ינואר 2021

הנדון: סלסנטרי 150 מ"ג, 300 מ"ג טבליות מצופות
Celsentri 150mg, 300mg film coated tablets

רופא/ה נכבד/ה
רוקח/ת נכבד/ה,

חברת גלקסוסמיתקליין ישראל בע"מ (GSK) מבקשת להודיע על עדכון העלונים לרופא ולצרכן של שני מינוני התכשיר : **Celsentri tablets.**

העדכונים בעלונים מהווים אימוץ עלון ייחוס כלשונו וכוללים שינויים רבים לכל אורך העלון. על כן יש לקרוא את העלונים בעיון מתחילתם ועד סופם.

בהודעה זו כלולים השינויים מהותיים בלבד בעלונים לרופא ולצרכן. בעלונים ישנם שינויים נוספים.

מרכיב פעיל וחוזקו:

Celsentri 150mg: Maraviroc – 150mg
Celsentri 300mg: Maraviroc – 300mg

ההתוויה המאושרת לתכשיר:

Celsentri is a CCR5 co-receptor antagonist indicated for combination antiretroviral treatment of adults infected with only CCR5-tropic HIV-1.
• In treatment-naïve subjects, more subjects treated with Celsentri experienced virologic failure and developed lamivudine resistance compared to efavirenz.
• Tropism testing with a highly sensitive tropism assay is required for the appropriate use of Celsentri.

עדכונים מהותיים נעשו בסעיפים הבאים בעלון לרופא :

1. Indications and Usage

~~CELSENTRI, in combination with other antiretroviral agents, is indicated for adult patients infected with only CCR5-tropic HIV-1.~~
~~This indication is based on analyses of plasma HIV-1 RNA levels in 2 controlled trials of CELSENTRI in treatment-experienced subjects and one trial in treatment-naive subjects. Both trials in treatment-experienced subjects were conducted in clinically advanced, 3-class antiretroviral-experienced (nucleoside reverse transcriptase inhibitor [NRTI], non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor [NNRTI], protease inhibitor [PI], or enfuvirtide) adults with evidence of HIV-1 replication despite ongoing antiretroviral therapy.~~
~~The following points should be considered when initiating therapy with CELSENTRI:~~
~~Adult patients infected with only CCR5-tropic HIV-1 should use CELSENTRI.~~
~~Tropism testing must be conducted on a current sample with a highly sensitive tropism assay that has demonstrated the ability to identify patients appropriate for use of CELSENTRI. Outgrowth of pre-existing low-level CXCR4- or dual/mixed-tropic HIV-1 not detected by tropism testing at screening has been associated with virologic failure on CELSENTRI *[see Microbiology (12.4), Clinical Studies (14.3)].*~~
~~Use of CELSENTRI is not recommended in subjects with dual/mixed- or CXCR4-tropic HIV-1 as efficacy was not demonstrated in a Phase 2 trial of this patient group.~~
~~The safety and efficacy of CELSENTRI have not been established in pediatric patients.~~
~~In treatment-naive subjects, more subjects treated with CELSENTRI experienced virologic failure and developed lamivudine resistance compared with efavirenz *[see Microbiology (12.4), Clinical Studies (14.3)].*~~
Celsentri is a CCR5 co-receptor antagonist indicated for combination antiretroviral treatment of adults infected with only CCR5-tropic HIV-1.
• In treatment-naïve subjects, more subjects treated with Celsentri experienced virologic failure and developed lamivudine resistance compared to efavirenz.
• Tropism testing with a highly sensitive tropism assay is required for the appropriate use of Celsentri.

2. Dosage and Administration

2.1 Testing prior to Initiation of SELZENTRY

Prior to initiation of CELSENTRI, test all patients for CCR5 tropism using a highly sensitive tropism assay. CELSENTRI is recommended for patients with only CCR5-tropic HIV-1 infection. Outgrowth of pre-existing low-level CXCR4- or dual/mixed-tropic HIV-1 not detected by tropism testing at screening has been associated with virologic failure on CELSENTRI *[see Microbiology (12.4), Clinical Studies (14.1)]*.

Monitor patients for ALT, AST, and bilirubin prior to initiation of CELSENTRI and at other time points during treatment as clinically indicated *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

~~2.1 Dose~~ 2.2 General Dosing Recommendations ~~for Patients with Normal Renal Function~~

~~The recommended dose of CELSENTRI differs based on concomitant medications due to drug interactions (see Table 1).~~

CELSENTRI tablets are taken twice daily by mouth and may be taken with or without food.

CELSENTRI must be given in combination with other antiretroviral medications.

~~Table 1 gives the recommended dose adjustments~~

The recommended dosage of CELSENTRI differs based on concomitant medications due to drug interactions.

2.3 Recommended Dosage

Table 1 displays oral dosage of CELSENTRI based on different concomitant medications *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Table 1. Recommended ~~Dosing Regimen~~Dosage

Concomitant Medications	~~Dose~~Dosage of CELSENTRI
Potent CYP3A inhibitors (with or without a potent CYP3A inducer) including: protease inhibitors (except tipranavir/ritonavir) delavirdine elvitegravir/ritonavir ketoconazole, itraconazole, clarithromycin other potent CYP3A inhibitors (e.g., nefazodone, telithromycin) boceprevir, telaprevir	150 mg twice daily
~~Other~~Noninteracting concomitant medications, including tipranavir/ritonavir, nevirapine, raltegravir, all nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs~~,~~), and enfuvirtide[a]	300 mg twice daily
Potent CYP3A inducers (without a potent CYP3A inhibitor) including: efavirenz rifampin etravirine carbamazepine, phenobarbital, and phenytoin	600 mg twice daily

[a] Noninteracting concomitant medications include all medications that are not potent CYP3A inhibitors or inducers.

2.~~2 Dose Recommendations~~4 ~~for~~ Recommended Dosage in Patients with Renal Impairment

Table 2 provides dosing recommendations for patients based on renal function and concomitant medications.

Table 2. Recommended ~~Dosing Regimens~~Dosage ~~-~~Based on Renal Function

Concomitant Medications	~~Dose~~Dosage of CELSENTRI Based on Renal Function				
	Normal (CrCl >80 mL/min)	Mild (CrCl >50 and ≤80 mL/min)	Moderate (CrCl ≥30 and ≤50 mL/min)	Severe (CrCl <30 mL/min)	End-~~stage~~Stage Renal Disease on Regular Hemodialysis
Potent CYP3A inhibitors (with or without a CYP3A inducer)[a] including: protease inhibitors (except tipranavir/ritonavir) delavirdine elvitegravir/ritonavir ketoconazole, itraconazole, clarithromycin other potent CYP3A inhibitors (e.g., nefazodone, telithromycin) boceprevir	150 mg twice daily	150 mg twice daily	150 mg twice daily	~~NR~~Contra-indicated	~~NR~~Contra-indicated
~~Other concomitant medications[a]~~Noninteracting concomitant medications	300 mg twice daily	300 mg twice daily	300 mg twice daily	300 mg twice daily[b]	300 mg twice daily[b]

including tipranavir/ritonavir, nevirapine, raltegravir, all NRTIs, and enfuvirtide[a]					
Potent CYP3A ~~Inducers~~inducers (without a potent CYP3A inhibitor)~~a~~ including: efavirenz rifampin etravirine carbamazepine, phenobarbital, and phenytoin	600 mg twice daily	600 mg twice daily	600 mg twice daily	~~NR~~Contra-indicated	~~NR~~Contra-indicated

~~NR = Not recommended~~

[a] ~~See Table 1 for the list of~~ Noninteracting concomitant medications include all medications that are not potent CYP3A inhibitors or inducers.

[b] The ~~dose~~dosage of CELSENTRI should be reduced to 150 mg twice daily if there are any symptoms of postural hypotension *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.3)]*.

5. Warnings and Precautions

5.1 Hepatotoxicity

…

When administering CELSENTRI to patients with pre-existing liver dysfunction or who are co-infected with hepatitis B and/or C virus, additional monitoring may be warranted. The safety and efficacy of CELSENTRI have not been specifically studied in patients with significant underlying liver disorders.

…

5.3 Cardiovascular Events

…

Patients with cardiovascular comorbidities, risk factors for postural hypotension, or receiving concomitant medication known to lower blood pressure, could be at increased risk of cardiovascular adverse events triggered by postural hypotension. Additional monitoring may be warranted.

…

5.4 Immune Reconstitution Syndrome

Immune reconstitution syndrome has been reported in patients treated with combination antiretroviral therapy, including CELSENTRI. During the initial phase of combination antiretroviral treatment, patients whose immune systems respond may develop an inflammatory response to indolent or residual opportunistic infections (such as infection with Mycobacterium avium infection, cytomegalovirus, Pneumocystis jirovecii pneumonia [PCP], tuberculosis, or reactivation of Herpes simplex and Herpes zoster), which may necessitate further evaluation and treatment.

Autoimmune disorders (such as autoimmune hepatitis, Graves' disease, polymyositis, and Guillain-Barré syndrome) have also been reported to occur in the setting of immune reconstitution; however, the time to onset is more variable, and can occur many months after initiation of treatment.

…

12.3 Pharmacokinetics

…

Drug Interaction Studies

Effect of Concomitant Drugs on the Pharmacokinetics of Maraviroc:

Maraviroc is a substrate of CYP3A and P-gp and hence its pharmacokinetics are likely to be modulated by inhibitors and inducers of these enzymes/transporters. The CYP3A/P-gp inhibitors ketoconazole, telaprevir, boceprevir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, darunavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, and atazanavir ± ritonavir all increased the C_{max} and AUC of maraviroc (Table 10). The CYP3A and/or P-gp inducers rifampin, etravirine, and efavirenz decreased the C_{max} and AUC of maraviroc (Table 10).). While not studied, potent CYP3A and/or P-gp inducers carbamazepine, phenobarbital, and phenytoin are expected to decrease maraviroc concentrations. Based on in vitro study results, maraviroc is also a substrate of OATP1B1 and MRP2; its pharmacokinetics may be modulated by inhibitors of these transporters.

Tipranavir/ritonavir (net CYP3A inhibitor/P-gp inducer) did not affect the steady-state pharmacokinetics of maraviroc (~~see~~ Table 10). Cotrimoxazole and tenofovir did not affect the pharmacokinetics of maraviroc.

…

עדכונים מהותיים נעשו בסעיפים הבאים בעלון לצרכן :

1. למה מיועדת התרופה?

~~סלסנטרי היא תרופה נגד HIV השייכת לקבוצה הנקראת אנטגוניסטים לרצפטור CCR5. HIV-1 (וירוס כשל מערכת החיסון האנושית) הוא הוירוס הגורם לאיידס (תסמונת כשל חיסוני נרכש).~~

~~סלסנטרי ניתנת בשילוב עם תרופות אחרות כנגד HIV במבוגרים עם זיהום מסוג CCR5-tropic HIV-1.~~

~~השימוש בסלסנטרי אינו מומלץ באנשים עם HIV-1 כפול/מעורב או CXCR4-tropic.~~

סלסנטרי היא תרופה השייכת לקבוצה הנקראת אנטגוניסטים לקו-רצפטור CCR5 . סלסנטרי ניתנת בשילוב עם תרופות אנטירטרוויראליות אחרות לטיפול במבוגרים עם זיהום מסוג CCR5-tropic HIV-1 בלבד.

- במטופלים אשר לא קיבלו טיפולים קודמים: יותר מטופלים אשר טופלו בסלסנטרי חוו כשל וירולוגי ופיתחו עמידות ללמיבודין (lamivudine) בהשוואה לאפבירנז (efavirenz)
- בדיקה לטרופיזם (Tropism test) עם שימוש במבחן טרופיזם בעל רגישות גבוהה, נדרשת עבור שימוש מתאים בסלסנטרי

קבוצה תרפויטית
אנטי ויראלי, אנטגוניסט לקו-רצפטור CCR5

2. לפני השימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:
- אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה כמפורט בסעיף 6 וסעיף 2 "מידע חשוב על חלק מהרכיבים של התרופה".
- יש לך בעיות כליה חמורות או שהנך מטופל בהמודיאליזה ולוקח בנוסף תרופות מסוימות אחרות.

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה
סלסנטרי יכולה לגרום לתופעות לוואי חמורות, ובכללן בעיות כבד חמורות (רעילות כבדית). חלק מהאנשים שלוקחים סלסנטרי יכולים לפתח פריחה חמורה או תגובה אלרגית לפני הופעתן של בעיות כבד אשר עלולות להיות מסכנות חיים. **הפסק לקחת סלסנטרי ופנה אל הרופא שלך מיד אם אחד מהסימנים או התסמינים הבאים של בעיות בכבד מופיעים:**
- פריחה מגרדת על גופך (תגובה אלרגית)
- הצהבה של עורך או הלובן שבעיניך (צהבת)
- שתן כהה או בצבע של תה
- הקאות
- מיחושים,כאבים או רגישות בצד הימני באיזור הבטן שלך

הרופא שלך יבקש שתעשה בדיקות דם בכדי לבדוק את הכבד שלך לפני שתתחיל טיפול בסלסנטרי ובמידת הצורך במהלך הטיפול עם סלסנטרי.

לפני הטיפול בסלסנטרי, ספר לרופא שלך על כל המצבים הרפואיים שלך כולל אם:
- יש לך או היו לך בעיות כבד כולל דלקת כבד נגיפית מסוג B או C.
- יש לך בעיות לב.
- יש לך בעיות כליה.
- יש לך לחץ דם נמוך או הנך נוטל תרופות להורדת לחץ דם.
- את בהריון או מתכננת להרות. לא ידוע אם סלסנטרי עלולה לפגוע בעוברך.
- את מניקה או מתכננת להניק. **אין להניק אם את נוטלת סלסנטרי**. אל תניקי אם יש לך HIV-1 בגלל הסיכון להעברת HIV-1 לתינוקך.

היוועצי עם הרופא שלך על הדרך הטובה ביותר להאכיל את תינוקך.

ילדים ומתבגרים
סלסנטרי 150, 300 מ"ג טבליות מצופות אינה מיועדת לילדים ומתבגרים מתחת לגיל 18.

בדיקות ומעקב
הרופא שלך יבקש שתעשה בדיקות דם בכדי לבדוק את הכבד שלך לפני שתתחיל טיפול בסלסנטרי ובמידת הצורך במהלך הטיפול בסלסנטרי.

אינטראקציות/תגובות בין תרופתיות

אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ויטמינים ותוספים צמחיים, ספר על כך לרופא או לרוקח. תרופות מסוימות עלולות להגיב עם סלסנטרי. שמור רשימה של התרופות שלך על מנת להראות לרופא ולרוקח שלך. אתה יכול לבקש מהרופא או הרוקח שלך רשימת תרופות המגיבות עם סלסנטרי.

אין להתחיל נטילת תרופה חדשה מבלי להיוועץ עם הרופא שלך. הרופא שלך יכול להגיד לך האם בטוח לקחת סלסנטרי עם תרופות אחרות. יתכן והרופא שלך יצטרך לשנות עבורך את מינון הסלסנטרי במידה ואתה נוטל אותה יחד עם תרופות מסוימות.

...

4. תופעות לוואי

...

סלסנטרי יכולה לגרום לתופעות לוואי חמורות הכוללות:

...

-**שינויים במערכת החיסונית (מצב המכונה Immune Reconstitution Syndrome)** יכולים להתרחש עם התחלת נטילת תרופות כנגד HIV-1. מערכת החיסון שלך יכולה להתחזק ולהתחיל להילחם בזיהומים שהסתתרו בגופך זמן רב. ספר לרופא שלך מיד אם אתה מפתח תסמינים חדשים במהלך הטיפול עם סלסנטרי.

- **סיכוי אפשרי לזיהום או סרטן.** סלסנטרי משפיעה על תאי מערכת חיסון אחרים ולכן עלולה להגדיל את הסיכוי שלך לקבל זיהומים נוספים או לחלות בסרטן.

תופעות הלוואי הנפוצות ביותר של סלסנטרי במבוגרים כוללות הצטננות, תסמינים דמויי הצטננות, שיעול, חום, פריחה, נפיחות וגזים, קשיי עיכול, עצירות וסחרחורת.

אלה לא כל תופעות הלוואי האפשריות של סלסנטרי. **אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא צוינה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.**

...

מקרא לעדכונים המסומנים :

תוספת החמרה - כתב שחור – מסומן בצהוב מרקר

העלונים לרופא ולצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:
https://www.old.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/index.asp?safa=h וניתן לקבלם מודפסים על-ידי פניה לחברת גלקסוסמיתקליין רח' בזל 25 פתח תקוה בטלפון: 03-9297100.

בברכה,
טניה רשקובן
רוקחת ממונה