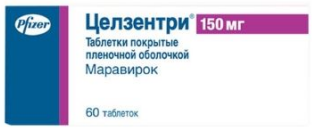
Инструкция по применению
Целзентри Таблетки 150мг 60 шт

Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Германия
Производитель: ГСКТрейдинг
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Маравирок
Количество в упаковке: 1



Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг Овальные двояковыгнутые таблетки голубого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой MVC и 150 на одной стороне таблетки. Ядро таблетки белого цвета. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг Овальные двояковыгнутые таблетки голубого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой MVC и 300 на одной стороне таблетки. Ядро таблетки белого цвета.

Действующее вещество

Маравирок

Состав

1 таблетка содержит: Наименование компонентов Количество, мг 150 мг 300 мг Действующее вещество Маравирок 150,00 300,00 Вспомогательные вещества Целлюлоза микрокристаллическая 282,00 564,00 Кальция гидрофосфат 142,50 285,00 Карбоксиметилкрахмал натрия 18,00 36,00 Магния стеарат 7,50 15,00 Пленочная оболочка Опадрай II голубой (85G20583) 24,00 48,00 Состав пленочной оболочки: Опадрай II голубой (85G20583) Наименование компонентов Концентрация, % м/м Голубой Поливиниловый спирт (частично гидролизованный) 44,00 Тальк 20,00 Титана диоксид 19,30 Макрогол 3350 12,35 Лецитин соевый 3,50 Алюминиевый лак на основе индигокармина 0,85

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Всасывание Абсорбция маравирока вариабельна и характеризуется множественными пиками. У здоровых добровольцев после однократного приема внутрь таблетки маравирока в дозе 300 мг средняя пиковая концентрация маравирока в плазме крови достигается через 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 %. маравирок 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 Cmax и 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, маравирок в форме таблеток можно принимать в рекомендованных дозах независимо от приема пищи. Распределение Маравирок 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. Метаболизм В исследованиях у человека и исследованиях in vitro с использованием микросом печени человека и экспрессируемых ферментов было продемонстрировано, что маравирок преимущественно метаболизируется с помощью системы цитохрома Р450 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 маравирок 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-дезалкилирования. Этот полярный метаболит не обладает значимой фармакологической активностью. Другие метаболиты представляют собой продукты моноокисления и составляют незначительную часть радиоактивной фракции

плазмы крови. Выведение Было проведено исследование массового баланса и выведения при применении однократной дозы маравирока 300 мг, меченого 14C. Примерно 20 % радиоактивной фракции выводилось почками, а 76%-через кишечник в течение 168 ч. маравирок 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 Дети Фармакокинетика маравирока у детей младше 16 лет не изучалась. 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 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 маравирок 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 (Cavg) 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. Cavg маравирока через 24-48 ч у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести была ниже (Cavg = 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 маравирок совместно с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, рекомендовано применение маравирока в дозе 150 мг каждые 24 ч. Пациенты с нарушением функции печени Маравирок метаболизируется и выводится преимущественно печенью. Проведено исследование фармакокинетики маравирока 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 Стах и площади под кривой концентрация-время до последнего измерения (AUClast) 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 маравирока не изучалась. Другие характеристики пациентов Расовая принадлежность. Объединенные данные популяционного анализа фармакокинетики в фазе 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 маравирок 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 маравирока 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.

Показания

Лечение ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не получавших или получавших антиретровирусную терапию, инфицированных ВИЧ-1 с тропизмом только к CCR5 корецептору, в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Способ применения и дозы

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. маравирок 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. Препарат Целзентри можно принимать независимо от приема пищи. В настоящее время отсутствуют данные о повторном применении препарата Целзентри* у пациентов, у которых на данный момент определяется только ССИ5-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. 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 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами). 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,телапревир, 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 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: 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 Дети Эффективность и безопасность применения препарата Целзентри у детей в возрасте младше 18 лет не установлены, поэтому применение у детей не рекомендуется. Пациенты пожилого возраста Опыт применения у пациентов старше 65 лет ограничен, поэтому следует соблюдать осторожность при применении препарата Целзентри у пациентов пожилого возраста. 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: 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. Пациенты с нарушением функции печени Ограниченные данные у взрослых пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести показали незначительное увеличение среднего значения Cmax маравирока, что указывает на отсутствие необходимости коррекции дозы. Тем не менее, маравирок следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени.

Противопоказания

Гиперчувствительность к маравироку или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. Детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности). Аллергия на арахис или сою.

Применение при беременности и кормлении грудью

Фертильность Отсутствуют данные о влиянии препарата Целзентри на фертильность у человека. В исследованиях на крысах нежелательное влияние на фертильность самцов или самок не выявлено. 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. Период грудного вскармливания Специалисты рекомендуют ВИЧ-инфицированным женщинам по возможности отказаться от кормления грудью во избежание передачи ВИЧ ребенку. На основании данных, полученных у животных, ожидается, что маравирок будет экскретироваться с грудным молоком у человека, хотя в исследованиях с участием человека это не было подтверждено.

Побочные действия

Оценка связанных с терапией нежелательных реакций у пациентов, инфицированных CCR5-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 (⩾ 1/100 и 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 (⩾1/10), часто (⩾1/100 и Таблица 2. Нежелательные реакции, наблюдаемые во время клинических исследований и в пострегистрационный период Системно-органный класс Нежелательная реакция Частота Инфекционные и паразитарные заболевания Пневмония, кандидоз пищевода Нечасто Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы) Рак желчного протока, диффузная В- крупноклеточная лимфома, болезнь Ходжкина, метастазы в кости, метастазы в печени, метастазы в брюшине, рак носоглотки, рак пищевода Редко Нарушения со стороны крови и лимфатической системы Анемия Часто Панцитопения, гранулоцитопения Редко Нарушения со стороны обмена веществ и питания Анорексия

Часто Нарушения психики Депрессия, бессонница Часто Нарушения со стороны нервной системы Эпилептический припадок, эпилепсия Нечасто Нарушения со стороны сердца Стенокардия Редко Нарушения со стороны сосудов Ортостатическая гипотензия Нечасто Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта Боли в области живота, метеоризм, тошнота Часто Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей 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 Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей Сыпь Часто Синдром Стивенса-Джонсона Редко Токсический эпидермальный некролиз Неизвестно Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани Миозит, повышение активности креатинфосфокиназы в крови Нечасто Мышечная атрофия Редко Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей Почечная недостаточность, протеинурия Нечасто Общие расстройства и нарушения в месте введения Астения Часто 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.Описание отдельных нежелательных реакций 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), 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 комбинированной антиретровирусной терапии (кАРТ). Частота встречаемости данного явления неизвестна. Были зарегистрированы случаи обморока, вызванного ортостатической гипотензией. Отклонения лабораторных показателей Таблица 3. Частота встречаемости ≥ 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 Маравирок 300 мг два раза в сутки + ОБТ N = 421*(%) Плацебо + ОБТ N = 207* (%) Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей АСТ > 5,0 x ВГН 4,8 2,9 АЛТ > 5,0 x ВГН 2,6 3,4 Общий билирубин > 5,0 x ВГН 5,5 5,3 Нарушения со стороны желудочно-

кишечного тракта Амилаза > 2,0 х ВГН 5,7 5,8 Липаза > 2,0 х ВГН 4,9 6,3 Нарушения со стороны крови и лимфатической системы Абсолютное число нейтрофилов 4,3 1,9 * - % от общего количества пациентов для каждого лабораторного показателя, ВГН - верхняя граница нормы, ОБТ - оптимизированная базовая терапия. 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 маравирок 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 ACTG) была сопоставима у пациентов, получавших маравирок, и у пациентов, получавших эфавиренз.

Передозировка

Симптомы и признаки 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 ОБТ. 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 ЭКГ. 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 маравирок 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.

Взаимодействие с другими препаратами

Маравирок метаболизируется под действием изофермента CYP3A4 цитохрома P450. маравирок также является субстратом P-гликопротеина, OATP1B1 и MRP2 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 4). В исследованиях in vitro было показано, что маравирок 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). маравирок не

оказывает клинически значимое влияние на фармакокинетику мидазолама и пероральных контрацептивов (этинилэстрадиол и левоноргестрел) или на соотношение 6р-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 маравирок в клинически значимых концентрациях не является субстратом и не обладает угнетающим действием в отношении основных ингибиторов почечного поглощения (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1 и OCTN2). Также при совместном применении маравирока с тенофовиром (субстрат, выводимый почками) и ко-тримоксазолом (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). Маравирок ингибирует P-гликопротеин in vitro (ИК50 составляет 183 мкмоль/л). Однако маравирок не оказывает значительное влияние на фармакокинетику дигоксина in vivo. Нельзя исключить вероятность увеличения экспозиции субстрата P-гликопротеина дабигатрана этексилата под воздействием маравирока. Таблица 4. 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 (ДИ)), если не указано иное AUC12 (мкг × ч/мл) И Cmax (мкг/мл) по отношению к исходному значению: # - не изменяется # - повышается # - снижается Рекомендации относительно совместного применения (у взрослых пациентов) ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ Фармакокинетические усилители Кобицистат Взаимодействие не изучалось. кобицистат является мощным ингибитором изофермента CYP3A4. Маравирок 150 мг

два раза в сутки при совместном применении с кобицистатом. Нуклеозидные /Нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) Ламивудин 150 мг два раза в сутки (маравирок 300 мг два раза в сутки) AUC12 ламивудина:# 1,13 Cmax ламивудина: #1,16 Концентрация маравирока не определялась, влияние не ожидается. Маравирок 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 (маравирок 300 мг два раза в сутки) AUC12 маравирока: #1,03 Cmax маравирока: # 1,0 Концентрация тенофовира не определялась, влияние не ожидается. Зидовудин 300 мг два раза в сутки (маравирок 300 мг два раза в сутки) AUC12 зидовудина: # 0,98 Cmax зидовудина: # 0,92 Концентрация маравирока не определялась, влияние не ожидается. Ингибиторы интегразы Элвитегравир + ритонавир 150 мг + 100 мг один раз в сутки (маравирок 150 мг два раза в сутки) AUC12 маравирока: #T 2,86 (2,33-3,51) Cmax маравирока: #T 2,15 (1,71-2,69) C12 маравирока: # 4,23 (3,47-5,16) AUC24 элвитегравира: # 1,07 (0,96- 1,18) Ctax элвитегравира: #1,01 (0,89-1,15) C24 элвитегравира: # 1,09 (0,95-1,26) Элвитегравир в качестве монотерапии применяется только в сочетании с некоторыми ИП ВИЧ, бустированными ритонавиром. Не ожидается клинически значимое влияние непосредственно 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 (маравирок 300 мг два раза в сутки) AUC12 маравирока: # 0,86 Cmax маравирока: 1 0,79 AUC12ралтегравира: # 0,63 Cmax ралтегравира: # 0,67 C12ралтегравира: # 0,72 Маравирок 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 (маравирок 100 мг два раза в сутки) AUC12 маравирока: # 0,55 Cmax маравирока: #0,49 Концентрация эфавиренза не определялась, влияние не ожидается. Маравирок 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 (маравирок 300 мг два раза в сутки) AUC12 маравирока: #0,47 Cmax маравирока: #0,40 AUC12 этравирина: # 1,06 Cmax этравирина: #1,05 C12 этравирина: # 1,08 Этравирин назначают только в комбинации с бустированными ИИ ВИЧ. См. ниже рекомендации по применению в комбинации с этравирином + ИП ВИЧ. Невирапин 200 мг два раза в сутки (маравирок 300 мг однократно) AUC12 маравирока: # в сравнении с исторически установленным контролем. Cmax маравирока: # в сравнении с исторически установленным контролем. Концентрация невирапина не определялась,

влияние не ожидается. Маравирок 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 (маравирок 150 мг два раза в сутки) AUC12 маравирока: # 3,02 (2,53, 3,59) Cmax 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). Маравирок 150 мг два раза в сутки при совместном применении с боцепревиром. Телапревир 750 мг три раза в сутки (маравирок 150 мг два раза в сутки) AUC12 маравирока: # 9,49 (7,94, 11,34) Cmax 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). Маравирок 150 мг два раза в сутки при совместном применении с телапревиром. Ингибиторы протеазы (ИП) ВИЧ Атазанавир 400 мг один раз в сутки (маравирок 300 мг два раза в сутки) AUC12 маравирока: # 3,57 Cmax маравирока: # 2,09 Концентрация атазанавира не определялась, влияние не ожидается. . Маравирок 150 мг два раза в сутки при совместном применении с ингибиторами протеазы ВИЧ (исключая типранавир + ритонавир, где доза маравирока должна составлять 300 мг два раза в сутки). Атазанавир + ритонавир 300 мг + 100 мг один раз в сутки (маравирок 300 мг два раза в сутки) AUC12 маравирока: # 4,88 Cmax маравирока: # 2,67 Концентрация атазанавира + ритонавира не определялась, влияние не ожидается. 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 (маравирок 300 мг два раза в сутки) AUC12 маравирока: # 3,95 Cmax маравирока: # 1,97 Концентрация лопинавира + ритонавира не определялась, влияние не ожидается. Саквинавир + ритонавир 1000 мг + 100 мг два раза в сутки (маравирок 100 мг два раза в сутки) AUC12 маравирока: # 9,77 Cmax маравирока: # 4,78 Концентрация саквинавира + ритонавира не определялась, влияние не ожидается. Дарунавир + ритонавир 600 мг + 100 мг два раза в сутки (маравирок 150 мг два раза в сутки) AUC12 маравирока: # 4,05 Cmax маравирока: # 2,29 Концентрация дарунавира + ритонавира соответствовала исторически установленным данным. Типранавир + ритонавир 500 мг + 200 мг два раза в сутки (маравирок 150 мг два раза в сутки) AUC12 маравирока: #1,02 Cmax маравирока: #

0,86 Концентрация типранавира + ритонавира соответствовала исторически установленным данным. Фосампренавир +ритонавир 700 мг + 100 мг два раза в сутки (маравирок 300 мг два раза в сутки) AUC12 маравирока: # 2,49 Cmax маравирока: # 1,52 C12 маравирока: # 4,74 AUC12 ампренавира: # 0,65 Cmax ампренавира: # 0,66 C12 ампренавира: # 0,64 AUC12 ритонавира: # 0,66 Cmax ритонавира: # 0,61 C12 ритонавира: # 0,86 Совместное применение не рекомендуется. Значительное снижение наблюдаемой Cmin ампренавира может привести вирусологической к неудаче у пациентов. ННИОТ+ИП ВИЧ Эфавиренз 600 мг один раз в сутки и лопинавир + ритонавир 400 мг + 100 мг два раза в сутки (маравирок 300 мг два раза в сутки) AUC12 маравирока: # 2,53 Cmax маравирока: # 1,25 Концентрация эфавиренза и лопинавира + ритонавира не определялась, влияние не ожидается. Маравирок 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 (маравирок 100 мг два раза в сутки) AUC12 маравирока: # 5,00 Cmax маравирока: #2,26 Концентрация эфавиренза и саквинавира + ритонавира не определялась, влияние не ожидается. 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 (маравирок 150 мг два раза в сутки) AUC12 маравирока: # 3,10 Cmax маравирока: # 1,77 AUC12 этравирина: # 1,00 Cmax этравирина: #1,08 C12 этравирина: # 0,81 AUC12 дарунавира: # 0,86 Cmax дарунавира: 0,96 C12 дарунавира: # 0,77 AUC12 ритонавира: #0,93 Cmax ритонавира: # 1,02 C12 ритонавира: # 0,74 Маравирок 150 мг два раза в сутки при совместном применении с этравирином 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 (маравирок 300 мг два раза в сутки) AUC12 маравирока: #1,11 Cmax маравирока: #1, 19 Концентрация сульфаметоксазола + триметоприма не определялась, влияние не ожидается. Маравирок 300 мг два раза в сутки при совместном применении с сульфаметоксазолом + триметоприхмом, коррекция доз не требуется. Рифампицин 600 мг один раз в сутки (маравирок 100 мг два раза в сутки) AUC12 маравирока: # 0,37 Cmax маравирока: #0,34 Концентрация рифампицина не определялась, влияние не ожидается. Маравирок 600 мг два раза в сутки при совместном применении с

рифампицином в отсутствие мощных ингибиторов изофермента CYP3A4. 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. Маравирок 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. Маравирок 150 мг два раза в сутки при совместном применении с кларитромицином и телитромицином. ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ Кетоконазол 400 мг один раз в сутки (маравирок 100 мг два раза в сутки) AUC12 маравирока: #5,00 Cmax маравирока: # 3,38 Концентрация кетоконазола не определялась, влияние не ожидается. Маравирок 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 препарат будет повышать экспозицию маравирока. Маравирок 150 мг два раза в сутки при совместном применении с итраконазолом. 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, фенобарбитал, 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, фенобарбиталом или фенитоином при отсутствии мощных ингибиторов CYP3A4. ПРЕПАРАТЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ЗАВИСИМОСТЬ 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. ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ Статины Комбинация не изучалась, взаимодействие не ожидается. Маравирок 300 мг два раза в сутки при совместном применении со статинами, коррекция доз не требуется. АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ Дигоксин 0,25 мг однократно (маравирок 300 мг два раза в сутки) AUCt дигоксина: # 1,00 Cmax дигоксина: # 1,04 Концентрация маравирока не определялась, взаимодействие не ожидается. Маравирок 300 мг два раза в сутки при совместном применении с дигоксином, коррекция доз не требуется. Влияние маравирока на дигоксин при применении в дозе 600 мг два раза в сутки не изучалось. ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ Этинилэстрадиол 30 мкг один раз в сутки (маравирок 100 мг два раза в сутки) AUC12 этинилэстрадиола: # 1,00 Cmax этинилэстрадиола: # 0,99 Концентрация маравирока не определялась, взаимодействие не ожидается. Маравирок 300 мг два раза в сутки при совместном применении с этинилэстрадиолом, коррекция доз не требуется. Левоноргестрел 150 мкг один раз в сутки (маравирок 100 мг два раза в сутки) AUC12 левоноргестрела: # 0,98 Cmax левоноргестрела: #1,01 Концентрация маравирока не определялась, взаимодействие не ожидается. Маравирок 300 мг два раза в сутки при совместном применении с левоноргестрелом, коррекция доз не требуется. УСПОКОИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ Бензодиазепины Мидазолам 7,5 мг однократно (маравирок 300 мг два раза в сутки) AUC мидазолама: #1,18 Cmax мидазолама: #1,21 Концентрация маравирока не определялась, взаимодействие не ожидается. Маравирок 300 мг два раза в сутки при совместном применении с мидазоламом, Коррекция доз не требуется. ПРЕПАРАТЫ НА РАСТИТЕЛЬНОЙ ОСНОВЕ Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum) Ожидается, что совместное применение маравирока и зверобоя продырявленного будет приводить к значительному снижению концентрации маравирока до субоптимального уровня, что может привести к потере вирусологического ответа и развитию резистентности к маравироку. Не рекомендуется совместное применение маравирока и зверобоя продырявленного или препаратов, содержащих зверобой продырявленный.

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 ACTG. 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 B и/или C ограничены, поэтому следует соблюдать осторожность при лечении таких пациентов. В случае сопутствующего применения противовирусных препаратов для лечения гепатита B и/или C 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 маравирок с осторожностью. Тяжелые кожные реакции и реакции гиперчувствительности Реакции гиперчувствительности, включая тяжелые и потенциально угрожающие жизни, были в большинстве случаев описаны у пациентов, принимающих маравирок 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 сердечнососудистой системы ограничены, по этой причине следует соблюдать особую осторожность при лечении таких пациентов маравироком. В базовых исследованиях с участием пациентов, ранее получавших лечение, явления ишемической болезни сердца встречались чаще у пациентов, получавших маравирок,

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 маравироком 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 CYP3A4 или бустированными ИП ВИЧ и маравироком. Данный риск обусловлен потенциальным повышением максимальной концентрации маравирока при его совместном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 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) 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 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. 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. 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. Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.: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.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.