

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ**

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Целзентри®

Регистрационный номер: ЛП 000565-140711

Торговое название: Целзентри®

Международное (непатентованное) название: маравирик

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит:

Активное вещество: маравирик 150 мг или 300 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 282/564 мг, кальция гидрофосфат - 142,5/285 мг, карбоксиметилкрахмал натрия - 18/36 мг, магния стеарат - 7,5/15 мг.

Пленочное покрытие: Опадрай голубой (85G20583) содержит: поливиниловый спирт - 10,56/21,12 мг, тальк - 4,8/9,6 мг, титана диоксид - 4,63/9,26 мг, макрогол 3350 - 2,96/5,92 мг, лецитин соевый - 0,84/1,68 мг, алюминиевый лак на основе индигокармина — 0,21/0,42 мг.

Описание:

Таблетки 150 мг Голубые капсуловидные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой "Pfizer" на одной стороне и «150 MVC» на другой. На поперечном разрезе видны 2 слоя. Ядро таблетки белого цвета.

Таблетки 300 мг Голубые капсуловидные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой "Pfizer" на одной стороне и «300 MVC» на другой. На поперечном разрезе видны 2 слоя. Ядро таблетки белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное (ВИЧ) средство.

Код АТХ J05AX09

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Маравирок принадлежит к классу препаратов — антагонистов хемокиновых рецепторов CCR5. Рецептор CCR5 клетки-мишени необходим для связывания ВИЧ с клеткой и для проникновения вируса внутрь клетки. Маравирок селективно связывается с хемокиновыми рецепторами CCR5, предотвращая проникновение ВИЧ-1, тропного к данным рецепторам, внутрь клетки.

Противовирусная активность в культуре клеток

Ингибирующая концентрация, при которой активность возбудителя *in vitro* подавляется на 90% (EC₉₀), в 43 первичных клинических изолятах CCR5-тропного ВИЧ-1 составила 0,57 (0,06 - 10,7) нг/мл, без значимых изменений между различными протестированными подтипами.

При совместном использовании с другими антиретровирусными препаратами в культуре клеток, маравирок не продемонстрировал антагонизма с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ), нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторами протеазы (ИП) ВИЧ, а также ингибитором слияния — энфувиртидом.

Резистентность

Устойчивость вируса к маравироку может «проявляться двумя путями: за счет селекции вируса, способного связываться с хемокиновыми рецепторами CXCR4 в качестве ко-рецептора для входа в клетку (CXCR4-тропный вирус), либо селекции вируса, продолжающего использовать исключительно CCR5 (CCR5-тропный вирус) в присутствии маравирока.

Резистентность в культуре клеток

Варианты ВИЧ-1, обладающие пониженной чувствительностью к маравироку, были отобраны в культуре клеток CCR5-тропных клинических вирусных изолятов. Устойчивые к маравироку вирусы оставались CCR5-тропными, конверсии CCR5-тропного вируса в CXCR4-тропный не происходило.

Фенотипическая резистентность: кривые зависимости ингибирующих концентраций для устойчивых к маравироку вирусов не достигали 100% угнетения в испытаниях, использовавших серии разведений маравирока.

Генотипическая резистентность: было обнаружено накопление мутаций в оболочечном гликопротеине gp120 (вирусный белок, который связывается с ко-рецептором CCR5).

Положение этих мутаций в различных изолятах не было постоянным.

Перекрестная резистентность: все клинические изоляты ВИЧ-1, устойчивые к НИОТ, ННИОТ, ИП ВИЧ и энфувиртиду, были чувствительны к маравироку в культуре клеток.

Устойчивые к маравироку вирусы в культуре клеток оставались чувствительными к ингибитору слияния энфувиртиду и к ИП ВИЧ саквинавиру.

In vivo

Оба пути развития устойчивости наблюдались в клинических исследованиях маравирока как у пациентов, ранее не получавших лечения, так и с ранее проводившейся антиретровирусной терапией.

Наличие CXCR4-тропного вируса при неудаче лечения обусловлено его присутствием исходно.

Проведение теста для исключения присутствия этого варианта ВИЧ до назначения маравирока сокращает риск неудачи терапии, связанной с данным путем развития устойчивости.

Резистентность у пациентов с ранее проводившейся антиретровирусной терапией

В пилотных исследованиях у 7,6% пациентов, получавших антиретровирусную терапию ранее, за период между скринингом и началом лечения (4-6 недель) изменялся тропизм вирусов с CCR5 на CXCR4 либо двойной/смешанный.

Фармакокинетика

Всасывание

Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается в среднем через 2 часа при однократном пероральном приеме 300 мг маравирока. При пероральном приеме маравирока в дозе, превышающей 1200 мг, фармакокинетика препарата нелинейная.

Абсолютная, биодоступность маравирока в дозировке 100 мг составляет 23% и предполагаемая биодоступность в дозировке 300 мг составляет 33%.

Маравирик является субстратом для транспортного Р-гликопротеина, обеспечивающего выход веществ из клетки.

Маравирик можно принимать в рекомендованных дозах независимо от приема пищи.

Распределение

Связывается (примерно 76%) с белками плазмы крови человека и слабо связывается с альбумином и альфа1-кислым гликопротеином. Объем распределения маравирока составляет примерно 194 л.

Метаболизм

Исследования на человеке и исследования *in vitro* с использованием микросом печени человека и экспрессируемых ферментов продемонстрировали, что маравирик, в основном, метаболизируется с помощью системы цитохрома P450 до метаболитов, которые не активны в отношении - ВИЧ-1. Исследования *in vitro* показали, что изофермент CYP3A4 является основным изоферментом, ответственным за метаболизм маравирока. В то же время, полиморфные изоферменты CYP2C9, CYP2D6 и CYP2C19 не связаны значимо с метаболизмом маравирока.

Маравирик является основным циркулирующим веществом после однократного перорального приема дозы 300 мг. Наиболее значимым циркулирующим метаболитом у человека является вторичный амин, образованный путем N-дезалкилирования, и не обладающий значимой фармакологической активностью. Другие метаболиты представляют собой продукты моноокисления.

Выведение

Примерно 20% выводится почками, а 76% - через кишечник в течение 168 часов. Маравирик является основным веществом, присутствующим в моче (в среднем, 8% от дозы) и кале (в среднем, 25% от дозы). Остальная часть выводилась в виде метаболитов. После внутривенного введения (30 мг), период полувыведения маравирока составил 13,2 часов, 22% дозы выводилось в неизменном виде почками, а значения общего клиренса и почечного клиренса составили 44,0 л/ч и 10,17 л/ч, соответственно.

Фармакокинетика у детей

Фармакокинетика маравирока у детей не изучалась.

Фармакокинетика у пожилых людей

Зависимости показателей фармакокинетики от возраста не выявлено.

Нарушение функции почек

Было показано, что фармакокинетика маравирока у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью не отличается от фармакокинетики у пациентов с нормальной функцией почек. В связи с этим нет необходимости в коррекции дозы препарата у пациентов с почечной недостаточностью в отсутствии ингибиторов изофермента CYP3A4. Однако, показано, что дополнительное назначение саквинавира/ритонавира (1000/100 мг x 2 р/день) пациентам с

почечной недостаточностью средней степени существенно изменяет фармакокинетику маравирока. В данной группе пациентов концентрация маравирока была ниже терапевтической. Таким образом, пациентам с почечной недостаточностью и получающим маравирик совместно с мощными ингибиторами изофермента СYP3A4 необходима коррекция дозы маравирока (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Нарушение функции печени

Маравирик метаболизируется и выводится преимущественно печенью. В исследовании сравнивалась фармакокинетика однократного приема 300 мг маравирока у пациентов с легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью, n=8) и средней (класс В по классификации Чайлд-Пью, n=8) степенями тяжести нарушения функции печени, в сравнении со здоровыми пациентами. Средние геометрические значения C_{max} и площади под кривой «концентрация-время» (AUC_{last}) были на 11% и 25%, соответственно, выше для пациентов с легкой степенью нарушения функции печени, и на 32% и 46% выше для пациентов со средней степенью нарушения функции печени, в сравнении с нормальной функцией печени. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени фармакокинетика маравирока не изучалась.

Показания к применению

Лечение ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию, инфицированных ВИЧ-1 с тропизмом только к ССR5 ко-рецептору в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к маравироку или к одному из вспомогательных веществ. Одновременный прием с препаратами, содержащими зверобой продырявленный. Маравирик не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности.

С осторожностью

Имеется незначительный опыт использования у пациентов старше 65 лет, поэтому необходимо соблюдать осторожность при назначении маравирока пожилым пациентам. Следует использовать с осторожностью у пациентов с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В связи с возможностью развития ортостатической гипотензии следует соблюдать осторожность

при применении маравирока у пациентов с ортостатической гипотензией в анамнезе или при приеме ими препаратов, приводящих к снижению артериального давления.

В связи с тем, что имеется недостаточное количество данных о пациентах с сопутствующим гепатитом В или С, следует проявлять особую осторожность при лечении этих пациентов маравироком.

Опыт использования препарата у пациентов с нарушением функции печени незначителен, в связи с чем, маравирик у таких пациентов следует использовать с осторожностью. Существуют ограниченные данные о безопасности и эффективности маравирока у пациентов с нарушением функции почек, полученные в сравнительном фармакокинетическом исследовании.

Исследование проводилось у пациентов с почечной недостаточностью и здоровых добровольцев, принимающих, маравирик в комбинации с саквинавиром/ритонавиром. В целом, приём маравирока переносился хорошо, но у пациентов с почечной недостаточностью была выше частота нежелательных явлений (в основном невыраженных).

Риск развития ортостатической гипотензии повышается у пациентов с тяжёлой почечной недостаточностью, получающих бустированные ИП ВИЧ и маравирик. Наибольший риск может ожидаться при совместном приеме маравирока и таких ИП ВИЧ, как саквинавир, дарунавир, лопинавир - все в сочетании с ритонавиром. Пациенты с нарушением функции почек имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, который может быть, усугублен наличием ортостатической гипотензии. Исследований с маравироком у пациентов с тяжёлой почечной недостаточностью, получающих мощные ингибиторы изофермента СYP3A4 не проводилось. Коррекция дозы и интервалы приема базируются на фармакокинетическом моделировании и программах симуляции.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Клинические данные о применении маравирока во время беременности отсутствуют.

Исследования на животных не выявили прямого или опосредованного нежелательного влияния на беременность, развитие эмбриона/плода, роды или постнатальное развитие. Маравирик следует использовать во время беременности только в том случае, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Не известно, выделяется ли маравирик с грудным молоком. ВИЧ-инфицированным женщинам рекомендуется отказаться от грудного вскармливания в связи с риском передачи ВИЧ ребенку во время вскармливания. Женщинам, принимающим маравирик, рекомендуется воздержаться от грудного вскармливания в связи с риском развития нежелательных явлений у детей.

Способ применения и дозы

Внутри независимо от приема пищи.

Рекомендованная доза составляет 150 мг, 300 мг или 600 мг два раза в день, в зависимости от сопутствующего приема антиретровирусных препаратов или других лекарственных средств.

Таблица 1. Режим дозирования Целзентри® в сочетании с другими лекарственными препаратами.

Сопутствующие лекарственные препараты	Рекомендованная доза Целзентри®
Ингибиторы изофермента СУР3А4 (с индуктором изофермента СУР3А4 или без него), включая: ИП ВИЧ (кроме типранавира/ритонавира), кетоконазол, итраконазол, кларитромицин и другие мощные ингибиторы изофермента СУР3А4 (нефазодон, телитромицин)	150 мг 2 раза в день
Другие сопутствующие препараты, включая типранавир/ритонавир, невирапин, все НИОТ и энфувиртид	300 мг 2 раза в день
Индукторы изофермента СУР3А4 (без мощного ингибитора изофермента СУР3А4), включая: эфавиренз, рифампцин, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин	600 мг 2 раза в день

Пациенты с нарушением функции печени.

Коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек.

Необходима коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек, получающих мощные ингибиторы изофермента, СУР3А4, такие как ИП ВИЧ (кроме типранавира/ритонавира), кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, нефазодон, телитромицин.

Маравирок следует использовать с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), принимающих мощные ингибиторы изофермента СУР3А4.

У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина < 80 мл/мин), включая терминальную почечную недостаточность, требующую гемодиализа, следует модифицировать интервал дозирования маравирока, если он назначается в сочетании с ингибиторами изофермента СУР3А4. В отсутствие ингибиторов изофермента СУР3А4 коррекция дозы и интервала приема маравирока не требуется.

В таблице 2 указаны рекомендации по коррекции интервалов между приемами препарата. Следует внимательно следить за клиническим ответом на лечение пациентов с нарушением функции почек.

Таблица 2. Кратность коррекции дозирования для пациентов с нарушением функции почек.

Сопутствующие лекарственные препараты	Клиренс креатинина (мл/мин)
	<80
Без мощных ингибиторов изофермента СУР3А4 или совместно с типранавиром/ритонавиром	Нет рекомендаций по модификации дозы и интервала приема 300 мг каждые 12 часов
При совместном использовании с мощными ингибиторами изофермента, СУР3А4, например, с лопинавиром/ритонавиром, дарунавиром/ритонавиром, саквинавиром/ритонавиром атазанавиром/ритонавиром, кетоконазолом	150 мг 1 раз каждые 24 часа
При совместном использовании с фосампренавиром/ритонавиром	150 мг каждые 12 часов

Побочное действие

В зависимости от частоты выявления побочных явлений, их можно условно разделить на следующие категории: очень часто (частота выше 1/10), часто (частота от 1/100 до 1/10), нечасто (частота от 1/1000 до 1/100), редко (частота от 1/10 000 до 1/1000) и очень редко (частота ниже 1/10000)

Инфекции и инвазии: *часто* - герпетические инфекций, фолликулит, пневмония, аногенитальные бородавки, грипп, бактериальные инфекции, вирусные инфекции; *нечасто* — кандидоз пищевода, септический шок.

Новообразования: *часто* — доброкачественные новообразования кожи; *редко* — абдоминальные опухоли, холангиокарцинома, метастазы в кости, метастазы в печень, метастазы

в брюшину, опухоли анальной области, рак носоглотки, рак пищевода, опухоли языка (стадия малигнизации не установлена), болезнь Ходжкина, диффузная В-крупноклеточная лимфома, базально-клеточная карцинома, болезнь Боуэна, лимфома, анапластические крупноклеточные лимфомы Т- и нуль-клеточного типа, плоскоклеточная карцинома кожи, эндокринные злокачественные и неуточнённые опухоли.

Со стороны системы крови и кроветворных органов: *часто* — анемия; *нечасто* — панцитопения, нейтропения, лимфаденопатия; *редко* — гранулоцитопения, гипопластическая анемия.

Со стороны обмена веществ и питания: *часто* — гипертриглицеридемия, липодистрофия; *редко* — расстройство аппетита.

Со стороны эндокринной системы: *редко* — сахарный диабет 2 типа.

Нарушения психики: *часто* — анорексия, депрессия, патологические сновидения; *нечасто* — возбуждение, галлюцинации; *редко* — мутизм.

Со стороны нервной системы: *часто* — парестезии, дизестезии, гиперестезия, бессонница, нарушения вкусовых ощущений, сонливость, периферическая нейропатия, головная боль, нарушение чувствительности, потеря памяти, обмороки; *нечасто* — судороги; *редко* — потеря сознания, эпилепсия, малые эпилептические припадки, паралич лицевого нерва, арефлексия, менингит (в том числе вирусный), нарушения мозгового кровообращения, тремор.

Со стороны органов зрения: *часто* — конъюнктивит, другие проявления глазных инфекций; *нечасто* — катаракта, гемианопия.

Со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения: *часто* — средний отит; *нечасто* — головокружение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: *часто* — «приливы»; *нечасто* — ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда; *редко* — тромбоз глубоких вен, снижение артериального давления, эндокардит.

Со стороны дыхательной системы: *часто* — кашель, инфекции верхних и нижних дыхательных путей, синусит, бронхит, заложенность носа; *нечасто* — респираторный дистресс-синдром, бронхоспазм; *редко* — апноэ.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: *очень часто* — тошнота; *часто* — боль в животе, диспепсия, запор, метеоризм, вздутие живота, рвота, диарея, атония и гипотония кишечника, гастроэзофагальный рефлюкс; *нечасто* — панкреатит, ректальное кровотечение, псевдомембранозный колит.

Со стороны гепатобилиарной системы: *нечасто* — цирроз печени; *редко* — печеночная недостаточность, токсический гепатит, желтуха (в том числе холестатическая), тромбоз воротной вены.

Со стороны кожных покровов: *часто* — сыпь, кожный зуд, нарушение функции апокриновых и эккриновых желез, эритема, акне, алопеция; *редко* — синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: *часто* — спазмы в мышцах, боль в спине, боль в конечностях, боль в шее, артралгии; *нечасто* — миозит; *редко* — мышечная атрофия, остеонекроз, рабдомиолиз.

Со стороны мочеполовой системы: *часто* — нарушение эякуляции и эрекции, никтурия; *нечасто* — почечная недостаточность, протеинурия, полиурия.

Прочие: *часто* — астения, утомляемость, снижение массы тела, лихорадка, боль неясной локализации.

Со стороны лабораторных показателей: *часто* — повышение активности аланинаминотрансферазы, аспаргатаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, креатининфосфокиназы крови; *нечасто* — отклонения в печеночных функциональных тестах, гипербилирубинемия.

Передозировка

Максимальная доза, использованная в клинических исследованиях, составила 1200 мг.

Ограничивающим дозу нежелательным эффектом была ортостатическая гипотензия.

Специфических антидотов при передозировке маравирока нет. Необходимо придать пациенту горизонтальное положение, тщательно оценить жизненно важные показатели, измерить артериальное давление и сделать ЭКГ.

По показаниям можно вызвать рвоту или провести промывание желудка. Назначение активированного угля может рассматриваться как вспомогательное средство. Так как маравирик умеренно связывается с белками плазмы крови, с целью выведения маравирока может быть использован диализ.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Маравирик является субстратом изофермента CYP3A4. Сопутствующее использование маравирока с лекарственными индукторами изофермента CYP3A4 может снизить концентрацию маравирока в плазме крови и ослабить его терапевтический эффект.

Совместное использование маравирока с лекарственными препаратами, угнетающими изофермент CYP3A4, может повысить концентрацию маравирока в плазме крови. При сопутствующем использовании маравирока с ингибиторами и/или индукторами изофермента CYP3A4 требуется коррекция дозы.

Дальнейшие детали относительно сопутствующего использования лекарственных препаратов представлены ниже (см. Таблицу 3).

Маравирук не обладает угнетающим действием в отношении какого-либо из основных изоферментов цитохрома P450 в клинически значимых концентрациях (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4).

Маравирук не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику мидазолама, пероральных контрацептивов (этинилэстрадиол и левоноргрестел), или на соотношение б β -гидрокортизол/кортизол в моче, предполагая отсутствие угнетения или индукции изофермента CYP3A4 *in vivo*. При более высокой экспозиции маравирока нельзя исключить возможное угнетение изофермента CYP2D6. На основании данных, полученных *in vitro* и в клинических исследованиях, вероятность влияния маравирока на фармакокинетику сопутствующих препаратов низка.

При использовании маравирока без ингибиторов изофермента CYP3A4, его почечный клиренс составляет примерно 23%. Так как задействованы и пассивный, и активный механизмы, есть вероятность конкуренции за выведение с другими активными веществами, выводящимися почками.

Однако сопутствующее использование маравирока с тенофовиром и ко-тримоксазолом (содержит триметоприм, ингибитор почечного катионного транспорта) не оказывает влияние на фармакокинетику маравирока.

Кроме того, сопутствующее использование маравирока с ламивудинном/зидовудином не показало влияния маравирока на фармакокинетику ламивудина (выводится преимущественно, почками) или зидовудина (не связанный с цитохромом P450 метаболизм и почечный клиренс). Маравирук ингибирует *in vitro* P-гликопротеин (EC50 составляет 183 мкмоль/л). Системный эффект данного ингибирования еще не изучен. Ингибируя P-гликопротеин в кишечнике, маравирук, возможно, влияет на биодоступность некоторых препаратов.

Таблица 3. Взаимодействие с другими препаратами и рекомендации по их дозированию.

Лекарственные препараты (доза маравирока, использовавшаяся в исследовании)	Изменение среднего геометрического AUC₁₂ (мкг х час/мл) и C_{max} (мкг/мл) по отношению к исходному значению: ↔- не изменяется ↑ - повышается ↓- снижается	Рекомендации относительно совместного использования
АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
НИОТ		
Ламивудин, 150 мг 2 раза в день (маравирук, 300 мг 2 раза в день)	AUC ₁₂ ламивудина: ↔ 1,13 C _{max} ламивудина: ↔ 1,16 Концентрация маравирока не определялась, влияния не ождается	Маравирук в дозе 300 мг 2 раза в день и сопутствующие НИОТ можно использовать без коррекции дозы.
Тенофовир, 300 мг 1 раз в день (маравирук, 300 мг 2 раза в день)	AUC ₁₂ маравирока: ↔ 1,03 C _{max} маравирока: ↔ 1,03 Концентрация тенофовира не определялась, влияния не ождается.	
Зидовудин, 300 мг 2 раза в день (маравирук, 300 мг 2 раза в день)	AUC ₁₂ зидовудина: ↔ 0,98 C _{max} зидовудина: ↔ 0,93 Концентрация маравирока не определялась, влияния не ождается.	
ННИОТ		
Эфавиренз, 600 мг 1 раз в день (маравирук, 100 мг 2 раза в день)	AUC ₁₂ маравирока: ↓ 0,55 C _{max} маравирока: ↓ 0,49 Концентрация эфавиренза не измерялась, влияния не ожидается.	Дозу маравирока следует повысить до 600 мг 2 раза в день при сопутствующем использовании с эфавирензем и в отсутствии мощных ингибиторов изофермента СУР3А4. Для комбинации с эфавирензем и ИП ВИЧ см. ниже.

Невирапин, 200 мг 2 раза в день (Однократный прием маравирока, 300 мг)	AUC ₁₂ маравирока: ↔ в сравнении с контролем. C _{max} маравирока: ↑ в сравнении с контролем. Концентрация невирапина не измерялась, влияния не ожидается.	Маравирук в дозе 300 мг 2 раза в день и невирапин можно использовать совместно без коррекции дозы.
Этравирин 200 мг 2 раза в день (маравирук, 300 мг 2 раза в день)	Маравирук AUC ₁₂ : ↓ 0,47 Маравирук C _{max} : ↓ 0,40 Этравирин AUC ₁₂ : ↔ 1,06 Этравирин C _{max} : ↔ 1,05 Этравирин C ₁₂ : ↔ 1,08.	Дозу маравирока следует повысить до 600 мг 2 раза в день при совместном использовании с этравирин и в отсутствии мощных ингибиторов изофермента CYP3A4. Для комбинации с этравирин и ИП ВИЧ см. ниже.
ИП ВИЧ		
Атазанавир, 400 мг 2 раза в день (маравирук, 300 мг 2 раза в день)	AUC ₁₂ маравирока: ↑ 3,57 C _{max} маравирока: ↑ 2,09 Концентрация атазанавира не определялась, влияния не ожидается.	При совместном приеме с ИП ВИЧ, дозу маравирока следует снижать до 150 мг 2 раза в день; за исключением комбинации с типранавиром/ритонавиром. когда следует использовать дозу 300 мг 2 раза в день. Маравирук не оказывает значимого влияния на концентрации ИП ВИЧ.
Атазанавир/ритонавир, 300 мг/100 мг один раз в день (маравирук, 300 мг 2 раза в день)	AUC ₁₂ маравирока: ↑ 4,88 C _{max} маравирока: ↑ 2,67 Концентрация атазанавира /ритонавира не измерялась, влияния не ожидается.	
Лопинавир/ритонавир, 400 мг/100 мг 2 раза в день (маравирук, 300 мг 2 раза в день)	AUC ₁₂ маравирока: ↑ 3,95 C _{max} маравирока: ↑ 1,97 Концентрация лопинавира /ритонавира не измерялась, влияния не ожидается.	При совместном приеме с ИП ВИЧ, дозу маравирока следует снижать до 150 мг 2 раза в день; За исключением комбинации с типранавиром/ритонавиром. когда следует использовать дозу 300 мг 2 раза в день.
Саквинавир/ритонавир, 1000 мг/100 мг 2 раза в день (маравирук, 100 мг 2 раза в день)	AUC ₁₂ маравирока: ↑ 9,77 C _{max} маравирока: ↑ 4,78 Концентрация саквинавира/ритонавира не измерялась, влияния не ожидается.	Маравирук не оказывает значимого влияния на концентрации ИП ВИЧ.

<p>Дарунавир/ритонавир, 600 мг/100 мг 2 раза в день (маравирик, 150 мг 2 раза в день)</p>	<p>AUC₁₂ маравирока: ↑ 4,05 Стах маравирока: ↑ 2,29 Концентрации дарунавира/ритонавира соответствовали историческим данным</p>	
<p>Нелфинавир</p>	<p>Данные по совместному использованию с нелфинавиром ограничены. Нелфинавир является мощным ингибитором изофермента CYP3A4, и ожидается, что он будет повышать концентрацию маравирока.</p>	
<p>Индинавир</p>	<p>Данные по совместному использованию с индинавиром ограничены. Индинавир является мощным ингибитором изофермента CYP3A4. Данные популяционного фармакокинетического анализа в ходе 3-ей фазы исследований свидетельствуют о том, что при совместном применении с индинавиром требуется снижение дозы маравирока.</p>	
<p>Фосампренавир/ритонавир</p>	<p>Фосампренавир является умеренным ингибитором изофермента CYP3A4. Предполагается, что коррекции дозы маравирока не требуется.</p>	

<p>Типранавир/ритонавир, 500 мг/200 мг 2 раза в день (маравирук, 150 мг 2 раза в день)</p>	<p>AUC₁₂ маравирока: ↔1,02 C_{max} маравирока: ↔ 0,86 Концентрации типранавира /ритонавира согласуются с контролем.</p>	<p>Маравирук в дозе 300 мг 2 раза в день и типранавир/ритонавир можно использовать совместно без коррекции дозы.</p>
ИНГИБИТОРЫ ИНТЕГРАЗЫ		
<p>Ралтегравир 400 мг 2 раза в день (маравирук, 300 мг 2 раза в день)</p>	<p>Маравирук AUC₁₂: ↓ 0,86 Маравирук C_{max}: ↓ 0,79 Ралтегравир AUC₁₂: ↓0,63 Ралтегравир C_{max}: ↔0,67 Ралтегравир C₁₂ ↓ 0,72.</p>	<p>Клинически значимых взаимодействий не отмечено. Маравирук 300 мг х 2 раза в день и ралтегравир можно использовать совместно без коррекции дозы.</p>
ННИОТ+ИП ВИЧ		
<p>Эфавиренз, 600 мг один раз в день+лопинавир/ритонавир, 400 мг/100 мг 2 раза в день (маравирук, 300 мг 2 раза в день)</p>	<p>AUC₁₂ маравирока: ↑ 2,53 C_{max} маравирока: ↑ 1.25 Концентрации эфавиренза и лопинавира/ритонавира не измерялись, так как влияния не ожидается.</p>	<p>Доза маравирока должна быть снижена до 150 мг х 2 раза в день при совместном применении с эфавирензом или этравирином и ИП ВИЧ (за исключением фосампренавира/ритонавира, когда доза маравирока должна составлять 300 мг х 2 раза в день, или типринавира/ритонавира, когда доза маравирока должна составлять 600 мг х 2 раза в день).</p>
<p>Эфавиренз, 600 мг 1 раз в день + саквинавир/ритонавир, 1000 мг/100 мг 2 раза в день (маравирук, 100 мг 2 раза в день)</p>	<p>AUC₁₂ маравирока: ↑ 2,53 C_{max} маравирока: ↑ 1.25 Концентрации эфавиренза и саквинавира/ритонавира не измерялись, так как влияния не ожидается.</p>	
<p>Эфавиренз и атазанавир/ритонавир или дарунавир/ритонавир</p>	<p>Не изучалось. На основании данных о степени угнетения атазанавиром/ритонавиром или дарунавиром/ритонавиром в отсутствие эфавиренза, ожидается повышение концентрации маравирока.</p>	
<p>Этравирин и дарунавир/ритонавир (маравирук 150мг х 2 раза в день)</p>	<p>Маравирук AUC₁₂. ↑ 3,10 Маравирук C_{max}: ↑ 1,77 Этравирин AUC₁₂: ↔1,00 Этравирин C_{max}: ↔ 1,0 Этравирин C₁₂: ↓ 0,81 Дарунавир AUC₁₂: ↓ 0,86 Дарунавир C_{max}: ↔ 0,96 Дарунавир C₁₂: ↓ 0,77 Ритонавир AUC₁₂: ↔ 0,93 Ритонавир C_{max}: ↔ 1,02 Ритонавир C₁₂: ↓ 0,74</p>	

Этравирин и лопинавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир или атазанавир/ритонавир	Не изучалось. На основании данных о степени угнетения лопинавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир или атазанавир/ритонавир в отсутствие этравирин, ожидается повышение концентрации маравирока.	
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Сульфаметоксазол/ триметоприм, 800 мг/160 мг 2 раза в день (маравирик, 300 мг 2 раза в день)	AUC ₁₂ маравирока: ↔ 1,11 C _{max} маравирока: ↔ 1,19 Концентрации сульфаметоксазола /триметоприма не измерялись, так как влияния не ожидается.	Маравирик в дозе 300 мг 2 раза в день и сульфаметоксазол /триметоприм можно использовать одновременно без коррекции дозы.
Рифампицин, 600 мг 1 раз в день (маравирик, 100 мг 2 раза в день)	AUC маравирока: ↓ 0,37 C _{max} маравирока: ↓ 0,34 Концентрации рифампицина не измерялись, так как влияния не ожидается.	Дозу маравирока следует повысить до 600 мг 2 раза в день при совместном использовании с рифампицином при отсутствии мощного ингибитора изофермента CYP3A4. Эта коррекция дозы не изучалась у пациентов с ВИЧ.
Рифампицин + эфавиренз	Комбинация с двумя индукторами не изучалась. Имеется риск образования субоптимальной концентрации маравирока с риском потери ответа со стороны вируса и развития устойчивости.	Сопутствующее использование маравирока и комбинации рифампицин + эфавиренз не рекомендуется.
Рифабутин + ИП ВИЧ	Комбинация не изучалась. Рифабутин является более слабым индуктором микросомальных ферментов печени, чем рифампицин. При комбинировании рифабутин с ИП ВИЧ, которые являются мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, ожидается ингибирующее действие в отношении маравирока.	При совместном использовании с рифабутином и ИП ВИЧ (кроме типранавира/ритонавира, когда должна использоваться доза 300 мг 2 раза в день), дозу маравирока следует снизить до 150 мг 2 раза в день.
Кларитромицин, телитромицин	Комбинация не изучалась, однако оба являются мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, и ожидается повышение концентрации маравирока.	При совместном использовании с кларитромицином и телитромицином, дозу маравирока следует снизить до 150 мг 2 раза в день.

<i>ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ</i>		
Кетоконазол, 400 мг 1 раз в день (маравинок, 100 мг 2 раза в день)	AUC _{tau} маравирока: ↑ 5,00 C _{max} маравирока: ↑ 3,38 Концентрация кетоконазола не измерялась, так как влияния не ожидается.	При совместном использовании с кетоконазолом, дозу маравирока следует снизить до 150 мг 2 раза в день.
Итраконазол	Комбинация не изучалась. Итраконазол является мощным ингибитором изофермента CYP3A4 и ожидается, что он будет повышать концентрацию маравирока.	При совместном использовании с итраконазолом, дозу маравирока следует снизить до 150 мг 2 раза в день.
Флуконазол	Флуконазол является умеренным ингибитором изофермента CYP3A4. Предполагается, что коррекция дозы маравирока не требуется.	Следует проявлять осторожность при совместном использовании маравирока в дозе 300 мг 2 раза в день и флуконазола.
<i>ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ</i>		
Средства для лечения вирусного гепатита С	Комбинация с пэгилированным интерфероном альфа-2а и рибавирином не изучалась, взаимодействия не ожидается.	Маравинок в дозе 300 мг 2 раза в день и пэгилированный интерферон альфа-2а или рибавирин можно использовать одновременно без коррекции дозы.
<i>ПРЕПАРАТЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ЗАВИСИМОСТЬ</i>		
Метадон	Комбинация не изучалась, взаимодействия не ожидается.	Маравинок в дозе 300 мг 2 раза в день можно использовать одновременно с метадоном без коррекции дозы.
Бупренофин	Комбинация не изучалась, взаимодействия не ожидается.	Маравинок в дозе 300 мг 2 раза в день можно использовать одновременно с бупренофином без коррекции дозы.
<i>ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ</i>		
Статины	Комбинация препаратов не изучалась, взаимодействия не ожидается.	Маравинок в дозе 300 мг 2 раза в день можно использовать одновременно со статинами без коррекции дозы.
<i>ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ</i>		

Этинилэстрадиол, 30 мкг 1 раз в день (маравирик, 100 мг 2 раза в день)	AUC _t этинилэстрадиола: ↔ 1,00 этинилэстрадиола: ↔ 0,99 Концентрации маравирока не определялись, взаимодействия не ожидается.	Маравирик в дозе 300 мг 2 раза в день и этинилэстрадиол можно использовать одновременно без коррекции дозы.
Левоноргестрел, 150 мкг 1 раз в день (маравирик, 100 мг 2 раза в день)	AUC ₁₂ левоноргестрела: ↔ 0,99 C _{max} левоноргестрела: ↔ 1,01 Концентрации маравирока не определялись, взаимодействия не ожидается.	Маравирик в дозе 300 мг 2 раза в день и левоноргестрел можно использовать одновременно без коррекции дозы.
СНОТВОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Бензодиазепины Мидазолам, 7,5 мг, однократный прием (маравирик, 300 мг 2 раза в день)	AUC мидазолама: ↔ 1,18 C _{max} мидазолама: ↔ 1,21 Концентрации маравирока не определялись, взаимодействия не ожидается.	Маравирик в дозе 300 мг 2 раза в день и мидазолам можно использовать одновременно без коррекции дозы.
ПРЕПАРАТЫ НА РАСТИТЕЛЬНОЙ ОСНОВЕ		
Зверобой продырявленный (Hypericum Perforatum)	Предполагается, что совместное применение маравирока и Зверобоя продырявленного может частично снизить концентрацию маравирока до субоптимального уровня, что может привести к потере вирусологического контроля и возможной резистентности к маравирику.	Не рекомендуется совместное применение маравирока и Зверобоя продырявленного или продуктов его содержащих.

Особые указания

Терапия должна проводиться врачом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Перед началом лечения следует учесть:

- Назначение Целзентри® пациенту осуществляется после изучения тропизма, устойчивости вируса, а также анамнеза лечения.
- Применение маравирока не рекомендуется пациентам с двойным/смешанным или CXCR4-тропным ВИЧ-1.

Маравирик следует использовать исключительно в тех случаях, когда с помощью адекватно валидированного и чувствительного метода определяется только CCR5- тропный ВИЧ-1 (т.е. не определяется вирус с тропизмом к CXCR4 или имеющий двойной / смешанный тропизм).

Тропизм вируса нельзя определить 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 необходимо начинать лечение вскоре после определения тропизма.

Информация для пациентов: следует проинформировать пациентов, что антиретровирусная терапия, включая применение маравирока, не предотвращает риск передачи ВИЧ другим людям половым путем или через контакт с кровью. Пациенты должны продолжать соблюдать все меры предосторожности. Маравирик не приводит к эрадикации ВИЧ-1.

Коррекция дозы. Следует убедиться, что доза маравирока правильно скорректирована при совместном использовании с ингибиторами и/или индукторами изофермента CYP3A4, так как они могут влиять на концентрацию и терапевтическую эффективность маравирока.

Синдром восстановления иммунитета. У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом в первые несколько недель или месяцев от начала высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) могут появиться симптомы воспалительных реакций в результате обострения вторичных инфекций, протекавших в бессимптомной форме. Такие реакции могут приводить к ухудшению состояния пациента. Примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii* (ранее известная, как *Pneumocystis carinii*). Следует выявлять любые симптомы воспаления и при необходимости начинать соответствующее лечение.

Влияние на иммунитет. Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5 могут отрицательно влиять на иммунный ответ при некоторых инфекциях. Это необходимо учитывать, при лечении таких, инфекций, как активная форма, туберкулёза и инвазивные грибковые инфекции.

Остеонекроз. Несмотря на то, что природа остеонекроза считается мультифакториальной (применение кортикостероидов, злоупотребление алкоголем, тяжелая иммуносупрессия, высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза отмечаются чаще у пациентов с ВИЧ и/или при длительном применении ВААРТ. Пациентам необходимо рекомендовать обращаться к врачу в случаях, если их беспокоит боль в суставах или движения в суставе затруднены.

Нарушения функции печени. Безопасность и эффективность маравирока у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени не изучалась.

В исследовании на здоровых добровольцах отмечался случай гепатотоксичности с признаками аллергической реакции, возможно, связанный с приемом маравирока. Кроме того, во время исследований, включавших пациентов с опытом терапии на фоне приема маравирока отмечалось повышение частоты нежелательных реакций со стороны печени, в то же время, в целом не наблюдалось, повышения частоты случаев отклонений функциональных печеночных тестов до уровня 3-4 степени тяжести по шкале ACTG (AIDS Clinical Trial Group - группа, проводящая клинические испытания в области лечения СПИД, США).

Еще меньшее количество случаев поражения гепатобилиарной системы отмечено у ранее не получавших терапии пациентов. Частота побочных эффектов со стороны печени и отклонения печеночных функциональных тестов 3-4 степени по шкале. АСТG были сопоставимы между группами, получавшими маравирик и эфавиренз. У пациентов с заболеваниями печени, включая, хронический активный гепатит, во время комбинированной антиретровирусной терапии, может повышаться частота нарушения функции печени, поэтому таких пациентов следует наблюдать в соответствии со стандартной практикой ведения пациентов с заболеваниями печени. 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, симптомами возможной гиперчувствительности (зудящая сыпь, эозинофилия или повышение концентрации IgE в плазме) прием маравирока следует прекратить.

Нарушения функции почек. При отсутствии ингибиторов метаболизма маравирока, почечный клиренс . составляет . примерно 23% - от общего; клиренса маравирока и, следовательно, не ожидается, что нарушение функции почек сможет значительно увеличить концентрацию маравирока в сыворотке крови.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, получающих терапию ИП ВИЧ и препаратом маравирик, может повышаться риск развития ортостатической гипотензии. Этот риск связан с увеличением максимальной концентрации маравирока. Максимальный риск ортостатической гипотензии наблюдается при одновременном применении маравирока с ИП ВИЧ, обладающими наиболее мощным ингибирующим эффектом в отношении изофермента СУР3А4 (саквинавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир, лопинавир/ритонавир). Пациенты с нарушенной функцией почек чаще страдают сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также подвержены повышенному риску сердечно-сосудистых нежелательных явлений, которые могут быть усугублены ортостатической гипотензией.

Влияние на способность вождения автомобиля и управления механизмами

Исследований влияния на способность управлять автомобилем или работать с механизмами не проводилось. Маравирик может вызывать головокружение. Пациентов следует предупредить, что если они испытывают головокружение, то им нужно избегать потенциально опасных занятий, таких как управление автомобилем или работа с механизмами.

Форма выпуска

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 150 мг и 300 мг.

По 10 таблеток в ПВХ/алюминиевый блистер. По 180 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности с защитной прокладкой из алюминиевой фольги и полиэтилена с навинчивающейся крышкой, предохраняющей от вскрытия детьми.

По 3, 6, 9 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Производитель

Пфайзер Мэньюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия.

Адрес: Моосвальдаллее 1,79090 Фрайбург, Германия.

Претензии по качеству препарата направлять по адресу Представительства «Пфайзер ЭйчСиПи Корпорэйшн»: 109147, Москва, ул. Таганская, 17-23.

Тел.: +7 (495) 258 55 35

Факс: +7 (495) 258 55 38

Представитель фирмы

Л. В. Марченко

