

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Целзентри, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Целзентри, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: маравирик.

Целзентри, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 150 мг маравирока.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лецитин соевый (см. разделы 4.3 и 4.4).

Целзентри, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 300 мг маравирока.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лецитин соевый (см. разделы 4.3 и 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Целзентри, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки голубого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «MVC» и «150» на одной стороне таблетки. Ядро таблетки белого цвета.

Целзентри, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки голубого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «MVC» и «300» на одной стороне таблетки. Ядро таблетки белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Целзентри показан к применению у взрослых пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию, для лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1) с тропизмом только к CCR5 корецептору, в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапию должен проводить врач, имеющий опыт лечения ВИЧ-инфекции.

В начале лечения препаратом Целзентри следует принять во внимание следующее:

- Для надлежащего применения маравирока необходимо проведение теста на тропизм методом количественного анализа, валидированным должным образом и обладающим требуемой чувствительностью (см. разделы 4.4 и 5.1).
- Маравирик не рекомендуется применять у пациентов с двойным/смешанным или CXCR4-тропным ВИЧ-1, так как в данной группе пациентов не была продемонстрирована эффективность препарата в исследовании фазы II.

В настоящее время отсутствуют данные о повторном применении препарата Целзентри у пациентов, у которых на данный момент определяется только CCR5-тропный ВИЧ-1, но в анамнезе имеется неудача лечения препаратом Целзентри (или другими антагонистами CCR5) двойного/смешанного или CXCR4-тропного ВИЧ-1. Отсутствуют данные относительно перехода от применения лекарственного препарата другого антиретровирусного класса к применению препарата Целзентри у пациентов с вирусной супрессией. Следует рассмотреть возможность применения альтернативных способов лечения.

Режим дозирования

Взрослые

Рекомендованная доза маравирока составляет 150, 300 или 600 мг два раза в сутки в зависимости от взаимодействия с сопутствующими антиретровирусными препаратами или другими лекарственными средствами (см. таблицу 1 и раздел 4.5).

Таблица 1. Рекомендуемый режим дозирования у взрослых

Сопутствующие лекарственные препараты	Рекомендованная доза препарата Целзентри
Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (с индуктором изофермента CYP3A4 или без него), включая следующие препараты, но не ограничиваясь ими: • ингибиторы протеазы (ИП) ВИЧ (исключая типранавир + ритонавир и фосампренавир + ритонавир); • кобицистат; • боцепревир, талапревир; • эфавиренз + ИП ВИЧ (исключая типранавир + ритонавир и фосампренавир + ритонавир); • этравирин + ИП ВИЧ (исключая фосампренавир + ритонавир); • рифабутин + ИП ВИЧ (исключая типранавир + ритонавир и фосампренавир + ритонавир); • кларитромицин, телитромицин; • кетоконазол, итраконазол.	150 мг два раза в сутки

Сопутствующие лекарственные препараты	Рекомендованная доза препарата Целзентри
Мощные индукторы изофермента CYP3A4 (без мощного ингибитора изофермента CYP3A4), включая следующие препараты, но не ограничиваясь ими: • эфавиренз; • эфавиренз + типранавир + ритонавир; • рифампицин.	600 мг два раза в сутки
Другие сопутствующие препараты, не относящиеся к мощным ингибиторам или мощным индукторам изофермента CYP3A4, включая: • нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) (ламивудин, тенофовир, зидовудин); • ралтегравир, невирапин, пегилированный интерферон и рибавирин; • типранавир + ритонавир; • сульфаметоксазол + триметоприм; • рифабутин + типранавир + ритонавир; • флуконазол; • метадон, бупренорфин; • статины; • дигоксин; • этинилэстрадиол, левоноргестрел; • мидазолам.	300 мг два раза в сутки

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Опыт применения у пациентов старше 65 лет ограничен, поэтому следует соблюдать осторожность при применении препарата Целзентри у пациентов пожилого возраста (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Препарат Целзентри следует применять в дозе 150 мг один раз в сутки у взрослых пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 80 мл/мин), если данные пациенты одновременно принимают мощные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как (см. разделы 4.4 и 4.5):

- ИП ВИЧ, бустированные ритонавиром (исключая типранавир + ритонавир);
- кобицистат;
- итраконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин;
- телапревир, боцепревир.

Препарат Целзентри следует применять с осторожностью у взрослых пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), принимающих мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Ограниченные данные у взрослых пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести показали незначительное увеличение среднего значения максимальной концентрации ($C_{\max}$) маравирока, что указывает на отсутствие необходимости коррекции дозы. Тем не менее, маравирик следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени (см. разделы 4.4 и 5.2).

Дети

Препарат Целзентри не следует назначать (применять) у детей в возрасте от 0 до 18 лет. Безопасность и эффективность препарата Целзентри у детей в возрасте младше 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь.

Препарат Целзентри можно принимать независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к маравироку или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Гиперчувствительность к арахису или сое.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 ACTG (AIDS Clinical Trial Group, группа специалистов по клиническим исследованиям синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД)). У пациентов, ранее не получавших терапию, случаи нарушений со стороны печени и 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.

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 (см. разделы 4.2 и 5.1).

Тяжелые кожные реакции и реакции гиперчувствительности

Реакции гиперчувствительности, включая тяжелые и потенциально угрожающие жизни, были в большинстве случаев описаны у пациентов, принимающих маравирик 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 маравирока 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 маравирока у пациентов с тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы ограничены; по этой причине следует соблюдать особую осторожность при лечении таких пациентов маравириком. В базовых исследованиях с участием пациентов, ранее получавших лечение, явления ишемической болезни сердца встречались чаще у пациентов, получавших маравирик, 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 маравириком и препаратом сравнения (эфавиренз).

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 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 *Pneumocystis jiroveci* (ранее известная как *Pneumocystis carinii*). Следует проводить оценку любых симптомов воспаления и при необходимости начинать соответствующее лечение. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит) 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

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

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

Маравирук 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.

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.

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 (см. разделы 4.2 и 4.5). Следует ознакомиться с соответствующими инструкциями по применению других антиретровирусных лекарственных препаратов, применяемых совместно с препаратом Целзентри.

Вспомогательные вещества

Препарат Целзентри содержит соевый лецитин.

Применение препарата Целзентри при наличии гиперчувствительности к арахису или сое противопоказано.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Маравирук метаболизируется под действием изофермента CYP3A4 цитохрома P450. Маравирук также является субстратом Р-гликопротеина, полипептида-переносчика органических анионов (ОАТР) 1B1 и белка множественной лекарственной резистентности (MRP) 2 *in vitro*. Совместное применение маравирока с лекарственными препаратами-индукторами этих ферментов и переносчиков может снижать концентрацию маравирока в плазме крови и ослаблять его терапевтический эффект. Совместное применение маравирока с лекарственными препаратами, угнетающими эти ферменты и этих переносчиков, может повышать концентрацию маравирока в плазме крови. При сопутствующем применении маравирока с мощными ингибиторами и/или индукторами изофермента CYP3A4 рекомендуется коррекция дозы маравирока. Более подробная

информация относительно сопутствующего применения лекарственных препаратов представлена ниже (см. таблицу 2).

В исследованиях *in vitro* было показано, что маравирик в клинически значимых концентрациях не обладает угнетающим действием в отношении OATP1B1, MRP2 или какого-либо из основных изоферментов цитохрома P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4). Маравирик не оказывает клинически значимое влияние на фармакокинетику мидазолама и пероральных контрацептивов (этинилэстрадиол и левоноргестрел) или на соотношение 6 β -гидроксикортизол/кортизол в моче, что указывает на отсутствие угнетения или индукции изофермента CYP3A4 *in vivo*. Несмотря на отсутствие угнетения изофермента CYP2D6 *in vitro*, применение маравирока в дозе 600 мг один раз в сутки приводило к увеличению метаболического соотношения дебризохина, однако при применении 300 мг два раза в сутки данный эффект отсутствовал. В связи с этим при более высокой экспозиции маравирока нельзя исключить возможность угнетения изофермента CYP2D6. На основании данных, полученных *in vitro* и в клинических исследованиях, вероятность влияния маравирока на фармакокинетику сопутствующих препаратов является низкой.

При применении маравирока без ингибиторов изофермента CYP3A4 почечный клиренс маравирока составляет примерно 23 % от общего клиренса. Поскольку задействованы и пассивный, и активный механизмы, существует вероятность конкуренции маравирока за выведение с другими активными веществами, которые выводятся почками. Однако в исследованиях *in vitro* было показано, что маравирик в клинически значимых концентрациях не является субстратом и не обладает угнетающим действием в отношении основных ингибиторов почечного поглощения (переносчиков органических анионов OAT1 и OAT3, переносчиков органических катионов OCT2, OCTN1 и OCTN2). Также при совместном применении маравирока с тенофовиrom (субстрат, выводимый почками) и котримоксазолом (содержит триметоприм – ингибитор катионного транспорта в почках) не было подтверждено влияние этих препаратов на фармакокинетику маравирока. Кроме того, совместное применение маравирока с ламивудином + зидовудином не продемонстрировало влияние маравирока на фармакокинетику ламивудина (выводится преимущественно почками) или зидовудина (не связанный с цитохромом P450 метаболизм и почечный клиренс).

Маравирик ингибирует Р-гликопротеин *in vitro* (концентрация полумаксимального ингибирования (ИК₅₀) составляет 183 мкмоль/л). Однако маравирик не оказывает значительное влияние на фармакокинетику дигоксина *in vivo*. Нельзя исключить вероятность увеличения экспозиции субстрата Р-гликопротеина дабигатрана этексилата под воздействием маравирока.

Таблица 2. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и рекомендации по их дозированию у взрослых пациентов

Лекарственные препараты по областям применения (доза маравирока, применявшаяся в исследовании)	Влияние на концентрацию препарата Среднее геометрическое отношение (90 % доверительный интервал), если не указано иное	Рекомендации относительно совместного применения (у взрослых пациентов)
ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Фармакокинетические усилители		
Кобицистат	Взаимодействие не изучалось. Кобицистат является мощным ингибитором изофермента CYP3A4.	Маравирук 150 мг два раза в сутки при совместном применении с кобицистатом.
Нуклеозидные/Нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)		
Ламивудин 150 мг два раза в сутки (маравирук 300 мг два раза в сутки)	AUC ₁₂ ламивудина: ↔ 1,13 C _{max} ламивудина: ↔ 1,16 Концентрация маравирока не определялась, влияние не ожидается.	Маравирук 300 мг два раза в сутки при совместном применении с НИОТ, коррекция доз не требуется. Значимое взаимодействие с НИОТ не выявлено и не ожидается.
Тенофовир 300 мг один раз в сутки (маравирук 300 мг два раза в сутки)	AUC ₁₂ маравирока: ↔ 1,03 C _{max} маравирока: ↔ 1,03 Концентрация тенофовира не определялась, влияние не ожидается.	
Зидовудин 300 мг два раза в сутки (маравирук 300 мг два раза в сутки)	AUC ₁₂ зидовудина: ↔ 0,98 C _{max} зидовудина: ↔ 0,92 Концентрация маравирока не определялась, влияние не ожидается.	
Ингибиторы интегразы		
Элвитегравир + ритонавир 150 мг + 100 мг один раз в сутки (маравирук 150 мг два раза в сутки)	AUC ₁₂ маравирока: ↑ 2,86 (2,33–3,51) C _{max} маравирока: ↑ 2,15 (1,71–2,69) C ₁₂ маравирока: ↑ 4,23 (3,47–5,16) AUC ₂₄ элвитегравира: ↔ 1,07 (0,96–1,18) C _{max} элвитегравира: ↔ 1,01 (0,89–1,15) C ₂₄ элвитегравира: ↔ 1,09 (0,95–1,26)	Элвитегравир в качестве монотерапии применяется только в сочетании с некоторыми ингибиторами протеазы (ИП) ВИЧ, бустированными ритонавиром. Не ожидается клинически значимое влияние непосредственно

Лекарственные препараты по областям применения (доза маравирока, применявшаяся в исследовании)	Влияние на концентрацию препарата Среднее геометрическое отношение (90 % доверительный интервал), если не указано иное	Рекомендации относительно совместного применения (у взрослых пациентов)
		элвитегравира на экспозицию маравирока; считается, что наблюдаемый эффект обусловлен воздействием ритонавира. Дозу маравирока следует корректировать в соответствии с рекомендациями по совместному применению с соответствующей комбинацией ИП ВИЧ и ритонавира (см. «Ингибиторы протеазы (ИП ВИЧ»).
Ралтегравир 400 мг два раза в сутки (маравирук 300 мг два раза в сутки)	AUC₁₂ маравирока: ↓ 0,86 C_{max} маравирока: ↓ 0,79 AUC₁₂ ралтегравира: ↓ 0,63 C_{max} ралтегравира: ↓ 0,67 C₁₂ ралтегравира: ↓ 0,7	Маравирук 300 мг два раза в сутки при совместном применении с ралтегравиром, коррекция доз не требуется. Не наблюдается клинически значимое взаимодействие.
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)		
Эфавиренз 600 мг один раз в сутки (маравирук 100 мг два раза в сутки)	AUC₁₂ маравирока: ↓ 0,55 C_{max} маравирока: ↓ 0,49 Концентрация эфавиренза не определялась, влияние не ожидается.	Маравирук 600 мг два раза в сутки при совместном применении с эфавирензом и при отсутствии мощных ингибиторов изофермента CYP3A4. См. ниже рекомендации по применению в комбинации с эфавирензом + ИП ВИЧ.
Этравирин 200 мг два раза в сутки (маравирук 300 мг два раза в сутки)	AUC₁₂ маравирока: ↓ 0,47 C_{max} маравирока: ↓ 0,40 AUC₁₂ этравирина: ↔ 1,06 C_{max} этравирина: ↔ 1,05 C₁₂ этравирина: ↔ 1,08	Этравирин назначают только в комбинации с бустированными ИП ВИЧ. См. ниже рекомендации по применению в комбинации с этравирин + ИП ВИЧ.

Лекарственные препараты по областям применения (доза маравирока, применявшаяся в исследовании)	Влияние на концентрацию препарата Среднее геометрическое отношение (90 % доверительный интервал), если не указано иное	Рекомендации относительно совместного применения (у взрослых пациентов)
Невирапин 200 мг два раза в сутки (маравирук 300 мг однократно)	AUC₁₂ маравирока: ↔ в сравнении с исторически установленным контролем. C_{max} маравирока: ↑ в сравнении с исторически установленным контролем. Концентрация невирапина не определялась, влияние не ожидается.	Маравирук 300 мг два раза в сутки при совместном применении с невирапином, коррекция доз не требуется.
Ингибиторы протеазы вируса гепатита С (ИП ВГС)		
Боцепревир 800 мг три раза в сутки (маравирук 150 мг два раза в сутки)	AUC₁₂ маравирока: ↑ 3,02 (2,53; 3,59) C_{max} маравирока: ↑ 3,33 (2,54; 4,36) C₁₂ маравирока: ↑ 2,78 (2,40–3,23) Маловероятно, что совместное применение маравирока повлияет на концентрацию боцепревира (на основании исторических данных и механизма выведения боцепревира).	Маравирук 150 мг два раза в сутки при совместном применении с боцепревиrom.
Телапревир 750 мг три раза в сутки (маравирук 150 мг два раза в сутки)	AUC₁₂ маравирока: ↑ 9,49 (7,94; 11,34) C_{max} маравирока: ↑ 7,81 (5,92; 10,32) C₁₂ маравирока: ↑ 10,17 (8,73–11,85) Маловероятно, что совместное применение маравирока повлияет на концентрацию телапревира (на основании исторических данных и механизма выведения телапревира).	Маравирук 150 мг два раза в сутки при совместном применении с телапревиrom.
Ингибиторы протеазы (ИП) ВИЧ		
Атазанавир 400 мг один раз в сутки (маравирук 300 мг два раза в сутки)	AUC₁₂ маравирока: ↑ 3,57 C_{max} маравирока: ↑ 2,09 Концентрация атазанавира не определялась, влияние не ожидается.	Маравирук 150 мг два раза в сутки при совместном применении с ИП ВИЧ (исключая типранавир + ритонавир, где доза

Лекарственные препараты по областям применения (доза маравирока, применявшаяся в исследовании)	Влияние на концентрацию препарата Среднее геометрическое отношение (90 % доверительный интервал), если не указано иное	Рекомендации относительно совместного применения (у взрослых пациентов)
Атазанавир + ритонавир 300 мг + 100 мг один раз в сутки (маравирук 300 мг два раза в сутки)	AUC ₁₂ маравирока: ↑ 4,88 C _{max} маравирока: ↑ 2,67 Концентрация атазанавира + ритонавира не определялась, влияние не ожидается.	маравирока должна составлять 300 мг два раза в сутки).
Нелфинавир	Существуют ограниченные данные по совместному применению с нелфинавиром. Нелфинавир является мощным ингибитором изофермента CYP3A4, и ожидается, что данный препарат будет повышать концентрацию маравирока.	
Индинавир	Существуют ограниченные данные по совместному применению с индинавиром. Индинавир является мощным ингибитором изофермента CYP3A4. Данные популяционного фармакокинетического анализа исследований фазы III указывают на необходимость уменьшения дозы маравирока при совместном применении с индинавиром для достижения необходимой экспозиции маравирока.	
Лопинавир + ритонавир 400 мг + 100 мг два раза в сутки (маравирук 300 мг два раза в сутки)	AUC ₁₂ маравирока: ↑ 3,95 C _{max} маравирока: ↑ 1,97 Концентрация лопинавира + ритонавира не определялась, влияние не ожидается.	
Саквинавир + ритонавир 1000 мг + 100 мг два раза в сутки (маравирук 100 мг два раза в сутки)	AUC ₁₂ маравирока: ↑ 9,77 C _{max} маравирока: ↑ 4,78 Концентрация саквинавира + ритонавира не определялась, влияние не ожидается.	

Лекарственные препараты по областям применения (доза маравирока, применявшаяся в исследовании)	Влияние на концентрацию препарата Среднее геометрическое отношение (90 % доверительный интервал), если не указано иное	Рекомендации относительно совместного применения (у взрослых пациентов)
Дарунавир + ритонавир 600 мг + 100 мг два раза в сутки (маравирук 150 мг два раза в сутки)	AUC ₁₂ маравирока: ↑ 4,05 C _{max} маравирока: ↑ 2,29 Концентрация дарунавира + ритонавира соответствовала исторически установленным данным.	
Типранавир + ритонавир 500 мг + 200 мг два раза в сутки (маравирук 150 мг два раза в сутки)	AUC ₁₂ маравирока: ↔ 1,02 C _{max} маравирока: ↔ 0,86 Концентрация типранавира + ритонавира соответствовала исторически установленным данным.	
Фосампренавир + ритонавир 700 мг + 100 мг два раза в сутки (маравирук 300 мг два раза в сутки)	AUC ₁₂ маравирока: ↑ 2,49 C _{max} маравирока: ↑ 1,52 C ₁₂ маравирока: ↑ 4,74 AUC ₁₂ ампренавира: ↓ 0,65 C _{max} ампренавира: ↓ 0,66 C ₁₂ ампренавира: ↓ 0,64 AUC ₁₂ ритонавира: ↓ 0,66 C _{max} ритонавира: ↓ 0,61 C ₁₂ ритонавира: ↔ 0,86	Совместное применение не рекомендуется. Значительное снижение наблюдаемой C _{min} ампренавира может привести к вирусологической неудаче у пациентов.
ННИОТ + ИП ВИЧ		
Эфавиренз 600 мг один раз в сутки и лопинавир + ритонавир 400 мг + 100 мг два раза в сутки (маравирук 300 мг два раза в сутки)	AUC ₁₂ маравирока: ↑ 2,53 C _{max} маравирока: ↑ 1,25 Концентрация эфавиренза и лопинавира + ритонавира не определялась, влияние не ожидается.	Маравирук 150 мг два раза в сутки при совместном применении с эфавирензом и ИП ВИЧ (исключая типранавир + ритонавир, где доза маравирока должна составлять 600 мг два раза в сутки). Совместное применение маравирока и фосампренавира + ритонавира не рекомендуется.
Эфавиренз 600 мг один раз в сутки и саквинавир + ритонавир 1000 мг + 100 мг два раза в сутки (маравирук 100 мг два раза в сутки)	AUC ₁₂ маравирока: ↑ 5,00 C _{max} маравирока: ↑ 2,26 Концентрация эфавиренза и саквинавира + ритонавира не определялась, влияние не ожидается.	

Лекарственные препараты по областям применения (доза маравирока, применявшаяся в исследовании)	Влияние на концентрацию препарата Среднее геометрическое отношение (90 % доверительный интервал), если не указано иное	Рекомендации относительно совместного применения (у взрослых пациентов)
Эфавиренз и атазанавир + ритонавир или дарунавир + ритонавир	Комбинации не изучались. На основании данных о степени угнетения атазанавиром + ритонавиром или дарунавиром + ритонавиром в отсутствие эфавиренза ожидается повышение экспозиции.	
Этравирин и дарунавир + ритонавир (маравирук 150 мг два раза в сутки)	AUC_{12} маравирока: $\uparrow 3,10$ C_{max} маравирока: $\uparrow 1,77$ AUC_{12} этравирина: $\leftrightarrow 1,00$ C_{max} этравирина: $\leftrightarrow 1,08$ C_{12} этравирина: $\downarrow 0,81$ AUC_{12} дарунавира: $\downarrow 0,86$ C_{max} дарунавира: $\leftrightarrow 0,96$ C_{12} дарунавира: $\downarrow 0,77$ AUC_{12} ритонавира: $\leftrightarrow 0,93$ C_{max} ритонавира: $\leftrightarrow 1,02$ C_{12} ритонавира: $\downarrow 0,74$	Маравирук 150 мг два раза в сутки при совместном применении с этравирин и ИП ВИЧ. Совместное применение маравирока и фосампренавира + ритонавира не рекомендуется.
Этравирин и лопинавир + ритонавир, саквинавир + ритонавир или атазанавир + ритонавир	Комбинации не изучались. На основании данных о степени угнетения лопинавиром + ритонавиром, саквинавиром + ритонавиром или атазанавиром + ритонавиром в отсутствие этравирина ожидается повышение экспозиции.	
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Сульфаметоксазол + триметоприм 800 мг + 160 мг два раза в сутки (маравирук 300 мг два раза в сутки)	AUC_{12} маравирока: $\leftrightarrow 1,11$ C_{max} маравирока: $\leftrightarrow 1,19$ Концентрация сульфаметоксазола + триметоприм а не определялась, влияние не ожидается.	Маравирук 300 мг два раза в сутки при совместном применении с сульфаметоксазолом + триметопримом, коррекция доз не требуется.
Рифампицин 600 мг один раз в сутки (маравирук 100 мг два раза в сутки)	AUC_{12} маравирока: $\downarrow 0,37$ C_{max} маравирока: $\downarrow 0,34$ Концентрация рифампицина не определялась, влияние не ожидается.	Маравирук 600 мг два раза в сутки при совместном применении с рифампицином в отсутствие мощных ингибиторов изофермента CYP3A4.

Лекарственные препараты по областям применения (доза маравирока, применявшаяся в исследовании)	Влияние на концентрацию препарата Среднее геометрическое отношение (90 % доверительный интервал), если не указано иное	Рекомендации относительно совместного применения (у взрослых пациентов)
		Данная коррекция дозы у пациентов с ВИЧ не изучалась.
Рифампицин + эфавиренз	Комбинация с двумя индукторами не изучалась. Возможен риск снижения концентрации маравирока до субоптимального уровня, что может привести к потере вирусологического ответа и развитию резистентности к маравироку.	Не рекомендуется совместное применение маравирока и комбинации рифампицин + эфавиренз.
Рифабутин + ИП ВИЧ	Комбинация не изучалась. Рифабутин считается более слабым индуктором микросомальных ферментов печени, чем рифампицин. При комбинировании рифабутина с ИП ВИЧ, которые являются мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, ожидается суммарное ингибирующее действие в отношении маравирока.	Маравирук 150 мг два раза в сутки при совместном применении с рифабутином и ИП ВИЧ (исключая типранавир + ритонавир, где доза маравирока должна составлять 300 мг два раза в сутки). Совместное применение маравирока и фосампренавира + ритонавира не рекомендуется.
Кларитромицин, телитромицин	Комбинация не изучалась, однако оба вещества являются мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, и ожидается повышение концентрации маравирока.	Маравирук 150 мг два раза в сутки при совместном применении с кларитромицином и телитромицином.
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Кетоконазол 400 мг один раз в сутки (маравирук 100 мг два раза в сутки)	AUC ₁₂ маравирока: ↑ 5,00 C _{max} маравирока: ↑ 3,38 Концентрация кетоконазола не определялась, влияние не ожидается.	Маравирук 150 мг два раза в сутки при совместном применении с кетоконазолом.
Итраконазол	Комбинация не изучалась. Итраконазол является мощным ингибитором изофермента CYP3A4, и ожидается, что данный	Маравирук 150 мг два раза в сутки при совместном применении с итраконазолом.

Лекарственные препараты по областям применения (доза маравирока, применявшаяся в исследовании)	Влияние на концентрацию препарата Среднее геометрическое отношение (90 % доверительный интервал), если не указано иное	Рекомендации относительно совместного применения (у взрослых пациентов)
	препарат будет повышать экспозицию маравирока.	
Флуконазол	Флуконазол считается умеренным ингибитором изофермента CYP3A4. Данные популяционных фармакокинетических исследований позволяют предположить, что коррекция дозы маравирока не требуется.	Маравирок 300 мг два раза в сутки следует применять с осторожностью при совместном применении с флуконазолом.
ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Препараты для лечения ВГС	Комбинация с пегилированным интерфероном и рибавирином не изучалась, взаимодействие не ожидается.	Маравирок 300 мг два раза в сутки при совместном применении с пегилированным интерфероном или рибавирином, коррекция доз не требуется.
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин	Взаимодействие не изучалось, однако указанные вещества являются мощными индукторами CYP3A4, поэтому можно ожидать снижение концентрации маравирока.	Маравирок 600 мг два раза в сутки при совместном применении с карбамазепином, фенobarбиталом или фенитоином при отсутствии мощных ингибиторов CYP3A4.
НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ		
Метадон	Комбинация не изучалась, взаимодействие не ожидается.	Маравирок 300 мг два раза в сутки при совместном применении с метадоном, коррекция доз не требуется.
Бупренорфин	Комбинация не изучалась, взаимодействие не ожидается.	Маравирок 300 мг два раза в сутки при совместном применении с бупренорфином, коррекция доз не требуется.

Лекарственные препараты по областям применения (доза мававирока, применявшаяся в исследовании)	Влияние на концентрацию препарата Среднее геометрическое отношение (90 % доверительный интервал), если не указано иное	Рекомендации относительно совместного применения (у взрослых пациентов)
ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Статины	Комбинация не изучалась, взаимодействие не ожидается.	Мававинок 300 мг два раза в сутки при совместном применении со статинами, коррекция доз не требуется.
АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Дигоксин 0,25 мг однократно (мававинок 300 мг два раза в сутки)	AUC _t дигоксина: ↔ 1,00 C _{max} дигоксина: ↔ 1,04 Концентрация мававирока не определялась, взаимодействие не ожидается.	Мававинок 300 мг два раза в сутки при совместном применении с дигоксином, коррекция доз не требуется. Влияние мававирока на дигоксин при применении в дозе 600 мг два раза в сутки не изучалось.
ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ		
Этинилэстрадиол 30 мкг один раз в сутки (мававинок 100 мг два раза в сутки)	AUC ₁₂ этинилэстрадиола: ↔ 1,00 C _{max} этинилэстрадиола: ↔ 0,99 Концентрация мававирока не определялась, взаимодействие не ожидается.	Мававинок 300 мг два раза в сутки при совместном применении с этинилэстрадиолом, коррекция доз не требуется.
Левоноргестрел 150 мкг один раз в сутки (мававинок 100 мг два раза в сутки)	AUC ₁₂ левоноргестрела: ↔ 0,98 C _{max} левоноргестрела: ↔ 1,01 Концентрация мававирока не определялась, взаимодействие не ожидается.	Мававинок 300 мг два раза в сутки при совместном применении с левоноргестрелом, коррекция доз не требуется.
УСПОКОИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Бензодиазепины		
Мидазолам 7,5 мг однократно (мававинок 300 мг два раза в сутки)	AUC мидазолама: ↔ 1,18 C _{max} мидазолама: ↔ 1,21 Концентрация мававирока не определялась, взаимодействие не ожидается.	Мававинок 300 мг два раза в сутки при совместном применении с мидазоламом, коррекция доз не требуется.
ПРЕПАРАТЫ НА РАСТИТЕЛЬНОЙ ОСНОВЕ		
Зверобой продырявленный	Ожидается, что совместное применение мававирока и зверобоя продырявленного будет	Не рекомендуется совместное применение мававирока и зверобоя

Лекарственные препараты по областям применения (доза маравирока, применявшаяся в исследовании)	Влияние на концентрацию препарата Среднее геометрическое отношение (90 % доверительный интервал), если не указано иное	Рекомендации относительно совместного применения (у взрослых пациентов)
<i>(Hypericum perforatum)</i>	приводить к значительному снижению концентрации маравирока до субоптимального уровня, что может привести к потере вирусологического ответа и развитию резистентности к маравироку.	продырявленного или препаратов, содержащих зверобой продырявленный.

Условные обозначения:

↑ – повышение;

↓ – снижение;

↔ – изменения отсутствуют;

AUC (AUC₁₂, AUC₂₄, AUC_t) – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (измеренная до точки 12 ч после введения, до точки 24 ч после введения, до последней концентрации, поддающейся количественной оценке);

C₁₂ – наблюдаемая концентрация через 12 ч после введения дозы;

C_{max} – максимальная концентрация;

C_{min} – минимальная концентрация.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Значимые клинические данные о применении препарата Целзентри во время беременности отсутствуют. В исследованиях у крыс и кроликов была выявлена репродуктивная токсичность при применении препарата в высоких концентрациях. У этих видов животных первичная фармакологическая активность (сродство к рецепторам CCR5) была ограничена. Препарат Целзентри следует применять во время беременности только в том случае, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Специалисты рекомендуют ВИЧ-инфицированным женщинам по возможности отказаться от кормления грудью во избежание передачи ВИЧ ребенку.

На основании данных, полученных у животных, ожидается, что маравирик будет экскретироваться с грудным молоком у человека, хотя в исследованиях с участием человека это не было подтверждено.

Фертильность

Отсутствуют данные о влиянии препарата Целзентри на фертильность у человека. В исследованиях на крысах нежелательное влияние на фертильность самцов или самок не выявлено.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования по оценке влияния маравирока на способность выполнять задачи, которые требуют принятия решений, двигательных или когнитивных навыков, не проводились. Тем не менее, пациентов следует предупредить о возможном развитии симптомов, связанных с ортостатической гипотензией, таких как головокружение, после приема маравирока. При появлении таких симптомов пациентам следует избегать потенциально опасных видов деятельности, таких как управление автомобилем, езда на велосипеде или работа с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Оценка связанных с терапией нежелательных реакций у пациентов, инфицированных ССR5-тропным ВИЧ-1, была проведена на основании объединенных данных двух исследований фазы IIb–III с участием взрослых пациентов с предшествующим опытом лечения (MOTIVATE 1 и MOTIVATE 2) и одного исследования с участием взрослых пациентов, ранее не получавших лечение (MERIT).

Наиболее распространенными нежелательными реакциями, зарегистрированными в исследованиях фазы IIb–III, являлись тошнота, диарея, утомляемость и головная боль. Эти нежелательные реакции встречались часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. В каждой группе с указанной частотой встречаемости нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения степени серьезности. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Приведенные ниже нежелательные реакции и отклонения лабораторных показателей не классифицированы в зависимости от степени воздействия препарата.

Таблица 3. Нежелательные реакции, наблюдаемые во время клинических исследований и в пострегистрационный период

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
<i>Инфекции и инвазии</i>	Пневмония, кандидоз пищевода	Нечасто
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>	Рак желчного протока, диффузная В-крупноклеточная лимфома, болезнь Ходжкина, метастазы в кости, метастазы в печени, метастазы в брюшине, рак носоглотки, рак пищевода	Редко

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Анемия	Часто
	Панцитопения, гранулоцитопения	Редко
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Анорексия	Часто
<i>Психические нарушения</i>	Депрессия, бессонница	Часто
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Эпилептический припадок, эпилепсия	Нечасто
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Стенокардия	Редко
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Ортостатическая гипотензия	Нечасто
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Боли в области живота, метеоризм, тошнота	Часто
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)	Часто
	Гипербилирубинемия, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)	Нечасто
	Токсический гепатит, печеночная недостаточность, цирроз печени, повышение активности щелочной фосфатазы крови	Редко
	Печеночная недостаточность с аллергическими проявлениями	Очень редко
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Сыпь	Часто
	Синдром Стивенса-Джонсона	Редко
	Токсический эпидермальный некролиз	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	Миозит, повышение активности креатинфосфокиназы в крови	Нечасто
	Мышечная атрофия	Редко
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Почечная недостаточность, протеинурия	Нечасто
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Астения	Часто

Описание отдельных нежелательных реакций

Сообщалось о развитии реакций гиперчувствительности замедленного типа, включая сыпь, лихорадку, эозинофилию и реакции со стороны печени, обычно через 2–6 недель после начала терапии. Нежелательные реакции со стороны кожи и печени могут быть представлены как единичными явлениями, так и комбинацией.

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала применения комбинированной антиретровирусной терапии (кАРТ) возможно развитие воспалительной реакции на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции. Также были зарегистрированы случаи развития аутоиммунных заболеваний (таких как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит), однако время до развития указанных явлений варьирует, и эти явления могут возникать спустя много месяцев после начала терапии.

Были зарегистрированы случаи развития остеонекроза, в частности, у пациентов с общепризнанными факторами риска, на поздней стадии ВИЧ-инфекции или при продолжительном применении кАРТ. Частота встречаемости данного явления неизвестна.

Были зарегистрированы случаи обморока, вызванного ортостатической гипотензией.

Отклонения лабораторных показателей

Таблица 4. Частота встречаемости $\geq 1\%$ для отклонений 3–4 степени (по шкале ACTG) на основании максимального отклонения результатов лабораторных испытаний без учета исходных значений в исследованиях MOTIVATE 1 и MOTIVATE 2 (объединенный анализ, до 48 недель)

Лабораторный показатель	Предел	Маравирик 300 мг два раза в сутки + ОБТ N = 421* (%)	Плацебо + ОБТ N = 207* (%)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			
АСТ	$> 5,0 \times \text{ВГН}$	4,8	2,9
АЛТ	$> 5,0 \times \text{ВГН}$	2,6	3,4
Общий билирубин	$> 5,0 \times \text{ВГН}$	5,5	5,3
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта			
Амилаза	$> 2,0 \times \text{ВГН}$	5,7	5,8
Липаза	$> 2,0 \times \text{ВГН}$	4,9	6,3
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			
Абсолютное число нейтрофилов	$< 750/\text{мм}^3$	4,3	1,9

ACTG – AIDS Clinical Trial Group, группа специалистов по клиническим исследованиям СПИД;

* – % от общего количества пациентов для каждого лабораторного показателя;

ВГН – верхняя граница нормы;

ОБТ – оптимизированная базовая терапия;

АСТ – аспартатаминотрансфераза;

АЛТ – аланинаминотрансфераза.

Исследования MOTIVATE были продлены сверх 96 недель, а фаза наблюдения – до 5 лет для оценки долгосрочной безопасности маравирока. Выбранные конечные точки для оценки долгосрочной безопасности включали летальный исход, СПИД-индикаторные состояния, печеночную недостаточность, инфаркт миокарда и ишемическую болезнь сердца, злокачественные новообразования, рабдомиолиз и другие серьезные явления инфекционного характера, связанные с терапией маравироком. Частота встречаемости этих выбранных конечных точек у пациентов, принимающих маравирик в данной фазе наблюдения, была сопоставима с данными, полученными на более ранних временных точках.

При лечении пациентов, ранее не получавших терапию, частота лабораторных отклонений 3 и 4 степени (по шкале АСТG) была сопоставима у пациентов, получавших маравирик, и у пациентов, получавших эфавиренз.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Максимальная доза, использованная в клинических исследованиях, составила 1200 мг. Ограничивающей дозу нежелательной реакцией являлась ортостатическая гипотензия.

У собак и обезьян при концентрации препарата в плазме крови, в 6 и 12 раз (соответственно) превышающей ожидаемую концентрацию у человека при применении максимальной рекомендуемой дозы 300 мг два раза в сутки, наблюдалось удлинение интервала QT. Однако в клинических исследованиях фазы III при применении рекомендованной дозы маравирока, а также в специальном фармакокинетическом исследовании по оценке способности маравирока вызывать удлинение интервала QT, не наблюдалось клинически значимое удлинение интервала QT по сравнению с применением только оптимизированной базовой терапии.

Лечение

Специфический антидот для лечения передозировки маравироком не существует. Лечение передозировки должно включать общую поддерживающую терапию, в том числе сохранение пациентом горизонтального положения, тщательное наблюдение за жизненно важными показателями пациента, измерение артериального давления и проведение электрокардиографии.

При наличии показаний удаление неабсорбированного активного маравирока может быть достигнуто вызыванием рвоты. Назначение активированного угля может рассматриваться как вспомогательная мера для удаления неабсорбированного действующего вещества. Так как маравирик умеренно связывается с белками плазмы крови, с целью его выведения может быть использован диализ. Дальнейшее ведение пациента должно осуществляться в соответствии с рекомендациями национального токсикологического центра, при их наличии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; другие противовирусные средства.

Код АТХ: J05AX09.

Механизм действия

Маравирик принадлежит к классу препаратов-антагонистов хемокиновых рецепторов CCR5. У человека маравирик селективно связывается с хемокиновыми рецепторами CCR5, предотвращая проникновение ВИЧ-1, тропного к данным рецепторам, внутрь клетки.

Фармакодинамические эффекты

Противовирусная активность in vitro

Маравирик не обладает противовирусной активностью *in vitro* в отношении вирусов, которые способны использовать CXCR4 в качестве корецептора для проникновения в клетку (вирусы с двойной тропностью или CXCR4-тропные вирусы, в целом именуемые ниже «CXCR4-тропными» вирусами). Скорректированное значение ЭК₉₀ (эффективная концентрация, при которой активность возбудителя *in vitro* подавляется на 90 %) в сыворотке крови в 43 первичных клинических изолятах ВИЧ-1 составила 0,57 (0,06–10,7) нг/мл, без значимых изменений между различными протестированными подтипами. Противовирусная активность маравирока в отношении ВИЧ-2 не изучалась.

При совместном применении с другими антиретровирусными препаратами в культуре клеток маравирик не проявлял антагонизм к ряду нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ), ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторов протеазы (ИП) ВИЧ, а также к ингибитору слияния ВИЧ – энфувиртиду.

Механизмы уклонения вируса

Уклонение вируса от воздействия маравирока может происходить двумя способами: за счет проявления ранее существовавшего вируса, способного использовать CXCR4 в качестве корецептора для проникновения в клетку (CXCR4-тропный вирус), либо селекции вируса, продолжающего использовать исключительно CCR5 рецепторы, связанные с препаратом (CCR5-тропный вирус).

Резистентность in vitro

Варианты ВИЧ-1, обладающие пониженной чувствительностью к маравироку, были отобраны *in vitro* в результате нескольких пассажей двух CCR5-тропных вирусов (0 лабораторных штаммов, 2 клинических изолята). Резистентные к маравироку вирусы оставались CCR5-тропными, конверсия CCR5-тропного вируса в CXCR4-тропный не происходила.

Фенотипическая резистентность. Кривые «концентрация–эффект» для резистентных к маравироку вирусов были фенотипически охарактеризованы кривыми, которые не достигали 100 % ингибирования в испытаниях с использованием серии разведений маравирока (<100 % максимального значения показателя ингибирования (МПИ)). Традиционно применяемая кратность изменения отношения ИК₅₀/ИК₉₀ (ингибирующая концентрация, необходимая для 50 % / 90 % ингибирования) была непригодна для оценки фенотипической резистентности, так как ее значения в некоторых случаях оставались неизменными, несмотря на существенное снижение чувствительности.

Генотипическая резистентность. Было обнаружено накопление мутаций в оболочечном гликопротеине gp120 (вирусный белок, который связывается с корецептором CCR5). Положение этих мутаций в различных изолятах отличалось. Поэтому связь этих мутаций с чувствительностью других вирусов к маравироку неизвестна.

Перекрестная резистентность. Все клинические изоляты ВИЧ-1, резистентные к НИОТ, ННИОТ, ИП ВИЧ и энфувиртиду, проявляли чувствительность к маравироку в культуре клеток. Резистентные к маравироку вирусы, возникавшие *in vitro*, оставались чувствительными к ингибитору слияния ВИЧ энфувиртиду и к ингибитору протеазы ВИЧ саквинавиру.

Резистентность in vivo: пациенты, ранее получавшие терапию

В базовых исследованиях (MOTIVATE 1 и MOTIVATE 2) у 7,6 % пациентов в период между скринингом и исходной оценкой (период от 4 до 6 недель) происходило изменение тропизма с CCR5 на CXCR4, либо на двойной/смешанный.

Неудача терапии при наличии CXCR4-тропного вируса

CXCR4-тропный вирус был обнаружен при неудаче лечения примерно у 60 % пациентов, получавших терапию маравироком, по сравнению с 6 % пациентов в группе применения плацебо и оптимизированной базовой терапии (ОБТ). Для исследования вероятного происхождения CXCR4-тропного вируса на фоне лечения был проведен углубленный клональный анализ вируса, выделенного у 20 репрезентативных пациентов (16 пациентов

из группы маравирока и 4 пациента из группы плацебо + ОБТ) с выявленным CXCR4-тропным вирусом при неудаче терапии. Данный анализ показал, что CXCR4-тропный вирус происходит от изначально существовавшего источника CXCR4-тропного вируса, не обнаруженного при исходной оценке, а не в результате мутации CCR5-тропного вируса, присутствовавшего при исходной оценке. В ходе анализа тропизма после неудачи терапии маравироком при наличии CXCR4-тропного вируса у пациентов с CCR5-тропным вирусом при исходной оценке было показано, что популяция вируса возвращалась к CCR5-тропизму у 33 из 36 пациентов при последующем наблюдении в течение более 35 дней.

На основании имеющихся данных установлено, что на момент неудачи лечения при наличии CXCR4-тропного вируса характер резистентности к другим антиретровирусным препаратам имеет сходство с таковым в CCR5-тропной популяции в начале исследования. Следовательно, при выборе схемы лечения следует учитывать, что вирусы, входящие в ранее не выявленную CXCR4-тропную популяцию (т. е. второстепенная вирусная популяция), имеют такой же характер резистентности, как и CCR5-тропная популяция.

Неудача терапии при наличии CCR5-тропного вируса

Фенотипическая резистентность. В случае неэффективного лечения маравироком у пациентов с CCR5-тропным вирусом у 22 из 58 пациентов был выявлен вирус со сниженной чувствительностью к маравироку. У остальных 36 пациентов не были обнаружены признаки наличия вируса с пониженной чувствительностью по результатам исследовательских вирусологических анализов в репрезентативной группе. В последней группе были отмечены признаки, коррелирующие с низким уровнем приверженности к терапии (низкие и переменные уровни лекарственного препарата и, во многих случаях, высокий расчетный показатель остаточной чувствительности к ОБТ). У пациентов с неудачей терапии при наличии только CCR5-тропного вируса маравирик может считаться все еще активным, если значение МПИ составляет ≥ 95 % (по результатам теста PhenoSense Entry). Остаточная активность *in vivo* для вирусов со значением МПИ < 95 % не определена.

Генотипическая резистентность. На сегодняшний день характерная(ые) мутация(и) не установлена(ы). Для относительно небольшого количества пациентов терапия, включающая маравирик, была неэффективна в связи с развитием фенотипической резистентности (т. е. способности к использованию связанных с препаратом CCR5 рецепторов с МПИ < 95 %). Тем не менее, замены аминокислот gp120, выявленные у данных вирусов, зависят от условий каждого конкретного случая и сами по себе не поддаются прогнозированию в отношении чувствительности к маравироку.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Абсорбция маравирока вариабельна и характеризуется множественными пиками. У здоровых добровольцев после однократного приема внутрь таблетки маравирока в дозе 300 мг медиана времени достижения пиковых концентраций маравирока в плазме крови составляет 2 ч (диапазон 0,5–4 ч). При приеме маравирока внутрь в диапазоне доз от 1 до 1200 мг его фармакокинетика имеет независимый от дозы характер. Абсолютная

биодоступность маравирока при приеме в дозе 100 мг составляет 23 %, предполагаемая биодоступность для дозы 300 мг составляет 33 %. Маравирик является субстратом для эффлюксного переносчика Р-гликопротеина.

У взрослых здоровых добровольцев применение таблеток маравирока в дозе 300 мг одновременно с жирной пищей во время завтрака сопровождалось уменьшением максимальной концентрации ($C_{\max}$) и площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC) маравирока на 33 %. В исследованиях по оценке применения препарата в форме таблеток было показано, что при более высоких дозах влияние приема пищи уменьшается.

В исследованиях по оценке применения маравирока в форме таблеток у взрослых пациентов, в которых была продемонстрирована эффективность/противовирусная активность и безопасность маравирока, ограничения по приему пищи не вводились. Таким образом, маравирик в форме таблеток можно принимать в рекомендованных дозах независимо от приема пищи.

Распределение

Маравирик связывается (примерно на 76 %) с белками плазмы крови человека и характеризуется умеренным сродством к альбумину и альфа-1 кислому гликопротеину. Объем распределения маравирока составляет примерно 194 л.

Биотрансформация

В исследованиях у человека и исследованиях *in vitro* с использованием микросом печени человека и экспрессируемых ферментов было продемонстрировано, что маравирик преимущественно метаболизируется с помощью системы цитохрома P450 до метаболитов, которые практически неактивны в отношении ВИЧ-1. В исследованиях *in vitro* было показано, что CYP3A4 является основным ферментом, ответственным за метаболизм маравирока. Также в исследованиях *in vitro* было показано, что полиморфные ферменты CYP2C9, CYP2D6 и CYP2C19 не вносят существенный вклад в метаболизм маравирока.

После однократного приема внутрь в дозе 300 мг маравирик является основным циркулирующим веществом в плазме крови (примерно 42 % радиоактивной фракции). Наиболее значимым циркулирующим метаболитом (примерно 22 % радиоактивной фракции) у человека является вторичный амин, образованный в ходе N-деалкилирования. Этот полярный метаболит не обладает значимой фармакологической активностью. Другие метаболиты представляют собой продукты моноокисления и составляют незначительную часть радиоактивной фракции плазмы крови.

Элиминация

Было проведено исследование массового баланса и выведения при применении однократной дозы маравирока 300 мг, меченого ^{14}C . Примерно 20 % радиоактивной фракции выводилось почками, а 76 % – через кишечник в течение 168 ч. Маравирик являлся основным веществом, присутствующим в моче (в среднем 8 % дозы) и кале (в среднем 25 % дозы). Остальная часть выводилась в виде метаболитов. После внутривенного введения (30 мг) период полувыведения маравирока составлял 13,2 ч, 22 % дозы выводилось в

неизмененном виде почками, а значения общего и почечного клиренса составляли 44,0 л/ч и 10,2 л/ч соответственно.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

При проведении популяционного анализа результатов исследований фазы I/IIa и фазы III (возраст 16–65 лет) влияние возраста на фармакокинетику маравирока выявлено не было. Фармакокинетика маравирока у пациентов старше 65 лет не изучалась.

Пациенты с нарушением функции почек

Проведено исследование фармакокинетики маравирока при однократном приеме в дозе 300 мг у взрослых пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин, $n = 6$) и терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН) по сравнению со здоровыми добровольцами ($n = 6$). Средние геометрические значения площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» с экстраполяцией до бесконечности (AUC_{inf}) (коэффициент вариации, КВ%) для маравирока составляли: у здоровых добровольцев (нормальная функция почек) – 1348,4 нг×ч/мл (61 %); у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени – 4367,7 нг×ч/мл (52 %); у пациентов с ТСПН – 2677,4 нг×ч/мл (40 %) (прием дозы после диализа) и 2805,5 нг×ч/мл (45 %) (прием дозы перед диализом). Значения C_{max} (КВ%) составляли: у здоровых добровольцев (нормальная функция почек) – 335,6 нг/мл (87 %); у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени – 801,2 нг/мл (56 %); у пациентов с ТСПН – 576,7 нг/мл (51 %) (прием дозы после диализа) и 478,5 нг/мл (38 %) (прием дозы перед диализом). Диализ оказывал минимальное влияние на экспозицию маравирока у пациентов с ТСПН. В исследованиях с однократным приемом маравирока в дозе 300 мг его экспозиция у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени и ТСПН находилась в том же диапазоне, что и у здоровых добровольцев с нормальной функцией почек. В связи с этим отсутствует необходимость в коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек, принимающих маравиры без мощных ингибиторов изофермента CYP3A4.

Кроме того, в данном исследовании было проведено сравнение фармакокинетики маравирока при многократном применении в комбинации с саквинавиром/ритонавиром в дозе 1000/100 мг два раза в сутки в течение семи дней (сочетание с мощным ингибитором изофермента CYP3A4) у пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (клиренс креатинина >50 и ≤ 80 мл/мин, $n = 6$) и нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина ≥ 30 и ≤ 50 мл/мин, $n = 6$) по сравнению со здоровыми добровольцами ($n = 6$). Пациенты получали маравиры в дозе 150 мг с различным интервалом (здоровые добровольцы – каждые 12 ч; пациенты с нарушением функции почек легкой степени тяжести – каждые 24 ч; пациенты с нарушением функции почек средней степени тяжести – каждые 48 ч). Средняя концентрация (C_{avg}) маравирока в течение 24 ч составляла 445,1 нг/мл, 338,3 нг/мл и 223,7 нг/мл у пациентов с нормальной функцией почек, нарушением функции почек легкой степени тяжести и нарушением функции почек средней степени тяжести соответственно. C_{avg} маравирока через 24–48 ч у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести была ниже ($C_{avg} = 32,8$ нг/мл). Таким

образом, у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (и с экстраполяцией на пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести) частота дозирования, превышающая 24 ч, может привести к недостаточной экспозиции препарата в интервале 24–48 ч. Взрослым пациентам с нарушением функции почек, получающим маравинок совместно с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, рекомендовано применение маравинока в дозе 150 мг каждые 24 ч.

Пациенты с нарушением функции печени

Маравинок метаболизируется и выводится преимущественно печенью. Проведено исследование фармакокинетики маравинока при однократном приеме в дозе 300 мг у взрослых пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью, $n = 8$) и средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью, $n = 8$) по сравнению со здоровыми добровольцами ($n = 8$). Средние геометрические значения $C_{\max}$ и площади под кривой «концентрация – время» до последней концентрации, поддающейся количественной оценке (AUC_{last}) были на 11 % и 25 % соответственно выше у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести и на 32 % и 46 % соответственно выше у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Влияние нарушения функции печени средней степени тяжести может быть недооценено в связи с небольшим количеством данных, полученных от пациентов со сниженной метаболической активностью, и с повышенным почечным клиренсом у таких пациентов, поэтому результаты следует интерпретировать с осторожностью. У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени фармакокинетика маравинока не изучалась.

Другие характеристики пациентов

Расовая принадлежность

Объединенные данные популяционного анализа фармакокинетики в исследованиях фазы I/IIa показали, что экспозиция у представителей монголоидной расы ($n = 95$) была на 26,5 % выше по сравнению с представителями других рас ($n = 318$). Однако в исследовании по оценке фармакокинетических различий между пациентами европеоидной расы ($n = 12$) и монголоидной расы ($n = 12$) не были выявлены различия между этими двумя популяциями. Данные популяционного анализа фармакокинетики у всех пациентов, которые принимали маравинок в исследовании MERIT, показали статистически значимое различие в экспозиции: на 17,5 % более высокая экспозиция наблюдалась у объединенной группы пациентов негроидной расы ($n = 143$) и других пациентов ($n = 35$) по сравнению с объединенной группой пациентов европеоидной расы ($n = 327$) и монголоидной расы ($n = 10$). Результаты исследования фазы I с участием здоровых добровольцев показали более высокий уровень экспозиции маравинока у представителей негроидной расы (17 %) по сравнению с представителями европеоидной расы с таким же генотипом CYP3A5 (при отсутствии аллеля CYP3A5*1). Коррекция дозы в зависимости от расовой принадлежности не требуется.

Пол

Результаты популяционного фармакокинетического анализа объединенных данных, полученных в фазе I/IIa, показали, что пол не оказывает влияние на концентрацию маравирока (женщины составляли 23,2 % общей популяции; n = 96). Коррекция дозы в зависимости от пола не требуется.

Фармакогеномика

Влияние генотипа CYP3A5 на экспозицию маравирока не считается клинически значимым, и коррекция дозы маравирока в зависимости от генотипа CYP3A5, расовой или этнической принадлежности не требуется.

Дети

Фармакокинетика маравирока у детей младше 16 лет не изучалась.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая

Кальция гидрофосфат

Карбоксиметилкрахмал натрия

Магния стеарат

Пленочная оболочка Опадрай II голубой (85G20583):

Поливиниловый спирт (частично гидролизированный)

Тальк

Титана диоксид

Макрогол 3350

Лецитин соевый

Алюминиевый лак на основе индигокармина

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистер из ПВХ/фольги алюминиевой или блистер из ПВХ/фольги алюминиевой/ПЭТ с защитой от вскрытия детьми. По 6 блистеров вместе с листком-вкладышем в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенное Королевство

«ВииВ Хелскер Великобритания Лимитед» / ViiV Healthcare UK Limited

Адрес: 79 Нью Оксфорд стрит, Лондон, WC1A 1DG, Соединенное Королевство / 79 New Oxford Street, London, WC1A 1DG, United Kingdom

Тел.: +44 (0) 800 221441

Электронная почта: customercontactuk@gsk.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

Адрес: 125167, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 37А, корпус 4, этаж 3, помещение XV, комната 1

Тел.: +7 495 777-89-00

Факс: +7 495 777-89-01

Жалобы на качество лекарственного препарата необходимо направлять на адрес электронной почты: oax81701@gsk.com

Сообщения о нежелательных реакциях необходимо направлять на адрес электронной почты: ru.safety@gsk.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(007384)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 25.10.2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Целзентри доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>.