

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CELENTRI 150 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg marawiroku.

Substancje pomocnicze:

Każda 150 mg tabletki powlekana zawiera 0,84 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Niebieskie, obustronnie wypukłe, owalne tabletki powlekane, z wytłoczonym napisem „Pfizer” po jednej stronie i „MVC 150” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

CELENTRI, w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów zakażonych wirusem HIV-1, o ustalonym powinowactwie tylko do koreceptora CCR5, którzy byli wcześniej leczeni lekami tego typu (patrz punkt 4.2).

Wskazanie to zostało ustalone na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności, pochodzących z dwóch badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, z udziałem pacjentów leczonych wcześniej lekami przeciwretrowirusowymi (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu zakażeń wirusem HIV.

Przed zastosowaniem preparatu CELENTRI należy potwierdzić, że jedynym wykrywalnym wirusem jest HIV-1 CCR-5-tropowy (tj. nie są wykrywalne: wirus wykazujący tropizm do CXCR4 ani wirus o

tropizmie podwójnym lub mieszanym), wykorzystując odpowiednio zwalidowaną i czułą metodę wykrywania w świeżo pobranej próbce krwi. W badaniach klinicznych CELSENTRI wykorzystywano test Monogram Trofile (patrz punkt 4.4 i 5.1). Inne testy fenotypowe i genotypowe podlegają obecnie ocenie. Tropizm wirusów nie może być bezpiecznie określany na podstawie historii dotychczasowego leczenia i oceny przechowywanych próbek.

Brak danych dotyczących ponownego zastosowania preparatu CELSENTRI u pacjentów zakażonych wcześniej jedynie wykrywalnym wirusem HIV-1 CCR-5-tropowym, u których niepowodzeniem zakończyła się terapia preparatem CELSENTRI (lub innym antagonistą CCR5) z wykrywalnym wirusem wykazującym tropizm do CXCR4 lub wirusem o tropizmie podwójnym lub mieszanym. Brak danych dotyczących zmiany produktu leczniczego pochodzącego z innej grupy leków przeciwretrowirusowych na CELSENTRI u pacjentów z supresją wirologiczną. Należy rozważyć inne metody leczenia.

Dorośli: zalecana dawka preparatu CELSENTRI wynosi 150 mg, 300 mg lub 600 mg dwa razy na dobę, zależnie od interakcji z jednocześnie przyjmowanymi lekami przeciwretrowirusowymi oraz innymi produktami leczniczymi (patrz Tabela 2 w punkcie 4.5). Preparat CELSENTRI można przyjmować niezależnie od posiłków.

Dzieci: preparat CELSENTRI nie jest zalecany do stosowania u dzieci ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa, skuteczności i farmakokinetyki (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku: dane dotyczące stosowania leku u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są niewystarczające (patrz punkt 5.2), dlatego preparat CELSENTRI należy u tych pacjentów stosować ostrożnie.

Zaburzenia czynności nerek: dostosowanie dawki jest zalecane jedynie u pacjentów z zaburzeniami

czynności nerek, którzy przyjmują silnie działające inhibitory CYP3A4, takie jak:

- inhibitory proteazy (poza typranawirem i rytonawirem),
- ketokonazol, itrakonazol, klarytromycyna, telitromycyna.

Preparat CELSENTRI należy stosować z ostrożnością u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 80 ml/min), równocześnie przyjmujących silnie działające inhibitory CYP3A4 (patrz punkt 4.4 i 5.2). Tabela 1 zamieszczona poniżej zawiera zalecenia dotyczące zmiany przerw w podawaniu kolejnych dawek w zależności od nasilania się niewydolności nerek u pacjentów otrzymujących równocześnie silnie działające inhibitory CYP3A4. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność takiego dostosowywania przerw między podawanymi dawkami nie została zweryfikowana klinicznie. Dlatego u tych pacjentów należy ściśle monitorować odpowiedź kliniczną na leczenie.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub orzeszki ziemne lub soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Preparat CELSENTRI należy stosować jako element schematu skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego. Optymalną metodą jest połączenie preparatu CELSENTRI z innymi lekami, na które wrażliwy jest wirus występujący u pacjenta (patrz punkt 5.1).

Preparat CELSENTRI należy stosować tylko wtedy, gdy wykrywalny jest jedynie wirus HIV-1 CCR-5-tropowy (tj. nie są wykrywalne: wirus wykazujący tropizm do CXCR4 ani wirus o tropizmie podwójnym lub mieszanym), co potwierdzono z pomocą odpowiednio zwalidowanej i czułej metody diagnostycznej (patrz punkt 4.1, 4.2 oraz 5.1). W badaniach klinicznych CELSENTRI wykorzystywano test Monogram Trofile. Inne testy fenotypowe i genotypowe podlegają obecnie ocenie. Tropizm wirusów nie może być przewidziany na podstawie historii dotychczasowego leczenia lub oceny przechowywanych próbek.

U pacjentów zakażonych HIV-1 w miarę upływu czasu zachodzą zmiany tropizmu wirusowego. Dlatego istnieje konieczność rozpoczęcia terapii wkrótce po przeprowadzeniu testu tropizmu. Wykazano, że podstawowa oporność na inne grupy leków przeciwretrowirusowych u wcześniej niewykrytych wirusów z mniejszej populacji wirusowej, wykazujących tropizm do CXCR4, jest podobna do stwierdzonej w przypadku wirusa wykazującego tropizm do CCR5.

Dostosowanie dawki: lekarz powinien upewnić się, że dawka preparatu CELSENTRI została odpowiednio dobrana w przypadku równoczesnego stosowania inhibitorów i (lub) induktorów CYP3A4, ponieważ może to wpływać na stężenie i działanie lecznicze marawiroku (patrz punkt 4.2 i 4.5). Należy również zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego dla innych leków przeciwretrowirusowych stosowanych w ramach leczenia skojarzonego.

Informowanie pacjentów: pacjentów należy poinformować, że nie wykazano, aby leczenie przeciwretrowirusowe, w tym także zawierające preparat CELSENTRI, mogło zapobiegać ryzyku przekazywania wirusa HIV innym osobom podczas kontaktów seksualnych lub w wyniku zakażenia krwi. Należy stale stosować odpowiednie środki ostrożności. Pacjentów należy również poinformować, że preparat CELSENTRI nie prowadzi do wyleczenia zakażenia HIV-1.

Niedociśnienie ortostatyczne: w badaniach u zdrowych ochotników po podaniu preparatu CELSENTRI w dawkach większych od dawki zalecanej obserwowano przypadki objawowego niedociśnienia ortostatycznego, które występowało częściej niż w grupie otrzymującej placebo. Jednak u pacjentów zakażonych HIV w badaniach 3 fazy, w których preparat CELSENTRI był podawany w dawkach zalecanych, niedociśnienie ortostatyczne obserwowano z podobną częstością jak po podaniu placebo (około 0,5%). Należy zachować ostrożność w przypadku podawania preparatu CELSENTRI u pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym stwierdzonym w wywiadzie lub stosujących równocześnie inne leki o znanym działaniu obniżającym ciśnienie tętnicze.

Wpływ na odporność: antagoniści CCR5 mogą osłabiać odpowiedź immunologiczną na niektóre zakażenia. Należy brać to pod uwagę podczas leczenia takich zakażeń, jak czynna gruźlica i inwazyjne

infekcje grzybicze. W głównych badaniach występowanie schorzeń definiujących AIDS było podobne w grupie CELSENTRI i w grupie placebo.

Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe: dostępne są nieliczne dane na temat stosowania CELSENTRI u pacjentów z ciężką chorobą sercowo-naczyniową, dlatego należy zachować szczególną ostrożność stosując CELSENTRI u tych pacjentów.

Zespół reaktywacji immunologicznej: u pacjentów zakażonych wirusem HIV i ze znacznym niedoborem immunologicznym w momencie wdrożenia skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (CART, ang. combination antiretroviral therapy) może wystąpić reakcja zapalna w odpowiedzi na bezobjawowe lub resztkowe zakażenia oportunistyczne. Wynikiem tego mogą być ciężkie stany kliniczne lub zaostrzenie istniejących objawów. Na ogół reakcje takie były obserwowane w ciągu pierwszych kilku tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Przykładem jest zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) ogniskowe zakażenia wywołane przez mykobakterie oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* (poprzednio *Pneumocystis carinii*). Każde objawy zapalenia należy zdiagnozować i w razie konieczności rozpocząć leczenie.

Martwica kości: uważa się, że choroba ta ma etiologię wieloczynnikową (w tym stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, zwiększony współczynnik masy ciała), ale przypadki martwicy kości opisywano zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną infekcją wirusem HIV i (lub) długotrwałym narażeniem na skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe (CART). Należy pouczyć pacjentów o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia bólów lub sztywności stawów lub trudności w poruszaniu się.

Zaburzenia czynności wątroby: nie prowadzono swoich ukierunkowanych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności preparatu CELSENTRI u pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby.

W badaniu obejmującym zdrowych ochotników opisano przypadek możliwej hepatotoksyczności indukowanej przez CELSENTRI, powiązanej alergią. Ponadto obserwowano zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych dotyczących wątroby po zastosowaniu CELSENTRI podczas badań u pacjentów z zakażeniem HIV poddawanych uprzednio leczeniu, jakkolwiek nie stwierdzono ogólnego zwiększenia nieprawidłowości wyników testów czynności wątroby: ACTG (ang. AIDS Clinical Trial Group) stopień 3/4 (patrz punkt 4.8). U pacjentów z uprzednio występującym zaburzeniem czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, częściej mogą występować zaburzenia czynności wątroby podczas stosowania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego i należy ich monitorować zgodnie ze standardową procedurą.

Przerwanie stosowania preparatu CELSENTRI należy rozważyć u pacjentów z objawami ostrego zapalenia wątroby, zwłaszcza jeśli podejrzewa się nadwrażliwość związaną z lekiem lub w przypadku zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych z jednoczesnym występowaniem wysypki lub innych ogólnoustrojowych objawów potencjalnej nadwrażliwości (np. swędząca wysypka, eozynofilia lub zwiększone stężenie IgE).

Ponieważ dane dotyczące pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B lub C są bardzo ograniczone, należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania u nich preparatu CELSENTRI. W przypadku równoczesnego stosowania leków przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B i (lub) C należy również zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego każdego z tych leków.

Z uwagi na niewystarczające doświadczenia dotyczące stosowania preparatu CELSENTRI u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby, lek ten należy stosować ostrożnie w tej populacji (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek: nie prowadzono swoich ukierunkowanych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności preparatu CELSENTRI u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, dlatego lek ten należy stosować ostrożnie w tej populacji.

W przypadku braku inhibitorów metabolizmu wydalanie nerkowe stanowi mniej niż 25% całkowitego wydalania marawiroku, dlatego nie oczekuje się, aby zaburzenie czynności nerek miało w znaczący sposób zmieniać działanie marawiroku.

W przypadku obecności inhibitorów metabolizmu wydalanie nerkowe może stanowić nawet 70% całkowitego wydalania marawiroku, więc zaburzenie czynności nerek może prowadzić wówczas do zwiększenia całkowitego działania marawiroku na organizm. Dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 80 ml/min), przyjmujących równocześnie silnie działające inhibitory CYP3A4, preparat CELSENTRI należy stosować z zachowaniem ostrożności. Tabela 1 zawiera zalecenia dotyczące zmiany przerw między podawanymi dawkami w zależności od nasilania się niewydolności nerek u pacjentów otrzymujących równocześnie silnie działające inhibitory CYP3A4. Bezpieczeństwo i skuteczność przedstawionych zmian przerwy między dawkami nie została zweryfikowana klinicznie. Dlatego w przypadku tych pacjentów należy ściśle kontrolować odpowiedź kliniczną na leczenie (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Lecytyna sojowa: preparat CELSENTRI zawiera lecytynę sojową. Jeśli u pacjenta występuje nadwrażliwość na orzeszki ziemne lub soję, nie należy stosować preparatu CELSENTRI.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Marawirok jest substratem izoenzymu CYP3A4 należącego do układu cytochromu P450.

Równoczesne podawanie preparatu CELSENTRI i produktów leczniczych pobudzających aktywność CYP3A4 może zmniejszać stężenie marawiroku i osłabiać jego działanie lecznicze. Podawanie preparatu CELSENTRI jednocześnie z produktami leczniczymi, które hamują aktywność CYP3A4, może zwiększać stężenie marawiroku w osoczu. Zalecane jest dostosowanie dawki w przypadku podawania preparatu CELSENTRI razem z inhibitorami i (lub) induktorami CYP3A4. Dalsze szczegóły dotyczące równocześnie stosowanych produktów leczniczych są przedstawione poniżej (patrz tabela 2).

Badania z użyciem mikrosomów wątroby ludzkiej i rekombinowanych układów enzymatycznych

wykazały, że w klinicznie istotnych stężeniach marawirok nie hamuje aktywności żadnego z ważnych enzymów cytochromu P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4). Marawirok nie wykazywał klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę midazolamu, doustnych środków antykoncepcyjnych, takich jak etynylestradiol i lewonorgestrel, ani na stosunek 6 β -hydrokortyzolu do kortyzolu w moczu, co świadczy o braku działania hamującego lub pobudzającego na CYP3A4 in vivo. Nie można wykluczyć możliwego zahamowania CYP2D6 w przypadku dużego narażenia na działanie marawiroku. Na podstawie danych uzyskanych in vitro i danych klinicznych można wnioskować, że niewielki jest potencjalny wpływ marawiroku na farmakokinetykę produktów leczniczych stosowanych równocześnie.

Klirens nerkowy stanowi około 23% całkowitego klirensu marawiroku, jeśli marawirok podawany jest bez inhibitorów CYP3A4. Ponieważ w grę wchodzi zarówno procesy bierne, jak i czynne, istnieje możliwość konkurencyjnego wpływu na wydalanie innych substancji czynnych usuwanych przez nerki. Jednak równoczesne podawanie preparatu CELSENTRI z tenofowirem (substrat metabolizmu nerkowego) i kotrimoksazolem (zawiera trimetoprim, który jest inhibitorem transportu kationów w nerkach) nie wykazało wpływu na farmakokinetykę marawiroku. Ponadto podawanie preparatu CELSENTRI w skojarzeniu z lamiwudyną lub zydowudyną nie wykazało wpływu marawiroku na farmakokinetykę lamiwudyny (usuwanej głównie przez nerki) ani zydowudyny (metabolizowanej bez udziału P450 i usuwanej przez nerki). Wpływ marawiroku na P-glikoproteinę nie został poddany ocenie. Nie można wykluczyć wpływu hamującego.

4.6 Cięża i laktacja

Brak istotnych danych klinicznych dotyczących stosowania leku w ciąży. Badania na szczurach i królikach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję przy wysokim stopniu narażenia (stosowaniu dużych dawek). Pierwotna aktywność farmakologiczna (powinowactwo do receptora CCR5) była ograniczona u wspomnianych gatunków (patrz punkt 5.3). Preparat CELSENTRI może być stosowany w czasie ciąży tylko wtedy, gdy możliwe korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Badania u samic szczura w okresie laktacji wskazują, że marawirok jest wydzielany do mleka szczura w znacznych ilościach. Pierwotna aktywność farmakologiczna (powinowactwo do receptora CCR5) była ograniczona u wspomnianych gatunków. Nie wiadomo, czy marawirok jest wydzielany do mleka kobiecego. Matkom należy zalecić, aby nie karmiły piersią podczas przyjmowania preparatu CELSENTRI z uwagi na możliwość przeniesienia wirusa HIV oraz możliwe działania niepożądane u niemowląt.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Preparat CELSENTRI może wywoływać zawroty głowy. Pacjentów należy poinformować, że w przypadku występowania zawrotów głowy powinni unikać wykonywania potencjalnie niebezpiecznych zadań, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługa maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa preparatu CELSENTRI określono na podstawie danych uzyskanych od 1349 pacjentów zakażonych wirusem HIV-1, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę tego preparatu podczas badań klinicznych. Liczba ta obejmuje 427 pacjentów, którzy otrzymywali dawkę zalecaną 300 mg dwa razy na dobę i 401 pacjentów, którzy otrzymywali dawkę 300 mg raz na dobę przez okres co najmniej 24 tygodni. Ocena zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem została przeprowadzona na podstawie danych z dwóch badań 3 fazy analizowanych łącznie (MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2) u pacjentów zakażonych CCR5-tropowym wirusem HIV-1.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach 3 fazy z zastosowaniem zalecanej dawki, niezależnie od częstości w porównaniu do samej terapii OBT (optymalne leczenie podstawowe, ang. optimal background therapy) były: biegunka, nudności i bóle głowy. Wymienione działania niepożądane występowały często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Zgłaszana częstość tych zdarzeń,

podobnie jak częstość rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących preparat CELSENTRI w dawce 300 mg dwa razy na dobę + OBT, była podobna jak u pacjentów otrzymujących tylko OBT.

Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i częstości ich występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania została określona jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). Działania niepożądane i nieprawidłowości wyników laboratoryjnych przedstawione poniżej nie zostały dostosowane do stopnia narażenia.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane występujące w znacząco większym stopniu u pacjentów otrzymujących preparat CELSENTRI w dawce 300 mg dwa razy na dobę + OBT niż u pacjentów otrzymujących tylko OBT, z częstością występowania $\geq 1\%$.

U pacjentów zakażonych wirusem HIV ze znacznym niedoborem immunologicznym w momencie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwwirusowego (CART) może wystąpić reakcja zapalna na bezobjawowe lub resztkowe zakażenie oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Odchylenia w badaniach laboratoryjnych

Tabela 5 pokazuje częstość występowania $\geq 1\%$ odchyień 3–4 stopnia według kryteriów ACTG, na podstawie maksymalnych przesunięć wartości parametrów laboratoryjnych, niezależnie od wartości początkowych.

4.9 Przedawkowanie

Największa dawka podawana w badaniach klinicznych wynosiła 1200 mg. Działaniem niepożądanym ograniczającym zwiększanie dawki było niedociśnienie ortostatyczne.

Wydłużenie odstępu QT było obserwowane u psów i małp przy stężeniach w osoczu odpowiednio 6- i 12-krotnie większych od wartości oczekiwanych u ludzi po podaniu zalecanej dawki maksymalnej (300 mg dwa razy na dobę). Jednak w badaniach klinicznych 3 fazy z zastosowaniem zalecanej dawki

marawiroku nie obserwowano klinicznie istotnego wydłużenia odstępu QT w porównaniu do stosowania samego OBT, podobnie jak w swoistym badaniu farmakokinetycznym oceniającym możliwość wydłużenia odstępu QT pod wpływem preparatu CELSENTRI.

Brak swoistej odtrutki w przypadku przedawkowania preparatu CELSENTRI. Leczenie przedawkowania powinno polegać na ogólnym postępowaniu podtrzymującym, w tym dopilnowanie, aby pacjent leżał na plecach, starannej ocenie parametrów życiowych, ciśnienia tętniczego i zapisu EKG.

Jeśli wskazane jest usunięcie niewchłoniętego, czynnego marawiroku, należy wywołać wymioty lub zastosować płukanie żołądka. Podanie węgla aktywowanego może pomóc w usunięciu niewchłoniętej substancji czynnej. Ponieważ marawirok wiąże się z białkami w stopniu umiarkowanym, dializa może być korzystnym sposobem usuwania leku z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inne leki przeciwwirusowe. Kod ATC: J05AX09

Mechanizm działania:

Marawirok należy do grupy terapeutycznej antagonistów CCR5. Marawirok wiąże się wybiórczo z ludzkim receptorem dla chemokin CCR5, przez co uniemożliwia przedostanie się CCR5-tropowych wirusów HIV-1 do wnętrza komórki.

Aktywność przeciwwirusowa in vitro:

Marawirok in vitro nie wykazuje działania przeciwwirusowego na wirusy wykorzystujące CXCR4 jako koreceptor wejścia (wirusy o podwójnym tropizmie lub wirusy CXCR4-tropowe, poniżej określane zbiorczym terminem „wirusy wykorzystujące CXCR4”). Skorygowana wartość EC90 w surowicy w 43 pierwotnych próbkach klinicznych HIV-1 wynosiła 0,57 (0,06 – 10,7) ng/ml bez znaczących różnic pomiędzy różnymi testowanymi podtypami. Nie badano działania

przeciwwirusowego marawiroku na HIV-2. Szczegółowe informacje można uzyskać na stronie <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/eparintro>.

Podczas stosowania razem z innymi lekami przeciwretrowirusowymi w hodowlach komórkowych, marawiroku nie odznaczał się działaniem antagonistycznym w stosunku do wielu leków z grupy NRTI, NNRTI, PI oraz inhibitora fuzji HIV - enfuwirytidu.

Oporność:

Obrona wirusa przed działaniem marawiroku może odbywać się na dwa sposoby: poprzez wyselekcjonowanie wirusów, które mogą wykorzystać CXCR4 jako koreceptor wejścia (wirusy wykorzystujące CXCR4) lub wyselekcjonowanie wirusów nadal wykorzystujących CCR5 (wirusy CCR5-tropowe).

Oporność in vitro:

W wyniku seryjnego pasażowania dwóch wirusów CCR5-tropowych (0 szczepów laboratoryjnych, 2 izolowane klinicznie) zostały wyselekcjonowane in vitro odmiany wirusa HIV-1 o zmniejszonej wrażliwości na marawirok. Wirusy odporne na marawirok pozostawały wirusami CCR5-tropowymi i nie zanotowano przekształcania się wirusów CCR5-tropowych w wirusy wykorzystujące CXCR4.

Oporność fenotypowa: krzywe stężenia odzwierciedlające odpowiedź wirusów opornych na marawirok były charakteryzowane fenotypowo przez krzywe, które nie osiągały 100% hamowania w testach z wykorzystaniem kolejnych rozcieńczeń marawiroku. Tradycyjnie wykorzystywana krotność zmiany IC50/IC90 nie była przydatnym parametrem dla pomiaru oporności genotypowej, jako że wartości te pozostawały niekiedy niezmienione, pomimo znamiennej zmniejszonej wrażliwości.

Oporność genotypowa: Stwierdzono kumulację mutacji w glikoproteinie GP120 otoczki wirusa (białko wirusowe wiążące się z koreceptorem CCR5). Lokalizacja tych mutacji różniła się w poszczególnych izolatach. Tak więc znaczenie tych mutacji dla wrażliwości na marawirok w innych wirusach pozostaje niewyjaśnione.

Oporność krzyżowa w badaniach in vitro:

Wszystkie kliniczne próbki HIV-1 opornego na nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI) i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI), inhibitory proteaz (PI) i enfuwirtyd, odznaczały się wrażliwością na marawirok w hodowli komórkowej. Wirusy oporne na marawirok, które pojawiły się w badaniach in vitro, pozostały wrażliwe na inhibitor fuzji - enfuwirtyd oraz inhibitor proteaz - sakwinawir.

In vivo:

Pacjenci, którzy nie byli wcześniej leczeni

Profil oporności pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni nie został określony

Pacjenci, którzy byli wcześniej leczeni

W głównych badaniach klinicznych (MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2) u 7,6% pacjentów doszło do zmiany tropizmu z CCR5-tropowego na CXCR4-tropowy lub tropizm podwójny lub mieszany w okresie pomiędzy testem przesiewowym i początkiem badania (okres 4–6 tygodni).

Niepowodzenie terapeutyczne związane z wirusami wykorzystującymi CXCR4

Wirus wykorzystujący CXCR4 stwierdzony został w przypadkach niepowodzenia terapeutycznego u około 60% osób, u których zawiodła terapia CELSENTRI, w porównaniu z 6% pacjentów, którzy doświadczyli niepowodzenia terapii w grupie otrzymującej wyłącznie OBT. W celu zbadania prawdopodobnego pochodzenia wirusa wykorzystującego CXCR4 w przebiegu terapii przeprowadzono szczegółową analizę klonów wirusa uzyskanego od 20 reprezentatywnych osób (16 osób z podgrup CELSENTRI i 4 pacjentów z grupy otrzymującej wyłącznie OBT), u których wirus wykorzystujący CXCR4 został wykryty przy stwierdzeniu niepowodzenia terapii. Analiza wykazała, że wirus wykorzystujący CXCR4 u tych osób wyłonił się raczej z puli wcześniej istniejących wirusów wykorzystujących CXCR4 niewykrytych na początku badania niż w wyniku mutacji wirusa CCR5-tropowego, obecnego w okresie początkowym. Ponadto przeprowadzona analiza tropizmu po niepowodzeniu terapii CELSENTRI w przypadku wirusa wykorzystującego CXCR4 wykazała, iż populacja wirusa uległa przekształceniu z powrotem w populację z tropizmem do CCR5 u większości

pacjentów podczas okresu obserwacji po zaprzestaniu podawania CELSENTRI.

U 30 spośród 44 przebadanych pacjentów populacja wirusów wróciła do wykorzystywania wyłącznie tropizmu do CCR5 podczas okresu obserwacji o medianie wynoszącej 203 dni; u 14 pacjentów nadal stwierdzano wirus wykorzystujący CXCR4. Jednakże okres obserwacji u tych pacjentów był krótszy (mediana 16 dni).

W momencie niepowodzenia terapeutycznego w przypadku wirusa wykorzystującego CXCR4 wzorzec oporności na inne leki przeciwretrowirusowe wydawał się podobny do stwierdzanego w populacji wykazującej tropizm do CCR5 na początku badania, co potwierdzały dostępne dane. Wobec powyższego, podczas wyboru schematu terapeutycznego należy przyjąć, iż wirusy tworzące część poprzednio niewykrytej populacji wykorzystującej CXCR4 (tzw. mniejsza populacja wirusowa) odznaczają się tym samym wzorcem oporności co populacja wykazująca tropizm do CCR5.

Niepowodzenie terapeutyczne związane z wirusami CCR5-tropowymi

Oporność fenotypowa: u 15 z spośród 36 pacjentów z wirusem CCR5-tropowym, w momencie niepowodzenia leczenia CELSENTRI stwierdzono wirus z obniżoną wrażliwością na marawirok. U pozostałych 21 pacjentów nie stwierdzono dowodów występowania wirusa z ograniczoną wrażliwością, zidentyfikowanego przez analizy wirusologiczne u reprezentatywnej grupy. Klinicznie zwalidowana wartość graniczna ograniczonej odpowiedzi wirusologicznej nie została jeszcze ustalona. W związku z powyższym, nie można w zasadzie zalecać kontynuowania stosowania marawiroku po niepowodzeniu terapii, niezależnie od stwierdzonego tropizmu wirusowego.

Oporność genotypowa: profil oporności wirusa u osób, które były wcześniej leczone nie został w pełni scharakteryzowany. Specyficzne mutacje związane z ograniczoną wrażliwością na marawirok zidentyfikowane zostały w wirusach uzyskanych od 5 pacjentów, ale w przypadku każdego z pacjentów występował niepowtarzalny wzorzec mutacji.

Dane kliniczne

Badania z udziałem wcześniej leczonych pacjentów z wirusem CCR5-tropowym:

Skuteczność kliniczna CELSENTRI (w połączeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi) wyrażona jako wpływ na poziom RNA HIV w osoczu krwi oraz liczbę komórek CD4+ była badana w dwóch głównych nadal trwających, wielośrodkowych, randomizowanych badaniach z podwójnie ślepią próbą (MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2, n=1076). Badaniami objęto pacjentów zakażonych wirusem HIV-1 CCR5-tropowym, co zostało potwierdzone testem Monogram Trofile Assay. Pacjenci zakwalifikowani do udziału w powyższych badaniach przyjmowali wcześniej leki z co najmniej 3 różnych grup leków przeciwretrowirusowych [≥ 1 nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI), ≥ 1 nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI), ≥ 2 inhibitory proteazy (PI) i (lub) enfurwirydy] lub udokumentowano u nich oporność na co najmniej jeden lek z każdej z tych grup. Pacjentów przyporządkowano losowo w stosunku 2:2:1 do grup przyjmujących odpowiednio CELSENTRI 300 mg (równoważność dawki) raz na dobę lub dwa razy na dobę albo placebo w skojarzeniu z optymalnym leczeniem podstawowym, zawierającym 3 do 6 laków przeciwretrowirusowych (z wyjątkiem rytonawiru w małej dawce). Optymalne leczenie podstawowe (OBT) dobierano na podstawie wcześniejszej historii leczenia danej osoby oraz badania oporności genotypowej i fenotypowej wirusa na początku leczenia.

W pierwotnych badaniach klinicznych ujęta była ograniczona liczba pacjentów z innych niż kaukaska grup etnicznych i w związku z powyższym w tych populacjach pacjentów ilość dostępnych danych jest ograniczona.

Średnie zwiększenie liczby komórek CD4+, liczone w stosunku do wartości początkowej u pacjentów, u których leczenie zakończyło się niepowodzeniem i doszło do zmiany tropizmu na tropizm podwójny, mieszany lub CXCR4 w grupie otrzymującej CELSENTRI w dawce 300 mg 2 razy na dobę + OBT (+56 komórek/mm³), było większe niż stwierdzone w grupie pacjentów otrzymujących jedynie OBT, u których leczenie zakończyło się niepowodzeniem (+13,8 komórek/mm³), niezależnie od zmiany tropizmu w tej grupie.

Dla wszystkich punktów końcowych skuteczności stosowano 95% przedziały ufności. Wyjątkiem była zmiana

poziomów RNA HIV-1 w stosunku do wartości początkowej, gdzie zastosowano 97,5% przedział ufności. Zastosowanie preparatu CELSENTRI w dawce 300 mg dwa razy na dobę + OBT było skuteczniejsze niż zastosowanie tylko OBT we wszystkich podgrupach badanych pacjentów (patrz tabela 8). U pacjentów o bardzo małej liczbie komórek CD4+ na początku badania (tj. <50 komórek/ μ l) rokowanie było gorsze. W tej podgrupie pacjentów występowało więcej markerów złego rokowania, tj. wysoka oporność i duże początkowe miano wirusa. Jednakże stwierdzono znaczącą korzyść terapeutyczną w przypadku stosowania CELSENTRI w porównaniu z podawaniem wyłącznie OBT, co przedstawiono w tabeli 8.

1 Rezygnacja z leczenia lub niepowodzenie potwierdzone wirusologicznie były łącznie traktowane jako niepowodzenie

leczenia.

2 Na podstawie wyniku w skali GSS.

Badania w grupie wcześniej leczonych pacjentów z wirusem nie-CCR5-tropowym:

Badanie A4001029 było badaniem wyjaśniającym, przeprowadzonym na grupie pacjentów zakażonych wirusem o tropizmie podwójnym, mieszanym lub CCR4, zaprojektowanym analogicznie do badań MOTIVATE 1 i MOTIVATE 2. W trakcie tego badania nie wykazano ani przewagi, ani równoważności w porównaniu ze stosowaniem jedynie optymalnego leczenia podstawowego (OBT), ale nie wystąpił niepożądany wpływ na liczbę kopii wirusa lub liczbę komórek CD4+.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: wchłanianie marawiroku jest zmienne i osiąga wiele wartości maksymalnych. U zdrowych ochotników średnie stężenia marawiroku w osoczu uzyskuje się w ciągu 2 godzin (przedział 0,5–4 godzin) godzin po podaniu pojedynczej doustnej dawki 300 mg. Farmakokinetyka marawiroku w postaci doustnej nie jest proporcjonalna do dawki w całym przedziale dawek. Całkowita biodostępność dawki 100 mg wynosi 23%, a przewidywana jej wartość dla dawki 300 mg wynosi 33%. Marawirok jest substratem transportera pompy lekowej, P-glikoproteiny.

Podanie tabletki 300 mg w trakcie śniadania o dużej zawartości tłuszczu zmniejszyło wartość C_{max} i

AUC marawiroku o 33% u zdrowych ochotników. W badaniach, które wykazały skuteczność i bezpieczeństwo marawiroku (patrz punkt 5.1), nie stosowano ograniczeń żywieniowych. Dlatego preparat CELSENTRI w zalecanych dawkach może być przyjmowany niezależnie od posiłków (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja: marawirok wiąże się z białkami osocza ludzkiego (około 76%) i wykazuje umiarkowane powinowactwo do albumin i kwaśnej α 1-glikoproteiny. Objętość dystrybucji marawiroku wynosi około 194 l.

Metabolizm: badania u ludzi oraz badania in vitro z zastosowaniem mikrosomów wątroby ludzkiej i wyosobnionych enzymów wykazały, że marawirok jest metabolizowany głównie przez układ cytochromu P450, z wytworzeniem metabolitów, które zasadniczo nie działają na wirusa HIV-1.

Badania in vitro wskazują, że CYP3A4 jest najważniejszym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm marawiroku. Badania in vitro sugerują również, że polimorficzne enzymy CYP2C9, CYP2D6 i CYP2C19 nie biorą znaczącego udziału w metabolizmie marawiroku.

Marawirok jest głównym związkiem występującym w krążeniu (około 42% radioaktywności) po podaniu pojedynczej dawki doustnej 300 mg. Najważniejszym krążącym metabolitem u ludzi jest amina drugorzędowa (około 22% radioaktywności) wytworzona przez N-dealkilację. Ten polarny metabolit nie wykazuje znaczącej aktywności farmakologicznej. Inne metabolity są produktami monooksydacji i stanowią nieznaczną część radioaktywności w osoczu.

Wydalenie: przeprowadzono badanie bilansu masy i wydalania z zastosowaniem pojedynczej dawki 300 mg marawiroku znakowanego izotopem ^{14}C . W ciągu 168 godzin około 20% znacznika wykryto w moczu, a 76% w kale. Marawirok był głównym składnikiem wykrywanym w moczu (średnio 8% dawki) i w kale (średnio 25% dawki). Pozostała część dawki była wydalana w postaci metabolitów. Okres półtrwania marawiroku po podaniu dożylnym (30 mg) wynosił 13,2 godziny, przy czym 22% podanej dawki było wydalane w postaci niezmienionej z moczem, zaś wartości całkowitego i nerkowego klirensu wynosiły odpowiednio 44,0 l/h i 10,17 l/h.

Dzieci: farmakokinetyka marawiroku u dzieci nie została ustalona (patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym wieku: Przeprowadzono analizę populacyjną wyników badań klinicznych fazy 1/2a oraz fazy 3 (wiek 16-65 lat) i nie stwierdzono wpływu wieku na ich wyniki.

Zaburzenia czynności nerek: Nie badano farmakokinetyki marawiroku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jednak wiadomo, że u osób nieleczonych równocześnie inhibitorami CYP3A4 klirens nerkowy stanowi mniej niż 25% całkowitego klirensu marawiroku, tak więc wpływ zaburzeń czynności nerek na wydalanie marawiroku powinien być minimalny. W obecności inhibitorów metabolizmu klirens nerkowy może stanowić do 70% całkowitego klirensu marawiroku, w związku z czym zaburzenia czynności nerek mogą, w tym wypadku, prowadzić do nasilenia działania marawiroku (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby: marawirok jest metabolizowany i eliminowany przede wszystkim przez wątrobę. Przeprowadzono badanie mające na celu porównanie farmakokinetyki pojedynczej dawki 300 mg preparatu CELSENTRI u pacjentów z niewielkimi (klasa A wg klasyfikacji Child-Pugh, n=8) i średnimi (klasa B wg klasyfikacji Child-Pugh, n=8) zaburzeniami czynności wątroby oraz u osób zdrowych (n=8). Średnie rozkładu geometrycznego dla C_{max} oraz AUC_{last} były wyższe odpowiednio o 11% i 25% u osób z zaburzeniami czynności wątroby niewielkiego stopnia oraz o 32% i 46% u osób z zaburzeniami czynności wątroby średniego stopnia, w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby. Wpływ umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby może być zbyt nisko oszacowany w związku z ograniczonymi danymi dotyczącymi pacjentów ze zmniejszonym metabolizmem i wyższym klirensiem nerkowym u tych osób. Dlatego należy ostrożnie interpretować powyższe wyniki, Nie badano farmakokinetyki marawiroku u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Rasa: Nie obserwowano znamienych różnic pomiędzy osobami rasy białej, Azjatami i osobami rasy czarnej. Nie badano farmakokinetyki leku u osób innych ras.

Płeć: Nie zaobserwowano znamienych różnic w farmakokinetyce

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Pierwotna aktywność farmakologiczna (powinowactwo do receptora CCR5) występowała u małp (100% związanych receptorów) i była ograniczona u myszy, szczurów, królików i psów. W przypadku myszy oraz ludzi pozbawionych receptora CCR5 w wyniku genetycznej delecji, nie obserwowano znaczących skutków niepożądanych.

Badania przeprowadzone *in vitro* oraz *in vivo* wykazały, że marawirok w dawkach supratherapeutycznych może powodować wydłużenie odcinka QT bez objawów zaburzeń rytmu serca. W powtarzanych badaniach toksyczności dawki u szczurów zidentyfikowano wątrobę jako pierwotny organ, którego dotyczy toksyczność leku (zwiększenie aktywności aminotransferaz, przerost dróg żółciowych, martwica).

Potencjalne działanie rakotwórcze marawiroku było oceniane w 6-miesięcznym badaniu u transgenicznych myszy i w 24-miesięcznym badaniu u szczurów. U myszy nie stwierdzono statystycznie istotnego wzrostu częstości występowania jakiegokolwiek typu guzów nowotworowych przy narażeniu ogólnoustrojowym od 7 do 39-krotnie większym niż u człowieka (pomiar AUC 0-24 h dla niezwiązanego leku) po zastosowaniu zalecanej dawki maksymalnej 300 mg dwa razy na dobę. U szczurów, podawanie marawiroku ogólnoustrojowo w dawce 21-krotnie przekraczającej oczekiwaną ekspozycję u ludzi powodowało rozwój gruczolaków tarczycy związany z adaptacyjnymi zmianami w wątrobie. Powyższe wyniki uważane są za raczej nieistotne w przypadku ludzi. Ponadto, w badaniu na szczurach na poziomie wolnej ekspozycji ogólnoustrojowej przynajmniej 15-krotnie większym niż oczekiwana ekspozycja u ludzi, stwierdzono raka przewodów żółciowych (u 2 z 60 samców podczas podawania dawki 900 mg/kg mc.) i łagodny nowotwór przewodów żółciowych (u 1 z 60 samic podczas podawania dawki 500 mg/kg mc.).

Marawirok nie wykazywał działania mutagennego ani genotoksycznego w serii testów *in vitro* i *in vivo*, m.in. w teście odwrotnej mutacji u bakterii, teście aberracji chromosomalnych w ludzkich limfocytach i w teście mikrojąderkowym w komórkach szpiku kostnego szczura.

Marawirok nie powodował zaburzeń kopulacji ani płodności u samców i samic szczura oraz nie wpływał na nasienie leczonych samców po podaniu dawek do 1000 mg/kg mc. Przy tej wielkości dawki narażenie jest 39-krotnie większe w porównaniu z szacunkową wartością kliniczną AUC dla wolnego leku po podaniu dawki 300 mg dwa razy na dobę.

Badania dotyczące rozwoju zarodkowego i płodowego zostały przeprowadzone u szczurów i królików z zastosowaniem dawek do 39 i 34 razy większych od szacunkowej wartości klinicznej AUC dla wolnego leku po podaniu dawki 300 mg dwa razy na dobę. U królików, u 7 płodów stwierdzono zaburzenia w budowie ciała po podaniu dawek toksycznych dla matki i u 1 płodu po dawce średniej 75 mg/kg mc.

Badania dotyczące rozwoju przed- i pourodzeniowego zostały przeprowadzone u szczurów z zastosowaniem dawek do 27 razy większych od szacunkowej wartości klinicznej AUC dla wolnego leku po podaniu dawki 300 mg dwa razy na dobę. Z obserwowano nieznaczne zwiększenie aktywności ruchowej u samców otrzymujących duże dawki w momencie odstawienia od piersi i w wieku dorosłym, nie obserwowano tego zjawiska u samic. Podawanie marawiroku ciężarnym samicom nie miało wpływu na inne parametry u potomstwa, w tym również na płodność i aktywność rozrodczą.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Wodorofosforan wapnia, bezwodny

Glikolan sodowy skrobi

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek

Makrogol 3350

Talk

Lecytyna sojowa

Indygotyna (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Ten produkt leczniczy nie wymaga szczególnych środków ostrożności przy przechowywaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z polietylenu o dużej gęstości (HDPE), z zamknięciem polipropylenowym zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci i zgrzewaną folią aluminiowo-propylenową, zawierające 180 tabletek powlekanych.

Blistry z polichlorku winylu (PVC), z podklejoną folią aluminiową, w kartoniku zawierającym 30, 60, 90 tabletek powlekanych i opakowanie zbiorcze zawierające 180 (2 opakowania po 90) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA

DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Limited

Ramsgate Road

Sandwich

Kent

CT13 9NJ

Wielka Brytania

01000007310072\ 1.0 \ Approved\ 21-Feb-2008 11:06

21

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/418/001

EU/1/07/418/002

EU/1/07/418/003

EU/1/07/418/004

EU/1/07/418/005

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

18 wrzesień 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU

CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji

ds. Produktów Leczniczych (EMEA) <http://www.emea.europa.eu/>.