, що видаляються нирками. Однак супутнє застосування маравіроку з тенофовіром (субстратом ниркового виведення) та котримоксазолом (який містить триметоприм, інгібітор перенесення катіонів у нирках) показало відсутність впливу на фармакокінетику маравіроку. Окрім цього, застосування маравіроку з ламівудином/зидовудином показало відсутність впливу маравіроку на фармакокінетику ламівудину (виводиться переважно нирками) або зидовудину (метаболізм без участі P450 та нирковий шлях виведення). Маравірок інгібує Р-глікопротеїн *in vitro* (IC_{50} становить 183 мкМ). Малоймовірно, що системний ефект на Р-глікопротеїн є значущим. Маравірок може пригнічувати Р-глікопротеїн кишечнику та в зв'язку з цим впливати на біодоступність окремих лікарських засобів.

Таблиця 1

Взаємодії та дози, рекомендовані у випадку застосування маравіроку з іншими лікарськими засобами

Лікарські препарати за терапевтичними групами (доза маравіроку у ході дослідження)	Вплив на рівень препарату; геометричне середнє співвідношення (90 % довірчий інтервал), якщо не зазначено інше	Рекомендації щодо сумісного застосування
--	--	--

АНТИИНФЕКЦІЙНІ ЗАСОБИ

Антиретровірусні

Піденплювачі фармакокінетики

Кобіцинат	Взаємодія не вивчена. Кобіцинат є потенційним інгібітором CYP3A	Корекція дози маравіроку до 150 мг двічі на добу при супутньому застосуванні кобіцинату.
-----------	--	--

НІЗТ (нуклеозидні інгібітори зворотньої транскриптази)

Ламівудин 150 мг двічі на добу (маравірок 300 мг двічі на добу)	AUC ₁₂ ламівудину: ↔ 1,13 C _{max} ламівудину: ↔ 1,16 Концентрація маравіроку не вимірювалася, жодного впливу не очікується.	Маравірок 300 мг двічі на добу та НІЗТ супутньо без зміни дозування. Не спостерігалося/очікувалося ніяких значних взаємодій.
--	---	---

Тенофовір 300 мг 1 раз на добу (маравірок 300 мг двічі на добу)	AUC ₁₂ маравіроку: ↔ 1,03 C _{max} маравіроку: ↔ 1,03 Концентрація тенофовіру не визначалася, жодного ефекту не очікується.
--	--

Зидовудин 300 мг двічі на добу (маравірок 300 мг двічі на добу)	AUC ₁₂ зидовудину: ↔ 0,98 C _{max} зидовудину: ↔ 0,92 Концентрація маравіроку не вимірювалася, жодного впливу не очікується.
--	---

Інгібітори інтегрази

Елвітегравір/ритонавір 150/100 мг 1 раз на добу (маравірок 150 мг двічі на добу)	AUC ₁₂ маравіроку: ↑ 2,86 C _{max} маравіроку: ↑ 2,15 C ₁₂ маравіроку: ↑ 4,23 AUC ₂₄ елвітегравіру: ↔ 1,07 C _{max} елвітегравіру: ↔ 1,01 C ₂₄ елвітегравіру: ↔ 1,09	Елвітегравір показаний до застосування тільки при супутньому застосуванні разом з визначеними ритонавір-бустерними інгібіторами протеаз. Елвітегравір окремо не має клінічно значущого впливу на маравірок, а ефект, що спостерігається, спричинений ритонавіром. Таким чином, дозу маравіроку слід коригувати відповідно до рекомендації щодо його сумісного застосування з відповідним ІП/ритонавіром (див. «Інгібітори протеаз»).
---	---	---

Ралтегравір 400 мг двічі на добу (маравірок 300 мг двічі на добу)	AUC ₁₂ маравіроку: ↓ 0,86 C _{max} маравіроку: ↓ 0,79 AUC ₁₂ ралтегравіру: ↓ 0,63 C _{max} ралтегравіру: ↔ 0,67 C ₁₂ ралтегравіру: ↓ 0,72
--	--

Маравірок 300 мг двічі на добу та супутньо ралтегравір без зміни дозування. Не спостерігалося/очікувалося ніяких значних взаємодій.
--

ННІЗТ (ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази)

Ефавіренц 600 мг 1 раз на добу	AUC ₁₂ маравіроку: ↓ 0,55	Маравірок 600 мг двічі на добу у
--------------------------------	--------------------------------------	----------------------------------

добу (маравірок 100 мг двічі на добу)	C_{\max} маравіроку: \downarrow 0,49 Концентрація ефавіренцу не визначалася, жодного ефекту не очікується.	разі супутнього застосування ефавіренцу за відсутності потужних інгібіторів CYP3A4. Комбінацію ефавіренц + ПП розглянуто нижче.
Етравірин 200 мг двічі на добу (маравірок 300 мг двічі на добу)	AUC ₁₂ маравіроку: \downarrow 0,47 C_{\max} маравіроку: \downarrow 0,40 AUC ₁₂ етравірину: \leftrightarrow 1,06 C_{\max} етравірину: \leftrightarrow 1,05 C_{12} етравірину: \leftrightarrow 1,08	Етравірин затверджений лише для застосування з бустерними інгібіторами протеаз. Комбінацію етравірин + ПП розглянуто нижче.
Невірапін 200 мг двічі на добу (маравірок 300 мг 1 раз на добу)	AUC ₁₂ маравіроку: \leftrightarrow порівняно з контролем під час дослідження C_{\max} маравіроку: \uparrow порівняно з контролем під час дослідження Концентрація невірапіну не визначалася, жодного ефекту не очікується.	Порівняння з контролем під час дослідження пропонує маравірок 300 мг двічі на добу та супутньо невірапін без зміни дозування
Делавірдин	Дані щодо сумісного застосування обмежені. Делавірдин є потенційним CYP3A інгібітором. Популяційний фармакокінетичний аналіз у фазі 3 клінічних досліджень прогнозує зниження дози маравіроку, коли сумісне застосування з делавірдином забезпечує відповідну експозицію маравіроку.	Маравірок 150 мг двічі на добу
ІІІ (інгібітори протеаз) ВГС (вірусу гепатиту С)		
Боцепревір 800 мг тричі на добу (маравірок 150 мг двічі на добу)	AUC ₁₂ маравіроку: \uparrow 3,02 C_{\max} маравіроку: \uparrow 3,33 C_{12} маравіроку: \uparrow 2,78 Концентрації боцепревіру не змінювались при застосуванні з маравіроком (на основі даних історичного контролю шляхів виведення боцепревіру).	Маравірок 150 мг двічі на добу при супутньому застосуванні з боцепревіром
Телапревір 750 мг тричі на добу (маравірок 150 мг двічі на добу)	AUC ₁₂ маравіроку: \uparrow 9,49 C_{\max} маравіроку: \uparrow 7,81 C_{12} маравіроку: \uparrow 10,17 Концентрації телапревіру не змінювались при застосуванні з маравіроком (на основі даних історичного контролю шляхів виведення боцепревіру).	Маравірок 150 мг двічі на добу при супутньому застосуванні з телапревіром
ІІІ (інгібітори протеаз) ВІЛ		
Атазанавір 400 мг 1 раз на добу (маравірок 300 мг двічі на добу)	AUC ₁₂ маравіроку: \uparrow 3,57 C_{\max} маравіроку: \uparrow 2,09 Концентрація атазанавіру не визначалася, жодного ефекту не очікується.	Маравірок 150 мг двічі на добу при застосуванні з ІІІ за винятком застосування з типранавіром/ритонавіром, коли маравірок слід застосовувати у дозі 300 мг двічі на добу.
Атазанавір /ритонавір 300 мг/100 мг 1 раз на добу (маравірок 300 мг двічі на добу)	AUC ₁₂ маравіроку: \uparrow 4,88 C_{\max} маравіроку: \uparrow 2,67 Концентрації атазанавіру/ритонавіру не визначалися, жодного ефекту не очікується.	
Лопінавір/ритонавір 400 мг/100 мг двічі на добу (маравірок 100 мг двічі на добу)	AUC ₁₂ маравіроку: \uparrow 3,95 C_{\max} маравіроку: \uparrow 1,97 Концентрації лопінавіру/ритонавіру не визначалися, жодного ефекту не очікується.	

5

Саквінавір/ритонавір 1000 мг/100 мг двічі на добу (маравірок 100 мг двічі на добу)	AUC ₁₂ маравіроку: ↑ 9,77 C_{\max} маравіроку : ↑ 4,78 Концентрації саквінавіру/ритонавіру не визначалися, жодних ефектів не очікується.
Дарунавір/ритонавір 600 мг/100 мг двічі на добу (маравірок 150 мг двічі на добу)	AUC ₁₂ маравіроку: ↑ 4,05 C_{\max} маравіроку: ↑ 2,29 Концентрації дарунавіру/ритонавіру узгоджувалися з даними під час дослідження.
Нелфінавір	Дані щодо супутнього застосування з нелфінавіром обмежені. Нелфінавір – це потужний CYP3A4-інгібітор та очікується підвищення концентрації маравіроку.
Індінавір	Дані щодо супутнього застосування з індінавіром обмежені. Індінавір – це потужний CYP3A4-інгібітор. Результати популяційного ФК-аналізу в ході досліджень фази 3 свідчать, що зменшення дози маравіроку за супутнього застосування індінавіру забезпечує відповідні експозиції маравіроку.
Типранавір/ритонавір 500 мг/200 мг двічі на добу (маравірок 150 мг двічі на добу)	AUC ₁₂ маравіроку: ↔ 1,02 C_{\max} маравіроку: ↔ 0,86 Концентрації типранавіру/ ритонавіру узгоджувалися з даними під час дослідження.
Фосампренавір/ритонавір 700 мг/100 мг двічі на добу (маравірок 150 мг двічі на добу)	AUC ₁₂ маравіроку: ↑ 2,49 C_{\max} маравіроку: ↑ 1,52 C_{12} маравіроку: ↑ 4,74 AUC ₁₂ ампренавіру: ↓ 0,65 C_{\max} ампренавіру: ↓ 0,66 C_{12} ампренавіру: ↓ 0,64 AUC ₁₂ ритонавіру: ↓ 0,66 C_{\max} ритонавіру: ↓ 0,61 C_{12} ритонавіру: ↔ 0,86
Сумісне застосування не рекомендовано. Спостерігали значні зниження C_{\min} ампренавіру, які можуть привести до вірусологічної невдачі лікування пацієнтів.	
ННІЗТ + ІП	
Ефавіренц 600 мг 1 раз на добу + лопінавір/ритонавір 400 мг/100 мг двічі на добу (маравірок 300 мг двічі на добу)	AUC ₁₂ маравіроку: ↑ 2,53 C_{\max} маравіроку: ↑ 1,25 Концентрації ефавіренцу, лопінавіру/ритонавіру не визначалися, жодного ефекту не очікується.
Ефавіренц 600 мг 1 раз на добу + саквінавір/ритонавір 1000 мг/100 мг двічі на добу (маравірок 100 мг двічі на добу)	AUC ₁₂ маравіроку: ↑ 5,00 C_{\max} маравіроку: ↑ 2,26 Концентрації ефавіренцу, саквінавіру/ритонавіру не визначалися, жодного ефекту не очікується.
Ефавіренц та атазанавір/ритонавір або дарунавір/ритонавір	Не досліджувалося. З огляду на ступінь пригнічення атазанавіром/ритонавіром або дарунавіром/ритонавіром за відсутності ефавіренцу, можливе зростання експозиції.
Маравірок 150 мг двічі на добу у разі супутнього застосування ефавіренцу та ІП (за винятком типранавіру/ритонавіру, коли доза маравіроку повинна становити 600 мг двічі на добу). Сумісне застосування з фосампренавіром/ритонавіром не рекомендоване.	

Етравірин та дарунавір/ритонавір (маравірок 150 мг двічі на добу)	AUC ₁₂ маравіроку: ↑ 3,10 C _{max} маравіроку: ↑ 1,77 AUC ₁₂ етравірину: ↔ 1,00 C _{max} етравірину: ↔ 1,08 C ₁₂ етравірину: ↓ 0,81 AUC ₁₂ дарунавіру: ↓ 0,86 C _{max} дарунавіру: ↔ 0,96 C ₁₂ дарунавіру: ↓ 0,77 AUC ₁₂ ритонавіру: ↔ 0,93 C _{max} ритонавіру: ↔ 1,02 C ₁₂ ритонавіру: ↓ 0,74	Маравірок 150 мг двічі на добу у разі супутнього застосування етравірину та III. Сумісне застосування з фосампренавіром/ритонавіром не рекомендоване.
Етравірин та лопінавір/ритонавір, саквінавір/ритонавір або атазанавір/ритонавір	Не досліджувалося. З огляду на ступінь пригнічення лопінавіром/ритонавіром, саквінавіром/ритонавіром або атазанавіром/ритонавіром за відсутності етравірину, можливе зростання експозиції.	

АНТИБІОТИКИ

Сульфаметоксазол/триметоприм 800 мг/160 мг двічі на добу (маравірок 300 мг двічі на добу)	AUC ₁₂ маравіроку: ↔ 1,11 C _{max} маравіроку: ↔ 1,19 Концентрації сульфаметоксазолу/триметоприму не визначалися, жодних ефектів не очікується.	Маравірок 300 мг двічі на добу та супутньо сульфаметоксазол/триметоприм можна застосовувати без зміни дози
Рифампіцин 600 мг 1 раз на добу (маравірок 100 мг двічі на добу)	AUC маравіроку: ↓ 0,37 C _{max} маравіроку: ↓ 0,34 Концентрація рифампіцину не визначалася, жодного ефекту не очікується.	Маравірок 600 мг двічі на добу у разі супутнього застосування з рифампіцином та відсутності сильного CYP3A4 інгібтору. Така зміна дозування у ВІЛ-інфікованих не вивчалася (див. також розділ «Особливості застосування»).
Рифампіцин+ефавіренц	Комбінація з двома індукторами не вивчалась. Існує ризик втрати вірусологічної відповіді та розвитку резистентності	Сумісне застосування маравіроку та рифампіцину+ефавіренцу не рекомендується
Рифабутин + III	Не досліджувалося. Рифабутин вважається слабшим індуктором, ніж рифампіцин. У випадку поєднання рифабутину з інгібіторами протеази, що є потужними інгібіторами CYP3A4, можлива сумарна інгібуюча дія на маравірок.	Маравірок 150 мг двічі на добу у випадку супутнього застосування з рифабутином у присутності III (окрім випадків застосування типранавіру/ритонавіру, коли доза маравіроку становить 300 мг двічі на добу) (див. також розділ «Особливості застосування»). Сумісне застосування з фосампренавіром/ритонавіром не рекомендоване.
Кларитроміцин, телітроміцин	Не досліджувалися, але обидва є потужними інгібіторами CYP3A4 i, вірогідно, підвищуватимуть концентрацію маравіроку.	Маравірок 150 мг двічі на добу у разі супутнього застосування кларитроміцину та телітроміцину.

ПРОТИГРИБКОВІ ПРЕПАРАТИ

Кетоконазол 400 мг 1 раз на добу (маравірок 100 мг двічі на добу)	AUC _{tau} маравіроку: ↑ 5,00 C _{max} маравіроку: ↑ 3,38 Концентрація кетоконазолу не визначалася, жодного ефекту не очікується.	Маравірок 150 мг двічі на добу у разі супутнього застосування кетоконазолу.
Ітраконазол	Не досліджувався. Ітраконазол є потужним інгібітором CYP3A4 i, вірогідно, збільшуватиме експозиції маравіроку.	Маравірок 150 мг двічі на добу у разі супутнього застосування ітраконазолу.
Флуконазол	Флуконазол вважається помірним	Маравірок у дозі 300 мг двічі на



	інгібітором CYP3A4. Результати популяційних ФК-досліджень свідчать, що немає необхідності в корекції дози маравіроку.	добу слід застосовувати з обережністю у випадку супутнього застосування флуконазолу.
ПРОТИВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ		
Засоби проти вірусу гепатиту С	Пегільовані інтерферони та рибавірин не досліджувалися, взаємодій не очікується.	Маравірок 300 мг двічі на добу та супутньо пегільованій інтерферон або рибавірин застосовують без зміни дозування.
ЗЛОВЖИВАННЯ ПРЕПАРАТАМИ		
Метадон	Не досліджувався, взаємодій не очікується.	Маравірок 300 мг двічі на добу та супутньо метадон застосовують без зміни дозування.
Бупренорфін	Не досліджувався, взаємодій не очікується.	Маравірок 300 мг двічі на добу та супутньо бупренорфін застосовують без зміни дозування.
ГІПОЛІПІДЕМІЧНІ ПРЕПАРАТИ		
Статини	Не досліджувалися, взаємодій не очікується.	Маравірок 300 мг двічі на добу та супутньо статини застосовують без зміни дозування.
Антиаритмічні препарати		
Дигоксин 0,25 мг одноразово (маравірок 300 мг двічі на добу)	AUC _t дигоксіну: ↔ 1,00 C _{max} дигоксіну: ↔ 1,04 Концентрація маравіроку не визначалася, взаємодій не очікується.	Маравірок 300 мг двічі на добу та супутньо дигоксин застосовують без зміни дозування. Ефект маравіроку при застосуванні у дозі 600 мг двічі на добу з дигоксіном не вивчали.
ПЕРОРАЛЬНІ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Етинілестрадіол 30 мкг 1 раз на добу (маравірок 100 мг двічі на добу)	AUC _t етинілестрадіолу: ↔ 1,00 C _{max} етинілестрадіолу: ↔ 0,99 Концентрація маравіроку не визначалася, взаємодій не очікується.	Маравірок 300 мг двічі на добу та супутньо етинілестрадіол застосовують без зміни дозування.
Левоноргестрел 150 мкг 1 раз на добу (маравірок 100 мг двічі на добу)	AUC ₁₂ левоноргестрелу: ↔ 0,98 C _{max} левоноргестрелу: ↔ 1,01 Концентрація маравіроку не визначалася, взаємодій не очікується.	Маравірок 300 мг двічі на добу та супутньо левоноргестрел застосовують без зміни дозування.
СЕДАТИВНІ ЗАСОБИ		
Бензодіазепіни		
Мідазолам 7,5 мг 1 раз на добу (маравірок 300 мг двічі на добу)	AUC мідазоламу: ↔ 1,18 C _{max} мідазоламу: ↔ 1,21 Концентрація маравіроку не визначалася, взаємодій не очікується.	Маравірок 300 мг двічі на добу та супутньо мідазолам застосовують без зміни дозування.
РОСЛИННІ ПРЕПАРАТИ		
Звіробій (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Супутнє застосування звіробою та маравіроку, вірогідно, спричинить значне зниження концентрації останнього і може привести до субоптимальних рівнів, а також до втрати вірусологічної реакції та можливості розвитку резистентності до маравіроку.	Супутнє застосування маравіроку та звіробою чи препаратів, що його містять, не рекомендується.

Особливості застосування.

Безпека при порушенні функції печінки

У ході клінічних досліджень за участю раніше лікованих ВІЛ-інфікованих пацієнтів спостерігалося збільшення побічних реакцій з боку печінки при застосуванні маравіроку, хоча зростання загальної частоти порушення печінкових функцій 3-4 ступеня за класифікацією ACTG не спостерігалося (див. розділ «Побічні реакції»). Частота випадків гепатобіліарних розладів у пацієнтів, які отримували лікування вперше та приймали маравірок, була меншою, ніж у пацієнтів, які приймали ефавіренц, хоча загальна кількість випадків побічних реакцій з боку печінки та порушення печінкових функцій 3-4 ступеня за класифікацією ACTG у цих пацієнтів була однаковою при застосуванні маравіроку та ефавіренцу.

Повідомлялося про випадки маравірок-асоційованої гепатотоксичності та печінкової недостатності з алергічними ознаками. Припинення застосування маравіроку слід обов'язково розглянути для пацієнтів з ознаками чи симптомами гострого гепатиту, зокрема якщо є підозра на медикаментозно індуковану гіперчутливість, або для осіб з підвищеним рівнем трансаміназ у поєднанні з висипаннями чи іншими системними симптомами можливої гіперчутливості (наприклад, такими як крапив'янка, еозинофілія чи підвищений рівень імуноглобуліну Е).

Дані щодо застосування препарату пацієнтами із супутніми інфекціями гепатиту В та/або С дуже обмежені. При лікуванні маравіроком таких осіб слід дотримуватися обережності. У випадку супутньої антивірусної терапії гепатиту В та/або С необхідно звернути увагу на відповідну інформацію про ці лікарські препарати.

У пацієнтів з уже наявним порушенням функції печінки, в тому числі з хронічним активним гепатитом, частота порушень печінкових функцій в період комбінованої антиретровірусної терапії може зростати, тому її слід контролювати відповідно до загальної практики.

Безпека та ефективність маравіроку для пацієнтів з наявними тяжкими захворюваннями печінки спеціально не вивчали. Оскільки досвід застосування маравіроку для лікування пацієнтів з порушенням функцією печінки обмежений, препарат цій групі хворих слід призначати з обережністю (див. розділи «Способ застосування та дози» та «Фармакологічні властивості»).

Реакції гіперчутливості та тяжкі реакції з боку шкіри

Повідомлялося про виникнення реакцій гіперчутливості, включаючи тяжкі та небезпечні для життя випадки, у пацієнтів, які лікувались маравіроком, у більшості випадків разом з іншими лікарськими засобами, асоційованими з цими реакціями. Ці реакції характеризувались ознаками, що включають висипання, системні порушення та деколи органні дисфункції та печінкову недостатність. Повідомлялося про випадки синдрому Стівенса-Джонсона, токсичного епідермального некролізу та медикаментозного висипання з еозинофілією та системними симптомами (див. розділ «Побічні реакції»). У разі розвитку ознак чи симптомів реакцій гіперчутливості або тяжких реакцій з боку шкіри застосування маравіроку та інших препаратів, що могли б викликати такі реакції, слід припинити негайно. Затримка припинення лікування маравіроком та іншими лікарськими засобами, що могли б викликати такі реакції після виникнення висипань може спричинити небезпечні для життя реакції. Слід контролювати клінічний стан, включаючи рівень печінкових амінотрансфераз, та почати відповідну терапію.

Потенційний вплив на імунітет

CCR5-антагоністи потенційно можуть впливати на імунну відповідь на певні інфекції. Це потрібно брати до уваги при лікуванні інфекційних хвороб, таких як активний туберкульоз або інвазивні грибкові інфекції. За даними клінічних досліджень, частота СНІД-асоційованих інфекцій була подібною у групах маравіроку та плацебо.

Безпека для серцево-судинної системи

Слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам з підвищеним ризиком серцево-судинних порушень.

Загалом, у таких пацієнтів захворювання серця чи фактори ризику їх виникнення були наявні ще до початку застосування маравіроку, тож відносний його внесок у розвиток захворювання серця невідомий.

Постуральна гіпотензія

У ході досліджень із застосуванням маравіроку в дозах, вищих за рекомендовану, у здорових добровольців випадки симптоматичної постуральної гіпотензії спостерігалися частіше, ніж у групі плацебо. Пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю з факторами ризику постуральної

гіпотензії в анамнезі чи пацієнтам, що знаходяться на лікуванні препаратами, які знижують артеріальний тиск, слід приділяти увагу при застосуванні маравіроку.

Пацієнти з тяжкою нирковою недостатністю, які лікуються потенційними СYP3A-інгібіторами чи бустерними інгібіторами протеази (ІІ), мають підвищений ризик постуральної гіпотензії внаслідок підвищення концентрації маравіроку.

Пацієнти із супутніми серцево-судинними захворюваннями можуть мати підвищений ризик серцево-судинних побічних реакцій, спричинених постуральною гіпотонією.

Ниркова недостатність

У одному дослідженні спостерігалося транзиторне зменшення середнього кліренсу креатиніну у пацієнтів з легким та помірним ступенем ниркової недостатності так само, як і у здорових добровольців, які отримували маравірок у дозі 150 мг (частота прийому маравіроку: здорові добровольці – 1 раз кожні 12 годин, легкий ступінь ниркової недостатності – 1 раз кожні 24 години, помірний ступінь – 1 раз кожні 48 годин) та саквінавір/ритонавір 1000 мг/100 мг двічі на добу. Не спостерігалося взаємозв'язку між зменшенням середнього кліренсу креатиніну та середнім вихідним рівнем сироваткового креатиніну. Загалом маравірок добре переносився під час цього дослідження з більшою кількістю побічних реакцій (головним чином легких), що виникали у пацієнтів з легким та помірним ступенем ниркової недостатності, які отримували маравірок та саквінавір/ритонавір.

Синдром відновлення імунної відповіді

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів з тяжкою імунною недостатністю на початку високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ) може виникати запальна реакція на асимптомні чи залишкові опортуністичні патогени, яка може призводити до серйозних клінічних станів чи до загострення симптомів. Зазвичай такі реакції спостерігалися в перші тижні чи місяці після початку ВААРТ. Характерними прикладами можуть бути цитомегаловірусний ретиніт, генералізовані та/або локальні мікобактеріальні інфекції, а також пневмонія, спричинена *Pneumocystis jiroveci* (раніше відома як *Pneumocystis carinii*). Будь-які симптоми запалення слід оцінити та у разі потреби розпочати лікування. Відновлення імунної відповіді проявлялось аутоімунними порушеннями (хвороба Грейвса, поліміозит, синдром Гієна-Барре), але час їх початку дуже варіабельний, вони можуть виникнути через багато місяців після початку лікування та інколи проявляються атипово.

Остеонекроз

Хоча етіологія остеонекрозу вважається багатофакторною (включаючи застосування кортикостероїдів, зловживання алкоголем, тяжку імуносупресію, високий індекс маси тіла), про випадки остеонекрозу повідомлялось у пацієнтів з прогресуючою ВІЛ-інфекцією та/або на тлі тривалої комбінованої антиретровірусної терапії. Пацієнтів слід попередити про необхідність звертатися за медичною допомогою у разі появи болю, ригідності у суглобах або складнощів при русі.

Тропізм

Маравірок слід застосовувати як частину комбінованої антиретровірусної терапії. Оптимальним є поєднання маравіроку з іншими антиретровірусними засобами, до яких чутливі віруси (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Маравірок слід застосовувати лише у випадку CCR5-тропних ВІЛ-1 (тобто коли не виявлено CXCR4-тропних або вірусів подвійної/змішаної тропності), виявлених методами, достовірність та чутливість яких належним чином підтвердженні (див. розділи «Показання», «Способ застосування та дози», «Фармакологічні властивості»). Неможливо передбачити вірусний тропізм за даними історії лікування чи оцінки накопичених зразків. Лише останній зразок крові пацієнта слід використати для оцінки вірусного тропізму. У ВІЛ-1-інфікованих осіб вірусний тропізм з часом змінюється, тому терапію слід розпочинати невдовзі після тесту.

Корекція дози

Лікар повинен належним чином відкорегувати дозу маравіроку у випадку супутнього застосування СYP3A4-інгібіторів та/або індукторів, оскільки можливий вплив на концентрації маравіроку та на його терапевтичний ефект (див. розділи «Способ застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід також ознайомитися з відповідною інформацією про інший лікарський засіб, який застосовують у комбінації з маравіром.

Інформація для пацієнтів

Слід довести до відома пацієнтів, що антиретровірусні препарати, в тому числі маравірок, не запобігають передачі ВІЛ іншим особам статевим шляхом чи у випадку контамінації з кров'ю. Потрібно й надалі дотримуватися застережних заходів. Пацієнтам слід також повідомити, що маравірок не виліковує ВІЛ-1-інфекцію.

Соєвий лецитин

Препарат містить соєвий лецитин. Якщо у хворого є реакції гіперчутливості до арахісу або сої, Целсентрі застосовувати не можна.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Дотепер немає суттєвих клінічних даних щодо застосування препаратору в період вагітності. Результати досліджень на тваринах не свідчать про наявність прямого чи непрямого впливу на перебіг вагітності, розвиток ембріона/плода, пологи та постанатальний розвиток. Під час вагітності маравірок слід застосовувати, лише якщо очікувана користь виправдовує потенційний ризик для плода.

ВІЛ-інфікованим жінкам не рекомендовано годувати груддю задля попередження передачі ВІЛ-інфекції, а також будь якої побічної реакції у дітей, які отримують грудне молоко. На основі досліджень на тваринах очікується надходження маравірока в організм дитини з грудним молоком матері, хоча це не підтверджено в дослідженнях на людях. Жінок, які отримують лікування маравіроком, слід проінструктувати щодо можливої трансмісії ВІЛ від матері до дитини так само, як і щодо можливих побічних реакцій у дітей, що знаходяться на грудному вигодувуванні.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджені стосовно впливу маравірока на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами не проводилося. Маравірок може спричинити запаморочення, що може виникнути як один із симптомів можливої постуральної гіпотонії. Слід попередити пацієнтів, що у разі виникнення запаморочення потрібно утримуватися від потенційно небезпечних видів діяльності, таких як керування автомобілем та робота з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікування слід розпочинати за призначенням лікаря, який має досвід терапії ВІЛ-інфекції.

Перш ніж розпочинати лікування маравіроком, має бути підтверджено, що за допомогою провалідованого та чутливого методу у нещодавно отриманому зразку крові пацієнтів визначають лише CCR5-тропний ВІЛ-1 (тобто не визначається вірус із тропізмом до CXCR4 або вірус, що має подвійний/змішаний тропізм). У клінічних дослідженнях лікарського засобу Целсентрі використовувалась оцінка за методом Monogram Trofile. Інші фенотипічні та генотипічні методи оцінки на даний час досліджуються. Тропізм вірусу не може бути надійно передбачений на підставі попереднього лікування та оцінки зразків крові, що зберігалися.

На даний час немає даних щодо повторного застосування препаратору Целсентрі пацієнтам, інфікованим CCR5-тропним ВІЛ-1, але мають історію невдалого лікування Целсентрі (або іншим CCR5 антагоністом) при подвійному/змішаному чи CXCR4-тропному вірусі. Наразі відсутня інформація щодо переведення пацієнтів із антиретровірусної терапії препараторами інших класів на препарат Целсентрі, у зв'язку з чим слід розглянути інші варіанти лікування для пацієнтів із вірусним навантаженням, що не визначається.

Маравірок можна приймати з їжею або окремо.

Дорослі

Рекомендована доза маравірока становить 150 мг, 300 мг або 600 мг двічі на добу з урахуванням взаємодії із супутніми антиретровірусними препаратами, призначеними хворому, чи іншими лікарськими засобами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти літнього віку

Досвід застосування препаратору пацієнтам віком понад 65 років обмежений, тому слід дотримуватися обережності при застосуванні маравірока пацієнтам літнього віку.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Пацієнтам з нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 80 мл/хв), які отримують потужні інгібітори CYP3A, такі як ритонавір бустерні інгібітори протеаз (за винятком типранавіру/ритонавіру), кобіцистат, ітраконазол, вориконазол, кларитроміцин, телітроміцин, боцепревір та телапревір рекомендується знизити дозу маравіроку до 150 мг 1 раз на добу.

З обережністю слід застосовувати маравірок пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), які приймають потужні інгібітори CYP3A.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Є обмежені дані щодо застосування препарату пацієнтам з печінковою недостатністю. Цій групі пацієнтів маравірок слід застосовувати з обережністю.

Діти.

Застосування протипоказано дітям (до 18 років).

Передозування.

Найвища доза, яку застосовували у ході клінічних досліджень, дорівнювала 1200 мг. Дозолімітуюча побічною реакцією була постуральна гіпотензія. У собак та мавп за концентрації препарату у плазмі крові, що в 6 та 12 разів відповідно перевищували концентрації, очікувані у людини за максимальної рекомендованої дози 300 мг двічі на добу, спостерігалося подовження інтервалу QT. Однак клінічно значущого подовження QT-інтервалу порівняно з групою ОБТ не спостерігалося ані в ході досліджень фази 3 із застосуванням рекомендованої дози маравіроку, ані в ході специфічного фармакокінетичного дослідження здатності маравіроку подовжувати цей інтервал.

Специфічного антидоту у випадку передозування маравіроку немає. У випадку передозування слід вдатися до загальних підтримуючих заходів, включаючи надання пацієнту положення лежачи, ретельну оцінку основних показників життєздатності, моніторинг артеріального тиску та ЕКГ.

За необхідності потрібно видалити активний маравірок, який не встиг всмоктатися, спровокувавши блювання. Для виведення залишків препарату, що не встигли всмоктатися, можливе призначення активованого вугілля. Оскільки маравірок помірно зв'язується з протеїнами, можливе його виведення з організму за допомогою діалізу. Подальше лікування проводиться згідно національних рекомендацій при їх наявності.

Побічні реакції.

Найпоширенішими побічними реакціями, що відмічалися під час клінічних досліджень, були нудота, діарея, стомленість та головний біль. Частота цих побічних реакцій становила від $\geq 1/100$ до $< 1/10$. Частота повідомлень про ці побічні реакції та частота відмін препарату через небажані явища були приблизно однаковими у групі пацієнтів, які приймали маравірок, та у групі пацієнтів, які одержували препарат порівняння.

Небажані реакції подано за класами систем органів та частотою виникнення. У кожній групі частоти небажані ефекти наведено в порядку зменшення їх серйозності. За частотою явища класифіковано як дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) та дуже рідко ($< 1/10000$). Побічні реакції та зміни лабораторних показників представлени нижче незалежно від експозиції препарату.

Таблиця 2

Клінічно значущі побічні реакції помірної та вищої інтенсивності, що виникали у пацієнтів, які отримували маравірок, з частотою, вищою, ніж у групі пацієнтів, які лікувалися препаратором порівняння.

Класи систем органів	Побічна дія	Частота
Інфекції та інвазії	Пневмонія, езофагальний кандидоз	Нечасто
Новоутворення доброкісні, злюкісні та невизначені (включаючи кісти та поліпи)	Рак жовчної протоки, дифузна велика В-клітинна лімфома, хвороба Ходжкіна, метастази у кістки, метастази у печінку, метастази у черевину, рак	Рідко

	носоглотки, карцинома стравоходу	
Кров та лімфатична система	Анемія	Часто
	Панцитопенія, гранулоцитопенія	Рідко
Метаболізм та розлади травлення	Анорексія	Часто
Психічні порушення	Безсоння, депресія	Часто
Нервова система	Судоми та судомні порушення	Нечасто
Серцево-судинна система	Стенокардія	Рідко
Травна система	Біль у животі, здуття живота, нудота	Часто
Гепатобіліарна система*	Підвищення рівня аланіаміnotрансферази, підвищення рівня аспартатаміnotрансферази	Часто
	Гіпербілірубінемія, підвищення рівня гаммаглютамілтрансферази	Нечасто
	Гепатотоксичність, печінкова недостатність, цироз печінки, підвищення рівня лужної фосфатази крові	Рідко
	Печінкова недостатність з ознаками алергії	Дуже рідко
Шкіра та підшкірна тканина*	Висипання	Часто
	Синдром Стівенса-Джонсона/токсичний епідермальний некроліз	Рідко
Кістково-м'язова система та сполучні тканини	Міозит, підвищення рівня креатинфосфокінази крові	Нечасто
	Атрофія м'язів	Рідко
Нирки та сечовидільна система	Ниркова недостатність, протеїнурія	Нечасто
Загальні порушення	Астенія	Часто

* Шкірні та печінкові реакції можуть виникати як окремо, так і в комбінації. Повідомляють щодо реакцій гіперчутливості повільного типу, які зазвичай розвиваються за 2-6 тижнів після початку лікування і включають висип, пропасницю, еозинофілію та печінкові реакції.

Окремі побічні реакції

У ВІЛ-інфікованих хворих з тяжким імунодефіцитом під час ініціації комбінованої антиретровірусної терапії (КАРТ) може виникати запальна реакція на асимптомні чи залишкові опортуністичні інфекції. Повідомлялось про аутоімунні порушення (такі як хвороба Грейвса), але час їх початку дуже варіабельний, та вони можуть виникнути через багато місяців після початку лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомляється про випадки остеонекрозу, особливо у хворих із загальновизнаними факторами ризику, у пацієнтів із прогресуючою ВІЛ-хворобою та тривалим застосуванням комбінованої антиретровірусної терапії. Частота цього невідома (див. розділ «Особливості застосування»).

Є повідомлення про випадки втрати свідомості, причиною яких була постуральна гіпотензія.

Зміни лабораторних показників

Таблиця 3

Зміни лабораторних показників з частотою $\geq 1\%$, (рівень змін 3-4 ступеня за класифікацією ACTG (група з клінічних досліджень у галузі СНІДу), що базуються на максимальних відмінностях у лабораторних показниках без посилення на вихідні значення, за даними клінічних досліджень MOTIVATE 1 та MOTIVATE 2 за участю раніше лікованих пацієнтів

Лабораторний показник	Ліміти (ВМН*)	Маравірок 2 рази на добу + ОБТ (%)	Лише ОБТ**
Гепатобіліарні порушення			
Аспартатаміnotрансфераза	$> 5 \times \text{ВМН}$	4,8	2,9
Аланіlamіnotрансфераза	$> 5 \times \text{ВМН}$	2,6	3,4

Загальний білірубін	> 5 × ВМН	5,5	5,3
Шлунково-кишкові порушення			
Амілаза	> 5 × ВМН	5,7	5,8
Ліпаза	> 5 × ВМН	4,9	6,3
Кров та лімфатична система			
Абсолютна кількість нейтрофілів	< 750/мм ³	4,3	1,9

*ВМН – вища межа норми

** ОБТ – оптимізована базова терапія

У пацієнтів, які отримували лікування вперше, частота змін лабораторних показників 3-4 ступеня була схожою у групі пацієнтів, які отримували маравірок, та у групі пацієнтів, які отримували ефавіренц.

Дослідження MOTIVATE 1 та MOTIVATE 2 стали відкритими після візиту останнього зачленованого пацієнта на 48-му тижні. Пацієнти мали право перейти у відкриту MVC BID фазу (застосування маравіруку двічі на добу), яка продовжувалась до 96-го тижня. Подальше спостереження тривало до 5 років, після чого оцінювалась довгострокова безпека за кінцевими точками (LTS/SE), що включали смерть, СНІД-індикаторні події, печінкову недостатність, інфаркт міокарда/ішемію серця, злюкісні новоутворення, рабдоміоліз та інші серйозні інфекції. Частота цих подій зіставна з даними на 96-й тиждень досліджень.

Синдром Стівенса-Джонсона був іншою клінічно важливою побічною реакцією помірної та високої інтенсивності, яку виявляли у менше ніж 1 % дорослих пацієнтів, які отримували маравірок у фазі 2b/3 досліджень.

Простмаркетингові дані.

Дуже рідко повідомлялося про серйозні реакції гіперчутливості. Вони включали медикаментозне висипання з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром), тяжкі шкірні реакції (синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз), а також гепатотоксичність і печінкову недостатність із алергічними ознаками.

У рідкісних випадках повідомлялося про випадки постуральної гіпотензії, які можуть привести до втрати свідомості.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток в 1 блістері, по 6 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептром.

Виробник. Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Німеччина/
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Germany.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ, Бетріштетте Фрайбург, Мусвальдаль 1, 79090 Фрайбург, Німеччина.

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany.

Дата останнього перегляду.

Лічеслав
Померанчук
23.07.18

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє