

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЦЕЛЗЕНТРИ® / CELSENTRI®

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг, 300 мг

«Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ», Германия

Изменение № 4

Дата внесения Изменения «___» _____ 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ Нарушение функции печени У пациентов со значительными сопутствующими нарушениями функции печени специальные исследования по оценке безопасности и эффективности маравирока не проводились. При применении маравирока отмечались случаи гепатотоксичности и печеночной недостаточности с аллергическими проявлениями. Кроме того, в ходе исследований с участием ВИЧ-инфицированных пациентов с предшествующим опытом лечения наблюдалось повышение частоты встречаемости нежелательных реакций со стороны печени, в то же время в целом не наблюдалось повышение частоты встречаемости отклонений функциональных печеночных тестов 3–4 степени тяжести по шкале АСТG. У пациентов, ранее не получавших терапию, случаи нарушений со стороны печени и	ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ Нарушение функции печени У пациентов со значительными сопутствующими нарушениями функции печени специальные исследования по оценке безопасности и эффективности маравирока не проводились. При применении маравирока отмечались случаи гепатотоксичности и печеночной недостаточности с аллергическими проявлениями. Кроме того, в ходе исследований с участием ВИЧ-инфицированных пациентов с предшествующим опытом лечения наблюдалось повышение частоты встречаемости нежелательных реакций со стороны печени, в то же время в целом не наблюдалось повышение частоты встречаемости отклонений функциональных печеночных тестов 3–4 степени тяжести по шкале АСТG. У пациентов, ранее не получавших терапию, случаи нарушений со стороны печени и

Старая редакция	Новая редакция
желчевыводящих путей отмечались нечасто, и их частота встречаемости была сопоставима между группами лечения. У пациентов с изначально существовавшими заболеваниями печени, включая хронический активный гепатит, во время комбинированной антиретровирусной терапии может отмечаться повышение частоты нарушений функции печени, поэтому следует проводить наблюдение за такими пациентами в соответствии со стандартной практикой.	желчевыводящих путей отмечались нечасто, и их частота встречаемости была сопоставима между группами лечения. У пациентов с изначально существовавшими заболеваниями печени, включая хронический активный гепатит, во время комбинированной антиретровирусной терапии может отмечаться повышение частоты нарушений функции печени, поэтому следует проводить наблюдение за такими пациентами в соответствии со стандартной практикой.
У всех пациентов с признаками или симптомами острого гепатита, особенно при подозрении на гиперчувствительность к препарату или при повышении активности печеночных трансаминаз в сочетании с сыпью или другими системными симптомами возможной гиперчувствительности (например, зудящая сыпь, эозинофилия или повышение уровня IgE), следует серьезно рассмотреть вопрос о прекращении применения маравирока.	У всех пациентов с признаками или симптомами острого гепатита, особенно при подозрении на гиперчувствительность к препарату или при повышении активности печеночных трансаминаз в сочетании с сыпью или другими системными симптомами возможной гиперчувствительности (например, зудящая сыпь, эозинофилия или повышение уровня IgE), следует серьезно рассмотреть вопрос о прекращении применения маравирока.
Данные по применению препарата у пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С ограничены, поэтому следует соблюдать осторожность при лечении таких пациентов. В случае сопутствующего применения противовирусных препаратов для лечения гепатита В и/или С необходимо ознакомиться с соответствующими инструкциями по применению данных лекарственных препаратов.	Данные по применению препарата у пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С ограничены, поэтому следует соблюдать осторожность при лечении таких пациентов. В случае сопутствующего применения противовирусных препаратов для лечения гепатита В и/или С необходимо ознакомиться с соответствующими инструкциями по применению данных лекарственных препаратов.
Опыт применения маравирока у пациентов со сниженной функцией печени ограничен, в связи с чем у таких пациентов следует применять маравирик с осторожностью.	Опыт применения маравирока у пациентов со сниженной функцией печени ограничен, в связи с чем у таких пациентов следует применять маравирик с осторожностью.
Тяжелые кожные реакции и реакции гиперчувствительности	Тяжелые кожные реакции и реакции гиперчувствительности

Старая редакция	Новая редакция
Реакции гиперчувствительности, включая тяжелые и потенциально угрожающие жизни, были в большинстве случаев описаны у пациентов, принимающих маравинок одновременно с другими препаратами, которые могут вызывать подобные реакции. Эти реакции включали сыпь, лихорадку, в ряде случаев – нарушение функций органов и печеночную недостаточность. Следует немедленно прекратить применение маравинок и других подозреваемых препаратов в случае возникновения признаков или симптомов тяжелой кожной реакции или реакции гиперчувствительности. Следует контролировать клиническое состояние пациента, проводить биохимический анализ крови и при необходимости начать соответствующее симптоматическое лечение.	Реакции гиперчувствительности, включая тяжелые и потенциально угрожающие жизни, были в большинстве случаев описаны у пациентов, принимающих маравинок одновременно с другими препаратами, которые могут вызывать подобные реакции. Эти реакции включали сыпь, лихорадку, в ряде случаев – нарушение функций органов и печеночную недостаточность. Следует немедленно прекратить применение маравинок и других подозреваемых препаратов в случае возникновения признаков или симптомов тяжелой кожной реакции или реакции гиперчувствительности. Следует контролировать клиническое состояние пациента, проводить биохимический анализ крови и при необходимости начать соответствующее симптоматическое лечение.
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы Данные по применению маравинок у пациентов с тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы ограничены; по этой причине следует соблюдать особую осторожность при лечении таких пациентов маравинок. В базовых исследованиях с участием пациентов, ранее получавших лечение, явления ишемической болезни сердца встречались чаще у пациентов, получавших маравинок, по сравнению с группой плацебо (11 в течение 609 пациенто-лет в сравнении с 0 в течение 111 пациенто-лет последующего наблюдения). У пациентов, ранее не получавших лечение, частота встречаемости данных явлений была одинаково низкой при лечении маравинок и препаратом сравнения (эфавиренз).	Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы Данные по применению маравинок у пациентов с тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы ограничены; по этой причине следует соблюдать особую осторожность при лечении таких пациентов маравинок. В базовых исследованиях с участием пациентов, ранее получавших лечение, явления ишемической болезни сердца встречались чаще у пациентов, получавших маравинок, по сравнению с группой плацебо (11 в течение 609 пациенто-лет в сравнении с 0 в течение 111 пациенто-лет последующего наблюдения). У пациентов, ранее не получавших лечение, частота встречаемости данных явлений была одинаково низкой при лечении маравинок и препаратом сравнения (эфавиренз).

Старая редакция	Новая редакция
Ортостатическая гипотензия При применении маравирока в исследованиях с участием здоровых добровольцев в дозах, превышающих рекомендованные, были отмечены случаи симптоматической ортостатической гипотензии с более высокой частотой по сравнению с группой плацебо. Следует соблюдать осторожность при применении маравирока у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, у пациентов, имеющих факторы риска или эпизоды ортостатической гипотензии в анамнезе, или у пациентов, получающих сопутствующую терапию лекарственными препаратами, снижающими артериальное давление. Пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями могут быть подвержены повышенному риску сердечно-сосудистых нежелательных реакций, которые могут быть вызваны ортостатической гипотензией. Нарушение функции почек Повышенному риску развития ортостатической гипотензии могут быть подвержены пациенты с тяжелой почечной недостаточностью, которые получают лечение мощными ингибиторами изофермента СYP3A4 или бустированными ИП ВИЧ и маравироком. Данный риск обусловлен потенциальным повышением максимальной концентрации маравирока при его совместном применении с мощными ингибиторами изофермента СYP3A4 или бустированными ИП ВИЧ у таких пациентов. Синдром восстановления иммунитета У ВИЧ-инфицированных пациентов с	Ортостатическая гипотензия При применении маравирока в исследованиях с участием здоровых добровольцев в дозах, превышающих рекомендованные, были отмечены случаи симптоматической ортостатической гипотензии с более высокой частотой по сравнению с группой плацебо. Следует соблюдать осторожность при применении маравирока у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, у пациентов, имеющих факторы риска или эпизоды ортостатической гипотензии в анамнезе, или у пациентов, получающих сопутствующую терапию лекарственными препаратами, снижающими артериальное давление. Пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями могут быть подвержены повышенному риску сердечно-сосудистых нежелательных реакций, которые могут быть вызваны ортостатической гипотензией. Нарушение функции почек Повышенному риску развития ортостатической гипотензии могут быть подвержены пациенты с тяжелой почечной недостаточностью, которые получают лечение мощными ингибиторами изофермента СYP3A4 или бустированными ИП ВИЧ и маравироком. Данный риск обусловлен потенциальным повышением максимальной концентрации маравирока при его совместном применении с мощными ингибиторами изофермента СYP3A4 или бустированными ИП ВИЧ у таких пациентов. Синдром восстановления иммунитета У ВИЧ-инфицированных пациентов с

Старая редакция	Новая редакция
тяжелым иммунодефицитом в начале проведения комбинированной антиретровирусной терапии возможно развитие воспалительной реакции на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, что может привести к появлению серьезной клинической симптоматики или обострению уже существующих симптомов. Обычно такие реакции возникали в течение первых нескольких недель или месяцев после начала комбинированной антиретровирусной терапии. Примерами таких реакций являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмония, вызванная <i>Pneumocystis jiroveci</i> (ранее известная как <i>Pneumocystis carinii</i>). Следует проводить оценку любых симптомов воспаления и при необходимости начинать соответствующее лечение. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса) также наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время их первичных проявлений варьировало в более широких пределах, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии.	тяжелым иммунодефицитом в начале проведения комбинированной антиретровирусной терапии возможно развитие воспалительной реакции на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, что может привести к появлению серьезной клинической симптоматики или обострению уже существующих симптомов. Обычно такие реакции возникали в течение первых нескольких недель или месяцев после начала комбинированной антиретровирусной терапии. Примерами таких реакций являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмония, вызванная <i>Pneumocystis jiroveci</i> (ранее известная как <i>Pneumocystis carinii</i>). Следует проводить оценку любых симптомов воспаления и при необходимости начинать соответствующее лечение. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса) также наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время их первичных проявлений варьировало в более широких пределах, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии.
Влияние на иммунитет	Влияние на иммунитет
Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5 потенциально могут ослаблять иммунный ответ при некоторых инфекциях. Это необходимо учитывать при лечении таких инфекций, как активная форма туберкулеза и инвазивные грибковые инфекции. Частота встречаемости СПИД-индикаторных инфекций была сходной между группой маравирока и группой плацебо в базовых исследованиях.	Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5 потенциально могут ослаблять иммунный ответ при некоторых инфекциях. Это необходимо учитывать при лечении таких инфекций, как активная форма туберкулеза и инвазивные грибковые инфекции. Частота встречаемости СПИД-индикаторных инфекций была сходной между группой маравирока и группой плацебо в базовых исследованиях.
Остеонекроз	Остеонекроз

Старая редакция	Новая редакция
Несмотря на то, что этиология данного заболевания является многофакторной (включая прием глюкокортикостероидов, употребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, высокие значения индекса массы тела), случаи остеонекроза чаще всего встречались у пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции и/или длительно принимающих комбинированную антиретровирусную терапию. Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают боли и скованность в суставах или трудности при движении.	Несмотря на то, что этиология данного заболевания является многофакторной (включая прием глюкокортикостероидов, употребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, высокие значения индекса массы тела), случаи остеонекроза чаще всего встречались у пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции и/или длительно принимающих комбинированную антиретровирусную терапию. Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают боли и скованность в суставах или трудности при движении.
Тропизм	Тропизм
Маравирок следует применять исключительно в тех случаях, когда с помощью надлежащим образом валидированного и чувствительного метода определяется только CCR5-тропный ВИЧ-1 (т.е. не определяется вирус с тропизмом к CXCR4 или имеющий двойной/смешанный тропизм). В клинических исследованиях маравирока использовалась методика Monogram Trofile. Тропизм вируса невозможно спрогнозировать на основании анамнеза лечения или оценки находившихся на хранении образцов крови пациента.	Маравирок следует применять исключительно в тех случаях, когда с помощью надлежащим образом валидированного и чувствительного метода определяется только CCR5-тропный ВИЧ-1 (т.е. не определяется вирус с тропизмом к CXCR4 или имеющий двойной/смешанный тропизм). В клинических исследованиях маравирока использовалась методика Monogram Trofile. Тропизм вируса невозможно спрогнозировать на основании анамнеза лечения или оценки находившихся на хранении образцов крови пациента.
У ВИЧ-1 инфицированных пациентов с течением времени происходят изменения тропизма вируса. Поэтому лечение необходимо начинать незамедлительно после определения тропизма.	У ВИЧ-1 инфицированных пациентов с течением времени происходят изменения тропизма вируса. Поэтому лечение необходимо начинать незамедлительно после определения тропизма.
Было показано, что фоновая резистентность к другим классам антиретровирусных препаратов у ранее неопределяемого CXCR4-тропного вируса минорной популяции сходна с таковой у CCR5-тропного вируса.	Было показано, что фоновая резистентность к другим классам антиретровирусных препаратов у ранее неопределяемого CXCR4-тропного вируса минорной популяции сходна с таковой у CCR5-тропного вируса.

Старая редакция	Новая редакция
На основании результатов клинического исследования у пациентов, ранее не получавших лечение, применение маравирока у таких пациентов не рекомендуется. Коррекция дозы Врач должен убедиться, что доза маравирока скорректирована должным образом при совместном применении с мощными ингибиторами и/или индукторами изофермента CYP3A4, так как данные препараты могут влиять на концентрацию и терапевтическую эффективность маравирока. Следует ознакомиться с соответствующими инструкциями по применению других антиретровирусных лекарственных препаратов, применяемых совместно с препаратом Целзентри®. Информация для пациентов Хотя было доказано, что эффективное подавление вируса с помощью антиретровирусной терапии существенно снижает риск передачи ВИЧ другим лицам при половых контактах, исключать этот риск полностью нельзя. Поэтому пациенты должны соблюдать соответствующие меры предосторожности во избежание передачи ВИЧ. Соевый лецитин Препарат Целзентри® содержит соевый лецитин. Применение препарата Целзентри® при наличии гиперчувствительности к арахису или сое противопоказано.	На основании результатов клинического исследования у пациентов, ранее не получавших лечение, применение маравирока у таких пациентов не рекомендуется. Коррекция дозы Врач должен убедиться, что доза маравирока скорректирована должным образом при совместном применении с мощными ингибиторами и/или индукторами изофермента CYP3A4, так как данные препараты могут влиять на концентрацию и терапевтическую эффективность маравирока. Следует ознакомиться с соответствующими инструкциями по применению других антиретровирусных лекарственных препаратов, применяемых совместно с препаратом Целзентри®. Соевый лецитин Препарат Целзентри® содержит соевый лецитин. Применение препарата Целзентри® при наличии гиперчувствительности к арахису или сое противопоказано.

Менеджер отдела
регуляторных отношений
АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»



Орлова О.А.