

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

CELSENTRI 300 mg comprimés pelliculés.

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg de maraviroc.

Excipients à effet notoire : chaque comprimé pelliculé de 300 mg contient 1,68 mg de lécithine de soja.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés ovales, biconvexes et bleus portant l'inscription gravée « MVC 300 ».

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

CELSENTRI, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, est indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5 chez l'adulte prétraité par des antirétroviraux (voir rubrique 4.2).

Cette indication est basée sur les données de tolérance et d'efficacité de deux essais en double aveugle contrôlés contre placebo chez des patients prétraités par des antirétroviraux (voir rubrique 5.1).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

#### Posologie

Avant le traitement par CELSENTRI, il est nécessaire de confirmer que seul le virus VIH-1 à tropisme CCR5 est détecté (c'est à dire qu'aucun virus à tropisme CXCR4 ou à tropisme double/mixte n'est détecté) sur un échantillon sanguin récemment prélevé en utilisant une méthode de détection sensible validée de façon adéquate. Le test de tropisme Trofile de Monogram a été utilisé au cours des essais cliniques CELSENTRI (voir rubriques 4.4 et 5.1). D'autres tests phénotypiques et génotypiques sont actuellement en cours d'évaluation. Le tropisme viral ne peut pas être prédit de façon fiable sur la base de l'histoire thérapeutique et de l'évaluation d'échantillons conservés.

Actuellement, il n'existe pas de données concernant une réutilisation de CELSENTRI chez des patients dont les virus VIH-1 sont à tropisme CCR5 uniquement détectable, alors qu'ils ont un antécédent d'échec avec CELSENTRI (ou un autre antagoniste du CCR5) en présence d'un virus à tropisme CXCR4 ou à tropisme double/mixte. Chez les patients dont la charge virale est indétectable, il n'y a pas de données concernant le switch d'un médicament d'une classe d'antirétroviraux différente vers CELSENTRI. D'autres alternatives thérapeutiques doivent être envisagées.

### Adultes

La dose recommandée de CELSENTRI est de 150 mg, 300 mg ou 600 mg deux fois par jour en fonction des interactions avec les traitements antirétroviraux et les autres médicaments co-administrés (voir tableau 1 dans la rubrique 4.5).

### *Patients âgés*

L'expérience chez les patients âgés de plus de 65 ans est limitée (voir rubrique 5.2), par conséquent CELSENTRI doit être utilisé avec prudence dans cette population.

### *Insuffisance rénale*

Chez les patients avec une clairance de la créatinine < 80 mL/min traités également par des inhibiteurs puissants du CYP3A4, la dose de maraviroc doit être ajustée à 150 mg une fois par jour (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Exemples de traitements inhibiteurs puissants du CYP3A4:

- inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir (à l'exception de tipranavir/ritonavir),
- cobicistat,
- itraconazole, voriconazole, clarithromycine et télicycline,
- télaprèvir et bocéprèvir.

CELSENTRI doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) et recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### *Insuffisance hépatique*

Les données sont limitées chez les patients présentant une insuffisance hépatique, en conséquence CELSENTRI doit être utilisé avec prudence dans cette population (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de CELSENTRI chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'a pas été établie. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 5.2).

### Mode d'administration

Voie orale.

CELSENTRI peut être pris avec ou sans nourriture.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité au principe actif ou à l'arachide ou au soja ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

### Maladie hépatique

La sécurité et l'efficacité du maraviroc n'ont pas été spécifiquement étudiées chez les patients présentant des troubles hépatiques sous-jacents importants.

Des cas d'hépatotoxicité et d'insuffisance hépatique avec symptômes d'allergie ont été rapportés en association avec le maraviroc. De plus, une augmentation des effets indésirables hépatiques avec le maraviroc a été observée au cours des études chez les patients pré-traités infectés par le VIH, mais il n'y a pas eu globalement d'augmentation des anomalies des tests de la fonction hépatique de grade 3-4 (définies selon les critères ACTG) (voir rubrique 4.8). Les affections hépatobiliaires rapportées chez

les patients naïfs de traitement ont été peu fréquentes et comparables entre les groupes de traitement (voir rubrique 4.8). Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique, incluant une hépatite chronique active, peuvent présenter une fréquence accrue des anomalies de la fonction hépatique au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux et devront faire l'objet d'une surveillance appropriée.

L'arrêt du traitement par maraviroc devra être fortement envisagé chez tout patient présentant les signes ou symptômes d'une hépatite aiguë, en particulier si une hypersensibilité liée au médicament est suspectée ou en cas d'augmentation des transaminases hépatiques associée à un rash ou à d'autres symptômes systémiques d'une hypersensibilité potentielle (par ex éruption prurigineuse, éosinophilie ou élévation des IgE).

Les données chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C sont limitées (voir rubrique 5.1). Des précautions devront être prises lors du traitement de ces patients. En cas de traitement antiviral concomitant de l'hépatite B et/ou C, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit correspondant.

L'expérience chez les patients avec une fonction hépatique altérée est limitée, par conséquent, le maraviroc doit être utilisé avec prudence dans cette population (voir rubriques 4.2 et 5.2).

#### Réactions cutanées sévères et réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, incluant des événements sévères et pouvant menacer le pronostic vital, ont été rapportées chez des patients recevant CELSENTRI, et dans la plupart des cas, de façon concomitante avec d'autres médicaments associés à ces réactions. Ces réactions incluaient rash, fièvre, et parfois défaillance multiviscérale et insuffisance hépatique. Si des signes ou des symptômes de réactions cutanées sévères ou d'hypersensibilité apparaissent, le traitement par CELSENTRI et par d'autres agents suspectés d'être associés à ces événements doit être immédiatement interrompu. L'état clinique et les constantes biologiques sanguines pertinentes doivent être surveillés et un traitement symptomatique approprié mis en place.

#### Tolérance cardiovasculaire

Les données d'utilisation du maraviroc sont limitées chez les patients présentant une pathologie cardiovasculaire sévère, en conséquence des précautions particulières doivent être prises lors du traitement de ces patients avec maraviroc. Dans des études pivots chez les patients pré-traités par des anti-rétroviraux, les événements coronariens étaient plus fréquents chez les patients traités par maraviroc par rapport à ceux recevant le placebo (11 durant 609 patient-année vs 0 pendant 111 patient-année de suivi). Chez les patients naïfs de traitement de tels événements apparaissent à un taux bas et similaire dans le groupe traité par maraviroc et le groupe recevant le médicament contrôle (efavirenz).

#### Hypotension orthostatique

Lorsque le maraviroc a été administré dans les études chez des volontaires sains à des doses supérieures aux doses recommandées, des cas d'hypotension orthostatique symptomatique ont été observés à une fréquence supérieure à celle observée sous placebo. La prudence est de rigueur lorsque le maraviroc est administré de façon concomitante à des médicaments connus pour abaisser la tension artérielle. Le maraviroc doit également être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère, des facteurs de risque d'hypotension orthostatique ou des antécédents d'hypotension orthostatique. Chez les patients présentant des co-morbidités cardiovasculaires, le risque de survenue d'effets indésirables cardiovasculaires provoqués par l'hypotension orthostatique peut être majoré.

#### Insuffisance rénale

Les patients présentant une insuffisance rénale sévère qui sont traités avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou des inhibiteurs de protéase (IPs) boostés et le maraviroc peuvent être exposés à un risque plus élevé d'hypotension orthostatique, en raison d'une augmentation potentielle des concentrations maximales de maraviroc.

### Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles manifestations ont été observées classiquement dans les premières semaines ou les premiers mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Les exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées et les pneumonies à *Pneumocystis jiroveci* (anciennement nommé *Pneumocystis carinii*). Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être initié si nécessaire. Des maladies autoimmunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement.

### Tropisme

Le maraviroc doit être administré en association avec d'autres antirétroviraux. Le maraviroc doit être associé de façon optimale à d'autres antirétroviraux auxquels le virus du patient est sensible (voir rubrique 5.1).

Le maraviroc doit uniquement être utilisé lorsque seul le virus VIH-1 à tropisme CCR5 est détecté (c'est à dire lorsque le virus à tropisme CXCR4 ou le virus à tropisme double / mixte ne sont pas détectés) tel que déterminé par une méthode de détection sensible et validée de façon adéquate (voir rubriques 4.1, 4.2 et 5.1). Le test de tropisme Trofile de Monogram a été utilisé au cours des essais cliniques avec le maraviroc. D'autres tests phénotypiques et génotypiques sont actuellement en cours d'évaluation. Le tropisme viral ne peut pas être prédit sur la base de l'histoire thérapeutique et de l'évaluation d'échantillons conservés.

Des modifications du tropisme viral se produisent au cours du temps chez les patients infectés par le VIH-1. C'est pourquoi il est nécessaire de démarrer le traitement rapidement après le test de tropisme.

Chez les virus à tropisme CXCR4 préexistant en population minoritaire et non détectable, la résistance aux autres classes d'antirétroviraux s'est révélée similaire à celle des virus à tropisme CCR5.

L'utilisation du maraviroc n'est pas recommandée chez les patients naïfs de traitement sur la base des résultats d'une étude clinique dans cette population (voir rubrique 5.1).

### Adaptation posologique

Les médecins devront s'assurer de l'adaptation appropriée de la posologie du maraviroc lorsqu'il est administré de façon concomitante avec des inhibiteurs et/ou des inducteurs du CYP3A4 dans la mesure où les concentrations du maraviroc et ses effets thérapeutiques peuvent être modifiés (voir rubriques 4.2 et 4.5). Se référer également au Résumé des Caractéristiques du Produit des autres médicaments antirétroviraux associés.

### Ostéonécrose

L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez les patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

### Effet potentiel sur l'immunité

Les antagonistes du CCR5 pourraient potentiellement diminuer la réponse immunitaire à certaines infections. Cela doit être pris en considération lors du traitement de certaines infections telles que la tuberculose active ou des infections fongiques invasives. L'incidence des infections opportunistes définissant le SIDA était similaire entre les bras maraviroc et placebo lors des études pivots.

#### Lécithine de soja

CELSENTRI contient de la lécithine de soja. CELSENTRI ne doit pas être utilisé chez les patients allergiques au soja ou à l'arachide.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

Le maraviroc est un substrat du cytochrome P450 CYP3A4. La co-administration de maraviroc avec des médicaments inducteurs du CYP3A4 peut diminuer les concentrations de maraviroc et réduire ses effets thérapeutiques. La co-administration de maraviroc avec des médicaments inhibiteurs du CYP3A4 peut augmenter les concentrations plasmatiques du maraviroc. Un ajustement de la dose de maraviroc est recommandé lorsqu'il est co-administré avec des inhibiteurs et/ou des inducteurs du CYP3A4. Des informations complémentaires sur les médicaments administrés de façon concomitante sont détaillées ci-dessous (voir tableau 1).

Des études sur les microsomes hépatiques humains et sur les systèmes d'enzymes recombinantes ont montré que le maraviroc n'inhibait aucune des principales enzymes du cytochrome P450 à des concentrations cliniquement pertinentes (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4). Le maraviroc n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du midazolam, des contraceptifs oraux éthinylœstradiol et lévonorgestrel, ou sur le ratio urinaire 6 $\beta$ -hydroxycortisol/cortisol, ce qui suggère l'absence d'inhibition ou d'induction du CYP3A4 *in vivo*. À des expositions plus élevées au maraviroc une inhibition potentielle du CYP2D6 ne peut pas être exclue. D'après les données *in vitro* et cliniques, le risque pour que le maraviroc modifie la pharmacocinétique des médicaments administrés de façon concomitante est faible.

La clairance rénale représente approximativement 23 % de la clairance totale du maraviroc quand le maraviroc est administré sans inhibiteurs du CYP3A4. Dans la mesure où des processus passifs et actifs sont impliqués, il existe un risque de compétition avec d'autres substances actives éliminées par voie rénale. Cependant, une co-administration du maraviroc avec du ténofovir (substrat pour l'élimination rénale) et du cotrimoxazole (contient du triméthoprime, un inhibiteur du système de transport cationique rénal), n'a montré aucun effet sur la pharmacocinétique du maraviroc. De plus, une co-administration de maraviroc avec l'association lamivudine/zidovudine n'a montré aucun effet du maraviroc sur la pharmacocinétique de la lamivudine (principalement éliminée par voie rénale) ou de la zidovudine (métabolisme indépendant du cytochrome P450 et éliminée par voie rénale). *In vitro*, le maraviroc inhibe la glycoprotéine P (la  $CI_{50}$  est de 183  $\mu$ M). Toutefois, *in vivo*, le maraviroc n'affecte pas significativement la pharmacocinétique de la digoxine. Il n'est pas exclu que le maraviroc puisse augmenter l'exposition au dabigatran etexilate, substrat de la glycoprotéine P.

**Tableau 1 : Interactions et recommandations posologiques avec les autres médicaments**

Médicaments par classe thérapeutique (dose de CELSENTRI utilisée dans les études)	Effets sur les concentrations de la substance active Variation de la moyenne géométrique sauf si mentionné autrement	Recommandations pour la co-administration
<b>ANTI-INFECTIEUX</b>		
<b>Antirétroviraux</b>		
<b>Potentialisateurs pharmacocinétiques</b>		
Cobicistat	Intéraction non étudiée.  Le cobicistat est un inhibiteur puissant du cytochrome CYP3A.	La dose de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec un traitement contenant du cobicistat.
<b>Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTIs)</b>		
Lamivudine 150 mg deux fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Lamivudine ASC <sub>12</sub> : ↔ 1,13 Lamivudine C <sub>max</sub> : ↔ 1,16 Concentrations de maraviroc non mesurées, aucun effet n'est attendu.	Aucune interaction significative observée/attendue. <u>CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et les INTIs peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.</u>
Ténofovir 300 mg une fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC <sub>12</sub> : ↔ 1,03 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↔ 1,03 Concentrations de tenofovir non mesurées, aucun effet n'est attendu.	
Zidovudine 300 mg deux fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Zidovudine ASC <sub>12</sub> : ↔ 0,98 Zidovudine C <sub>max</sub> : ↔ 0,92 Concentrations de maraviroc non mesurées, aucun effet n'est attendu.	
<b>Inhibiteurs d'intégrase</b>		
Elvitegravir/ritonavir 150/100 mg une fois par jour (maraviroc 150 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC <sub>12</sub> : ↑ 2,86 (2,33-3,51) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,15 (1,71-2,69) Maraviroc C <sub>12</sub> : ↑ 4,23 (3,47-5,16)  Elvitegravir ASC <sub>24</sub> : ↔ 1,07 (0,96-1,18) Elvitegravir C <sub>max</sub> : ↔ 1,01 (0,89-1,15) Elvitegravir C <sub>24</sub> : ↔ 1,09 (0,95-1,26)	L'elvitegravir seul est indiqué uniquement en association avec certains IP boostés par le ritonavir.  Il n'est pas attendu d'effet cliniquement significatif de l'elvitegravir sur l'exposition au maraviroc et l'effet observé est attribué au ritonavir.  Ainsi, la dose de CELSENTRI doit être modifiée conformément aux recommandations de co-administrations avec chaque association IP/ritonavir (voir «Inhibiteurs de la protéase du VIH»).
Raltegravir 400 mg deux fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC <sub>12</sub> : ↓ 0,86 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,79  Raltegravir ASC <sub>12</sub> : ↓ 0,63 Raltegravir C <sub>max</sub> : ↓ 0,67 Raltegravir C <sub>12</sub> : ↓ 0,72	Aucune interaction clinique significative observée. <u>CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et raltegravir peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.</u>
<b>Inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTIs)</b>		
Efavirenz 600 mg une fois par jour (maraviroc 100 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC <sub>12</sub> : ↓ 0,55 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,49 Concentrations d'efavirenz non mesurées, aucun effet n'est attendu.	<u>La dose de CELSENTRI doit être augmentée à 600 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec l'efavirenz en l'absence d'inhibiteurs puissants du CYP3A4.</u> Pour l'administration avec éfavirenz + IP, voir les recommandations distinctes ci-dessous.

Etravirine 200 mg deux fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC <sub>12</sub> : ↓ 0,47 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,40  Etravirine ASC <sub>12</sub> : ↔ 1,06 Etravirine C <sub>max</sub> : ↔ 1,05 Etravirine C <sub>12</sub> : ↔ 1,08	<u>Etravirine est approuvé seulement pour une utilisation en association avec un inhibiteur de protéase boosté.</u> Pour l'association étravirine + IP, voir ci-dessous.
Névirapine 200 mg deux fois par jour (maraviroc 300 mg Dose unique)	Maraviroc ASC <sub>12</sub> : ↔ comparée aux données bibliographiques Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ comparée aux données bibliographiques Concentrations de névirapine non mesurées, aucun effet n'est attendu.	La comparaison aux données bibliographiques suggère que <u>CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et névirapine peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.</u>
<b><i>Inhibiteurs de la protéase du VHC</i></b>		
Bocéprévir 800 mg trois fois par jour (maraviroc 150 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC <sub>12</sub> : ↑ 3,02 (2,53, 3,59) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 3,33 (2,54, 4,36) Maraviroc C <sub>12</sub> : ↑ 2,78 (2,40-3,23) Les concentrations du bocéprévir ne sont pas susceptibles d'être modifiées par la co-administration de maraviroc (sur la base des données bibliographiques et de la voie d'élimination du bocéprévir).	Maraviroc 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec le bocéprévir
Télaprévir 750 mg trois fois par jour (maraviroc 150 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC <sub>12</sub> : ↑ 9,49 (7,94, 11,34) Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 7,81 (5,92, 10,32) Maraviroc C <sub>12</sub> : ↑ 10,17 (8,73-11,85) Les concentrations du télaprévir ne sont pas susceptibles d'être modifiées par la co-administration de maraviroc (sur la base des données bibliographiques et de la voie d'élimination du télaprévir).	Maraviroc 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec le télaprévir
<b><i>Inhibiteurs de la protéase du VIH (IPs)</i></b>		
Atazanavir 400 mg une fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC <sub>12</sub> : ↑ 3,57 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,09 Concentrations d'atazanavir non mesurées, aucun effet n'est attendu.	<u>La dose de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec un IP; à l'exception de l'association avec tipranavir/ritonavir où la dose de CELSENTRI doit être de 300 mg deux fois par jour.</u>
Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg une fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC <sub>12</sub> : ↑ 4,88 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,67 Concentrations d'atazanavir/ritonavir non mesurées, aucun effet n'est attendu.	
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg deux fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC <sub>12</sub> : ↑ 3,95 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 1,97 Concentrations de lopinavir/ritonavir non mesurées, aucun effet n'est attendu.	
Saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg deux fois par jour (maraviroc 100 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC <sub>12</sub> : ↑ 9,77 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 4,78 Concentrations de saquinavir/ritonavir non mesurées, aucun effet n'est attendu.	
Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg deux fois par jour (maraviroc 150 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC <sub>12</sub> : ↑ 4,05 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,29 Les concentrations de darunavir et ritonavir étaient cohérentes avec les données bibliographiques.	
Nelfinavir	Les données concernant la co-administration avec le nelfinavir sont limitées. Le nelfinavir est un inhibiteur puissant du CYP3A4 et pourrait augmenter les concentrations de maraviroc.	

Indinavir	Les données concernant la co-administration avec l'indinavir sont limitées. L'indinavir est un inhibiteur puissant du CYP3A4. L'analyse pharmacocinétique de population au cours des études de phase 3 suggère qu'une diminution de la dose de maraviroc en cas de co-administration avec l'indinavir résulterait en une exposition appropriée au maraviroc.	
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg deux fois par jour (maraviroc 150 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC <sub>12</sub> : ↔ 1,02 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↔ 0,86 Les concentrations de tipranavir/ritonavir étaient cohérentes avec les données bibliographiques.	
Fosamprénavir /ritonavir 700 mg/100 mg deux fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> : ↑ 2,49 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 1,52 Maraviroc C <sub>12</sub> : ↑ 4,74  Amprenavir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,65 Amprenavir C <sub>max</sub> : ↓ 0,66 Amprenavir C <sub>12</sub> : ↓ 0,64  Ritonavir AUC <sub>12</sub> : ↓ 0,66 Ritonavir C <sub>max</sub> : ↓ 0,61 Ritonavir C <sub>12</sub> : ↔ 0,86	L'utilisation concomitante n'est pas recommandée. Des diminutions significatives de la C <sub>min</sub> de l'amprénavir peuvent conduire à un échec virologique des patients.
<b>INNTI + IP</b>		
Efavirenz 600 mg une fois par jour + lopinavir/ritonavir 400mg/100 mg deux fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC <sub>12</sub> : ↑ 2,53 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 1,25 Concentrations d'efavirenz et de lopinavir/ritonavir non mesurées, aucun effet n'est attendu.	<u>La dose de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec l'efavirenz et un IP (excepté pour tipranavir/ritonavir où la dose doit être de 600 mg deux fois par jour).</u>  L'utilisation concomitante de CELSENTRI et de fosamprénavir /ritonavir n'est pas recommandée.
Efavirenz 600 mg une fois par jour + saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg deux fois par jour (maraviroc 100 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC <sub>12</sub> : ↑ 5,00 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 2,26 Concentrations d'efavirenz et de saquinavir/ritonavir non mesurées, aucun effet n'est attendu.	
Efavirenz et atazanavir /ritonavir ou darunavir/ritonavir	Non étudié. Au vu de l'importance de l'inhibition entraînée par atazanavir /ritonavir ou darunavir/ritonavir en absence d'efavirenz, une augmentation de l'exposition est attendue.	
Etravirine et darunavir/ ritonavir (maraviroc 150 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC <sub>12</sub> : ↑ 3,10 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 1,77  Etravirine ASC <sub>12</sub> : ↔ 1,00 Etravirine C <sub>max</sub> : ↔ 1,08 Etravirine C <sub>12</sub> : ↓ 0,81  Darunavir ASC <sub>12</sub> : ↓ 0,86 Darunavir C <sub>max</sub> : ↔ 0,96 Darunavir C <sub>12</sub> : ↓ 0,77  Ritonavir ASC <sub>12</sub> : ↔ 0,93 Ritonavir C <sub>max</sub> : ↔ 1,02 Ritonavir C <sub>12</sub> : ↓ 0,74	<u>La dose de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec l'étravirine et un IP.</u> L'utilisation concomitante de CELSENTRI et de fosamprénavir /ritonavir n'est pas recommandée.

Etravirine et lopinavir/ ritonavir, saquinavir/ ritonavir ou atazanavir/ ritonavir	Non étudié. Au vu de l'importance de l'inhibition entraînée par lopinavir /ritonavir, saquinavir/ ritonavir ou atazanavir/ ritonavir en l'absence d'étravirine, une augmentation de l'exposition est attendue.	
<b>ANTIBIOTIQUES</b>		
Sulfaméthoxazole/ Triméthoprim 800 mg/160 mg deux fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC <sub>12</sub> : ↔ 1,11 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↔ 1,19 Concentrations de sulfaméthoxazole/ triméthoprim non mesurées, aucun effet n'est attendu.	<u>CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et sulfaméthoxazole/ triméthoprim peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.</u>
Rifampicine 600 mg une fois par jour (maraviroc 100 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC: ↓ 0,37 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↓ 0,34 Concentrations de rifampicine non mesurées, aucun effet n'est attendu.	<u>La dose de CELSENTRI doit être augmentée à 600 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec la rifampicine en l'absence d'inhibiteur puissant du CYP3A4.</u> Cet ajustement de dose n'a pas été étudié chez des patients VIH. Voir aussi la rubrique 4.4.
Rifampicine + éfavirenz	L'association avec deux inducteurs n'a pas été étudiée. Il pourrait y avoir un risque de concentrations sous-optimales qui conduiraient à une perte de la réponse virologique et au développement d'une résistance.	<u>L'utilisation concomitante de CELSENTRI et rifampicine + éfavirenz n'est pas recommandée.</u>
Rifabutine + IP	Non étudié. La rifabutine est considérée comme étant un inducteur plus faible que la rifampicine. Un effet inhibiteur net sur le maraviroc est attendu, en cas d'association de la rifabutine avec des inhibiteurs de la protéase qui sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4.	<u>La dose de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec la rifabutine et un IP (à l'exception de l'association tipranavir/ritonavir où la dose doit être de 300 mg deux fois par jour).</u> Voir aussi rubrique 4.4.  L'utilisation concomitante de CELSENTRI et de fosamprenavir /ritonavir n'est pas recommandée.
Clarithromycine, Télithromycine	Non étudié, mais ce sont deux inhibiteurs puissants du CYP3A4 et une augmentation des concentrations de maraviroc est attendue.	<u>La dose de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec la clarithromycine et la télithromycine.</u>
<b>ANTIFONGIQUES</b>		
Kétoconazole 400 mg une fois par jour (maraviroc 100 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC <sub>tau</sub> : ↑ 5,00 Maraviroc C <sub>max</sub> : ↑ 3,38 Concentrations de kétoconazole non mesurées, aucun effet n'est attendu.	<u>La dose de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec le kétoconazole.</u>
Itraconazole	Non étudié. L'itraconazole est un inhibiteur puissant du CYP3A4 et il est attendu une augmentation de l'exposition au maraviroc.	<u>La dose de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec l'itraconazole.</u>
Fluconazole	Le fluconazole est considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4. Les études de pharmacocinétique de population suggèrent qu'un ajustement des doses de maraviroc n'est pas nécessaire.	<u>CELSENTRI 300 mg deux fois par jour doit être administré avec prudence en cas de co-administration avec le fluconazole.</u>
<b>ANTIVIRAUX</b>		
Agents VHC	L'interféron pégylé et la ribavirine n'ont pas été étudiés, aucune interaction n'est	<u>CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et l'interféron pégylé ou</u>

	attendue.	<u>la ribavirine peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.</u>
<b>ABUS MEDICAMENTEUX</b>		
Méthadone	Non étudié, aucune interaction n'est attendue.	<u>CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et la méthadone peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.</u>
Buprénorphine	Non étudié, aucune interaction n'est attendue.	<u>CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et la buprénorphine peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.</u>
<b>AGENTS HYPOLIPEMIANTS</b>		
<b>Statines</b>	Non étudié, aucune interaction n'est attendue.	<u>CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et les statines peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.</u>
<b>ANTIARYTHMIQUES</b>		
Digoxine 0,25 mg Dose unique (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Digoxine. ASC <sub>t</sub> : ↔ 1,00 Digoxine. C <sub>max</sub> : ↔ 1,04 Concentrations de maraviroc non mesurées, aucune interaction n'est attendue.	<u>CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et la digoxine peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.</u>  L'effet du maraviroc à la dose de 600 mg deux fois par jour, sur la digoxine n'a pas été étudié.
<b>CONTRACEPTIFS ORAUX</b>		
Ethinylestradiol 30 µg une fois par jour (maraviroc 100 mg deux fois par jour)	Ethinylestradiol. ASC <sub>t</sub> : ↔ 1,00 Ethinylestradiol. C <sub>max</sub> : ↔ 0,99 Concentrations de maraviroc non mesurées, aucune interaction n'est attendue.	<u>CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et l'éthinylestradiol peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.</u>
Lévonorgestrel 150 µg une fois par jour (maraviroc 100 mg deux fois par jour)	Lévonorgestrel. ASC <sub>12</sub> : ↔ 0,98 Lévonorgestrel. C <sub>max</sub> : ↔ 1,01 Concentrations de maraviroc non mesurées, aucune interaction n'est attendue.	<u>CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et le lévonorgestrel peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.</u>
<b>SEDATIFS</b>		
<b>Benzodiazépines</b>		
Midazolam 7,5 mg Dose unique (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Midazolam. ASC: ↔ 1,18 Midazolam. C <sub>max</sub> : ↔ 1,21 Concentrations de maraviroc non mesurées, aucune interaction n'est attendue.	<u>CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et le midazolam peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.</u>
<b>MEDICAMENTS A BASE DE PLANTE</b>		
<b>Millepertuis</b> <i>(Hypericum perforatum)</i>	Une diminution substantielle des concentrations de maraviroc est attendue en cas de co-administration avec le millepertuis avec risque de concentrations sous-optimales pouvant conduire à une perte de la réponse virologique et à une résistance possible au maraviroc.	<u>L'utilisation concomitante de CELSENTRI et de millepertuis ou de produits contenant du millepertuis n'est pas recommandée.</u>

#### 4.6 Fécondité, Grossesse et allaitement

##### Grossesse

Aucune donnée clinique significative concernant l'exposition au cours de la grossesse n'est disponible. Les études chez le rat et le lapin ont montré une toxicité sur la reproduction à des doses élevées. L'activité pharmacologique principale (affinité pour le récepteur CCR5) était limitée chez ces espèces

(voir rubrique 5.3). Le maraviroc ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel chez le fœtus.

#### Allaitement

Des études menées chez le rat ont montré que le maraviroc était largement excrété dans le lait. L'activité pharmacologique principale (affinité pour le récepteur CCR5) était limitée chez ces espèces. On ignore si le maraviroc est sécrété dans le lait maternel humain.

Quelles que soient les circonstances, il est recommandé aux mères infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant, afin d'éviter la transmission postnatale du VIH.

#### Fécondité

Il n'existe pas de données concernant les effets du maraviroc sur la fécondité chez l'Homme. Chez le rat, aucun effet indésirable sur la fécondité des mâles ou des femelles n'a été observé (voir rubrique 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Le maraviroc peut être à l'origine de vertiges. Il convient d'informer les patients qu'ils devront éviter les situations potentiellement dangereuses telles que conduire ou faire fonctionner des machines s'ils sont sujets à des vertiges.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité d'emploi

Le profil de sécurité d'emploi du maraviroc est basé sur le suivi de 1374 patients infectés par le VIH-1 ayant reçu au moins une dose de maraviroc au cours des phases 2b/3 d'études cliniques. Parmi ces patients, 426 patients prétraités par des anti-rétroviraux et 360 patients naïfs de traitement ont reçu la dose recommandée de 300 mg deux fois par jour et 588 patients pré-traités par des anti-rétroviraux ou naïfs de traitement ont reçu 300 mg une fois par jour pendant L'évaluation des événements indésirables liés au traitement est basée sur les données combinées provenant des deux études de phase 2b/3 chez des patients adultes prétraités par des anti-rétroviraux (MOTIVATE-1 et MOTIVATE-2) et une étude chez des patients adultes naïfs de traitement (MERIT) infectés par le VIH-1 à tropisme CCR5 (voir rubrique 4.4 et 5.1).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études de phase 2b/3 ont été nausées, diarrhées, fatigue et céphalées. Ces effets indésirables étaient fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ). Les fréquences rapportées pour ces événements ainsi que les taux de sortie d'essai pour tout effet indésirable ont été similaires chez les patients recevant du maraviroc dans des études de phase 2b/3 par rapport aux patients recevant un comparateur.

#### Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe-organe et fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies conformément aux catégories suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent (de  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent (de  $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables et les anomalies de laboratoire présentés ci-dessous n'ont pas été ajustés selon l'exposition.

Le tableau suivant présente les effets indésirables cliniquement importants d'intensité modérée ou sévère et survenant à des taux supérieurs chez les patients recevant du maraviroc par rapport au comparateur au cours des études de phase 2b/3. Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et listés dans le tableau 2 ont été évalués par les investigateurs comme étant possiblement reliés au médicament à l'étude.

**Tableau 2. Effets indésirables cliniquement importants d'intensité modérée ou sévère et survenant à des taux supérieurs chez les patients recevant du maraviroc par rapport au comparateur**

<b>Classes de systèmes organes</b>	<b>Effet indésirable</b>	<b>Fréquence</b>
Infections et infestations	Pneumonie, candidose de l'œsophage	Peu fréquent
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Cancer des voies biliaires, lymphome diffus à grandes cellules B, maladie d'Hodgkin, métastases osseuses, métastases hépatiques, métastases du péritoine, cancer du nasopharynx, cancer de l'œsophage.	rare
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	fréquent
	Pancytopenie, granulocytopenie	rare
Troubles du métabolisme et la nutrition	Anorexie	fréquent
Affections psychiatriques	Dépression, insomnie	fréquent
Affections du système nerveux	Crises épileptiques et convulsions	peu fréquent
Affections cardiaques	Angine de poitrine	rare
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, flatulence, nausée	fréquent
Affections hépatobiliaires*	Élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase	fréquent
	Hyperbilirubinémie, élévation de la gamma glutamyltransférase	peu fréquent
	Hépatite toxique, insuffisance hépatique, cirrhose hépatique, élévation des phosphatases alcalines sanguines.	rare
	Insuffisance hépatique avec symptômes d'allergie*	très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané*	Rash	fréquent
	Syndrome de Steven Johnson / nécrolyse épidermique toxique	rare / fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myosite, élévation de la créatine phosphokinase sanguine.	peu fréquent
	Atrophie musculaire	rare
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale, protéinurie	peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	asthénie	fréquent

\* Les réactions cutanées et hépatiques peuvent survenir de manière isolée ou en association. Des réactions d'hypersensibilité retardées, se produisant habituellement dans les 2-6 semaines après l'initiation du traitement et incluant rash, fièvre, éosinophilie et réactions hépatiques ont été rapportées, voir également la rubrique 4.4.

#### Description de certains effets indésirables

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies autoimmunes

(comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risques connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Des cas de syncope provoquée par une hypotension orthostatique ont été rapportés.

#### Anomalies biologiques

Le tableau 3 décrit l'incidence  $\geq 1\%$  des anomalies de grade 3-4 (critères ACTG) basée sur la variation maximale des paramètres biologiques sans tenir compte des valeurs initiales.

**Tableau 3: Incidence  $\geq 1\%$  des anomalies de grade 3-4 (critères ACTG) basée sur la variation maximale des paramètres biologiques sans tenir compte des valeurs initiales études MOTIVATE 1 et MOTIVATE 2 (analyse combinée, jusqu'à 48 semaines)**

Paramètre biologique	Limite	Maraviroc 300 mg deux fois par jour + TFO N = 421* (%)	Placebo + TFO  N = 207* (%)
Affections hépatobiliaires			
Aspartate-aminotransférase	> 5,0 x LSN	4,8	2,9
Alanine-aminotransférase	> 5,0 x LSN	2,6	3,4
Bilirubine totale	> 5,0 x LSN	5,5	5,3
Affections gastro-intestinales			
Amylase	> 2,0 x LSN	5,7	5,8
Lipase	> 2,0 x LSN	4,9	6,3
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Nombre absolu de neutrophiles	< 750/mm <sup>3</sup>	4,3	1,9

LSN : Limite supérieure de la normale

TFO : Traitement de fond optimisé

\* Pourcentages basés sur le nombre total de patients évalués pour chaque paramètre biologique

Les études MOTIVATE ont été prolongées au-delà de 96 semaines, avec une phase observationnelle étendue à 5 ans, afin d'évaluer la tolérance à long terme du maraviroc. Les données de sécurité à long terme incluaient les décès, les événements classant SIDA, les insuffisances hépatiques, les infarctus du myocarde/ischémies cardiaques, les affections malignes, les rhabdomyolyses et autres événements infectieux graves rapportés avec le traitement par maraviroc. L'incidence de ces événements chez les sujets traités par maraviroc dans cette phase observationnelle était cohérente avec celle observée lors des précédentes étapes des études.

Chez les patients naïfs de traitement, l'incidence des anomalies biologiques de grade 3 et 4 selon les critères ACTG a été similaire entre les groupes de traitement maraviroc et efavirenz.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## 4.9 Surdosage

La dose la plus élevée administrée au cours des études cliniques était 1 200 mg, à cette dose l'effet indésirable dose-limitant était une hypotension orthostatique.

Un allongement de l'intervalle QT a été observé chez des chiens et des singes à des concentrations plasmatiques respectivement 6 et 12 fois plus élevées que celles attendues chez l'homme à la dose maximale recommandée de 300 mg deux fois par jour. Cependant aucun allongement cliniquement significatif de l'intervalle QT n'a été observé dans les études de phase 3 à la dose recommandée de maraviroc par rapport au placebo + TFO ou lors d'une étude pharmacocinétique spécifique destinée à évaluer le potentiel du maraviroc à allonger l'intervalle QT.

Il n'y a pas d'antidote spécifique en cas de surdosage de maraviroc. Le traitement d'un surdosage doit comporter des mesures générales de surveillance, notamment le maintien du patient en position couchée sur le dos, une surveillance des signes vitaux, la mesure de la tension artérielle et un ECG.

Si elle est indiquée, l'élimination du maraviroc actif non absorbé doit se faire par vomissements provoqués ou lavage gastrique. Du charbon actif peut aussi être administré pour aider à l'élimination de la substance active non absorbée. Dans la mesure où le maraviroc n'est que modérément lié aux protéines, une dialyse pourrait se révéler bénéfique pour l'élimination de ce médicament. Une prise en charge complémentaire telle que recommandée par le centre national anti-poison devra être réalisée, quand elle est possible.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, autres antiviraux  
Code ATC : JO5AX09

#### **Mécanisme d'action**

Le maraviroc appartient à la classe thérapeutique des antagonistes du récepteur CCR5. Le maraviroc se lie de façon sélective au récepteur aux chimiokines humain CCR5, empêchant ainsi le VIH-1 à tropisme CCR5 de pénétrer dans les cellules.

#### **Activité antivirale *in vitro***

Le maraviroc ne possède pas d'activité antivirale *in vitro* contre les virus qui peuvent utiliser le co-récepteur d'entrée CXCR4 (virus à tropisme double ou à tropisme CXCR4, regroupés ci-dessous sous le nom de virus « utilisant le récepteur CXCR4 »). La valeur sérique ajustée de la CE90 dans 43 isolats cliniques primaires du VIH-1 était de 0,57 (0,06 -10,7) ng/mL sans modification significative entre les différents sous-types testés. L'activité antivirale du maraviroc contre le VIH-2 n'a pas été évaluée. Pour plus de détails, veuillez consulter la rubrique pharmacologie du rapport européen public d'évaluation (EPAR) de CELSENTRI sur le site internet de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA).

Lors de l'utilisation avec d'autres médicaments antirétroviraux en culture cellulaire, l'association du maraviroc avec différents INTIs, INNTIs, IPs ou l'inhibiteur de fusion enfuvirtide n'a pas montré d'antagonisme.

#### **Résistance**

L'échappement viral au maraviroc peut se produire par 2 modes : la sélection de virus qui peut utiliser le CXCR4 comme co-récepteur d'entrée (virus à tropisme CXCR4 ou à tropisme double) ou la sélection de virus qui continue d'utiliser exclusivement le CCR5 (virus à tropisme CCR5).

#### ***In vitro* :**

Des variants VIH-1 avec une sensibilité réduite au maraviroc ont été sélectionnés *in vitro*, par passage successif de deux souches virales à tropisme CCR5 (0 souche de laboratoire, 2 isolats cliniques). Les virus résistants au maraviroc ont conservé un tropisme CCR5 et aucune conversion d'un virus à tropisme CCR5 vers un virus utilisant le récepteur CXCR4 n'a été observée.

Résistance phénotypique : les courbes concentration-réponse pour les virus résistants au maraviroc ont été caractérisées phénotypiquement par des courbes n'atteignant pas 100 % d'inhibition au cours de tests utilisant des dilutions successives de maraviroc. Le changement dans la valeur du ratio IC50/IC90, classiquement utilisé, n'était pas un paramètre utile pour mesurer la résistance phénotypique, car ces valeurs étaient parfois inchangées malgré une diminution significative de la sensibilité.

Résistance génotypique : des mutations s'accumulant dans la glycoprotéine gp120 de l'enveloppe (la protéine virale qui se lie au co-récepteur CCR5) ont été trouvées. La position de ces mutations n'était pas constante entre les différents isolats. De ce fait, la conséquence de ces mutations pour la sensibilité au maraviroc des autres virus n'est pas connue.

#### Résistance croisée *in vitro* :

Les isolats cliniques du VIH-1 résistants aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), aux inhibiteurs de la protéase (IP) et à l'enfuvirtide étaient tous sensibles au maraviroc en culture cellulaire. Les virus résistants au maraviroc ayant émergé *in vitro* sont restés sensibles à l'inhibiteur de fusion enfuvirtide et à l'inhibiteur de la protéase saquinavir.

#### *In vivo* :

##### *Patients pré-traités*

Au cours des études pivots (MOTIVATE 1 et MOTIVATE 2), 7,6% des patients ont eu un changement de tropisme d'un tropisme CCR5 vers un tropisme CXCR4 ou vers un tropisme double/mixte entre le screening et l'inclusion (période de 4-6 semaines).

#### Échec en présence d'un virus utilisant le co-récepteur CXCR4 :

Un virus utilisant le CXCR4 a été détecté au moment de l'échec chez environ 60% des sujets en échec au traitement par maraviroc, et chez 6% des sujets en échec au traitement dans le bras placebo + TFO. Afin de rechercher l'origine probable des virus utilisant le CXCR4 émergeant en cours de traitement, une analyse clonale détaillée a été conduite à partir du virus de 20 sujets représentatifs (16 sujets du bras maraviroc et 4 sujets du bras placebo + TFO) chez lesquels un virus utilisant le CXCR4 a été détecté au moment de l'échec. Cette analyse indiquait que les virus CXCR4 émergeaient d'un réservoir préexistant CXCR4 non détecté à l'inclusion, plutôt que d'une mutation des virus à tropisme CCR5 présents à l'inclusion. Une analyse du tropisme suite à un échec du traitement par maraviroc avec des virus utilisant le CXCR4 chez des patients avec un virus CCR5 à l'inclusion, a démontré que la population virale revenait à un tropisme CCR5 chez 33 des 36 patients ayant plus de 35 jours de suivi.

Au moment de l'échec avec un virus utilisant le CXCR4, les profils de résistance aux autres antirétroviraux apparaissent similaires à ceux de la population à tropisme CCR5 à l'inclusion, sur la base des données disponibles. De ce fait, au moment du choix d'un traitement, il doit être supposé que les virus appartenant à la population utilisant le CXCR4 précédemment non détectée (c'est-à-dire population virale mineure) présentent les mêmes profils de résistance que la population à tropisme CCR5.

#### Échec en présence d'un virus à tropisme CCR5 :

Résistance phénotypique : chez les patients avec un virus à tropisme CCR5 au moment de l'échec au traitement par maraviroc, 22 des 58 patients avaient un virus à sensibilité réduite au maraviroc. Chez les 36 patients restant, il n'y a pas eu de preuve de présence de virus à sensibilité réduite tel qu'identifié par analyses virologiques exploratoires sur un groupe représentatif. Le dernier groupe avait des marqueurs de faible compliance (niveaux faibles et irréguliers des concentrations de médicament et souvent un score de sensibilité résiduelle du TFO élevé). Chez les patients en échec au traitement avec un virus R5 uniquement, le maraviroc pourrait être considéré encore actif si la valeur du pourcentage d'inhibition maximale (MPI ou « maximal percentage inhibition ») est  $\geq 95\%$  (test « Phenosense Entry »). L'activité résiduelle *in vivo* pour les virus avec des valeurs de MPI  $< 95\%$  n'a pas été définie.

Résistance génotypique : aucune mutation clé (boucle V3) ne peut actuellement être proposée en raison de la grande variabilité de la séquence V3 et du faible nombre d'échantillons analysés.

## **Résultats cliniques**

### **Études chez des patients déjà pré-traités par antirétroviraux et infectés par un VIH-1 à tropisme CCR5 :**

L'efficacité du maraviroc (en association avec d'autres antirétroviraux) sur la charge virale (ARN VIH) plasmatique et sur le nombre de cellules CD4+ a été étudiée dans deux essais pivots en cours, randomisés, en double aveugle, multicentriques (MOTIVATE-1 et MOTIVATE -2, n=1076) chez des patients infectés par le VIH-1 à tropisme CCR5 tel que déterminé par le test Trofile de Monogram.

Les patients éligibles à ces essais avaient précédemment été traités par au moins 3 classes de médicaments antirétroviraux [ $\geq 1$  inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI),  $\geq 1$  inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI),  $\geq 2$  inhibiteurs de la protéase (IP), et/ou de l'enfuvirtide] ou avaient une résistance documentée à au moins un médicament de chaque classe. Les patients étaient randomisés selon un ratio 2:2:1 pour recevoir 300 mg de maraviroc (dose équivalente) une fois par jour, deux fois par jour ou du placebo en combinaison avec un traitement de fond optimisé (TFO) constitué de 3 à 6 médicaments antirétroviraux (à l'exception du ritonavir à faible dose). Le TFO était choisi sur la base des précédents traitements reçus et des mesures de la résistance virale phénotypique et génotypique.

**Tableau 4: Caractéristiques démographiques à l'inclusion des patients (études combinées MOTIVATE 1 et MOTIVATE 2)**

<b>Caractéristiques démographiques à l'inclusion</b>	<b>Maraviroc 300 mg deux fois par jour + TFO N = 426</b>	<b>Placebo + TFO  N = 209</b>
Âge (années) (intervalle, années)	46,3 21-73	45,7 29-72
Sexe masculin	89,7 %	88,5 %
Race (Blanche/Noire/Autre)	85,2 % / 12 % / 2,8 %	85,2 % / 12,4 % / 2,4 %
Valeur moyenne de l'ARN VIH-1 à l'inclusion (log <sub>10</sub> copies/mL)	4,85	4,86
Nombre médian de cellules CD4+ à l'inclusion (cellules/mm <sup>3</sup> ) (intervalle, cellules/mm <sup>3</sup> )	166,8 (2,0-820,0)	171,3 (1,0-675,0)
Charge virale $\geq 100\ 000$ copies/mL à l'inclusion	179 (42,0 %)	84 (40,2 %)
Nombre initial de patients avec CD4+ $\leq 200$ cellules/mm <sup>3</sup> à l'inclusion	250 (58,7 %)	118 (56,5 %)
Nombre (pourcentage) de patients avec un score GSS de:		
0	102 (23,9%)	51 (24,4%)
1	138 (32,4%)	53 (25,4%)
2	80 (18,8%)	41 (19,6%)
$\geq 3$	104 (24,4%)	59 (28,2%)

Test de résistance GeneSeq

Un nombre limité de patients d'origine ethnique autre que caucasienne a été inclus dans les essais cliniques pivots, par conséquent les données disponibles sont limitées chez ces populations de patients. L'augmentation moyenne du nombre de cellules CD4+ par rapport à l'inclusion chez les patients en échec avec une modification du tropisme vers un tropisme double/mixte ou CXCR4, était plus importante dans le groupe recevant 300 mg de maraviroc deux fois par jour + TFO (+56 cellules/mm<sup>3</sup>) que celle observée chez les patients en échec sous placebo + TFO (+13,8 cellules/mm<sup>3</sup>) indépendamment du tropisme.

**Tableau 5. Résultats d'efficacité à la semaine 48 (études combinées MOTIVATE 1 et MOTIVATE 2)**

Résultats	Maraviroc 300 mg deux fois par jour + TFO N = 426	TFO seul N = 209	Différence <sup>1</sup> (Intervalle de confiance <sup>2</sup> )
Variation moyenne de l'ARN VIH-1 plasmatique par rapport à l'inclusion (log copies/mL)	-1,837	-0,785	-1,055 (-1,327 ; -0,783)
Pourcentage de patients avec un ARN VIH-1 < 400 copies/mL	56,1%	22,5 %	Odds ratio : 4,76 (3,24 ; 7,00)
Pourcentage de patients avec un ARN VIH-1 < 50 copies/mL	45,5 %	16,7 %	Odds ratio : 4,49 (2,96 ; 6,83)
Variation moyenne du nombre de CD4+ par rapport à l'inclusion initiale (cellules/uL)	122,78	59,17	63,13 (44,28 ; 81,99) <sup>2</sup>

<sup>1</sup> p < 0,0001

<sup>2</sup> Pour tous les critères de jugement relatifs à l'efficacité, les intervalles de confiance ont été à 95 %, à l'exception de celui concernant la variation du taux d'ARN VIH-1 par rapport à l'inclusion, qui était de 97,5 %

Une analyse rétrospective des études MOTIVATE incluant un test de dépistage du tropisme plus sensible (Trofile ES) a montré que les taux de réponse (< 50 copies/mL à la semaine 48) chez les patients infectés par un virus à tropisme détecté uniquement CCR5 à l'inclusion étaient de 48,2 % chez les patients traités par maraviroc + TFO (n = 328), et de 16,3 % chez ceux traités par TFO seul (n = 178).

300 mg de maraviroc deux fois par jour + TFO était supérieur au placebo + TFO dans tous les sous-groupes de patients analysés (voir Tableau 6). Les patients avec un taux de CD4 très bas à l'inclusion (c'est-à-dire <50 cellules/ $\mu$ L) avaient un résultat moins favorable. Ce sous groupe avait un haut degré de marqueurs de mauvais pronostic, c'est-à-dire résistance importante et forte charge virale à l'inclusion. Cependant, un bénéfice significatif du traitement par maraviroc en comparaison au placebo + TFO a toujours été démontré (voir tableau 6).

**Tableau 6 : Pourcentage de patients atteignant un ARN VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 48 par sous-groupe (études combinées MOTIVATE 1 et MOTIVATE 2)**

Sous-groupes	ARN VIH-1 < 50 copies/mL	
	Maraviroc 300 mg deux fois par jour + TFO N = 426	Placebo + TFO N = 209
ARN VIH-1 à la sélection (copies/mL)		
< 100 000	58,4 %	26,0 %
≥ 100 000	34,7 %	9,5 %
Nombre de CD4+ (cellules/μL) à l'inclusion :		
< 50	16,5 %	2,6 %
50-100	36,4 %	12,0 %
101-200	56,7 %	21,8 %
201-350	57,8 %	21,0 %
≥ 350	72,9 %	38,5 %
Nombre d'ARV actif dans le traitement de fond <sup>1</sup> :		
0	32,7 %	2,0 %
1	44,5 %	7,4 %
2	58,2 %	31,7 %
≥ 3	62 %	38,6 %

<sup>1</sup>D'après le score GSS.

Études chez des patients pré-traités par antirétroviraux et infectés par un VIH-1 à tropisme non-CCR5 :

L'étude A4001029 était un essai exploratoire, avec un design similaire à celui des essais MOTIVATE 1 et MOTIVATE 2, chez des patients infectés par un VIH-1 à tropisme double/mixte ou CXCR4. Au cours de cet essai, la supériorité ou la non-infériorité sur le placebo + TFO n'ont pas été démontrées et il n'y a pas eu de résultat défavorable sur la charge virale ou sur le taux de CD4+.

Étude chez des patients naïfs de traitement

Une étude en cours (MERIT), randomisée, en double aveugle, évalue maraviroc versus éfavirenz, chacun en association avec zidovudine/lamivudine (n=721, 1:1). Après 48 semaines de traitement, le maraviroc n'a pas atteint la non-infériorité par rapport à l'éfavirenz concernant le critère d'ARN HIV-1 < 50 copies/mL (65,3 vs 69,3% respectivement, borne inférieure de l'intervalle de confiance - 11,9%). Un plus grand nombre de patients traités par maraviroc ont arrêté leur traitement en raison d'un manque d'efficacité (43 vs 15) et parmi les patients présentant un manque d'efficacité, la proportion acquérant une résistance à un INTI (principalement lamivudine) était plus importante dans le bras maraviroc. Un nombre plus faible de patients ont arrêté le maraviroc en raison d'évènements indésirables (15 vs 49).

Études chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C

La tolérance hépatique du maraviroc administré en association à d'autres agents anti-rétroviraux chez les patients infectés par le VIH-1 ayant un taux d'ARN VIH < 50 copies/mL et co-infectés par le virus de l'hépatite C et/ou B a été évaluée dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo. 70 patients (score de Child-Pugh A, n=64 ; score de Child-Pugh B, n=6) ont été randomisés dans le groupe maraviroc et 67 patients (score de Child-Pugh A, n=59 ; score de Child-Pugh B, n=8) ont été randomisés dans le groupe placebo.

L'objectif principal était d'évaluer l'incidence des anomalies de grade 3 et 4 des Alanine Amino Transférases (ALAT) à la semaine 48 (taux d'ALAT > à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) lorsque la valeur initiale des ALAT était ≤ à la LSN ; ou taux d'ALAT > à 3,5 fois la valeur

initiale lorsque celle-ci était > à la LSN). Un patient de chaque bras de traitement a répondu à ce critère à la semaine 48 (à la semaine 8 dans le bras placebo et à la semaine 36 dans le bras maraviroc).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

**Absorption** : l'absorption du maraviroc est variable avec des pics multiples. La concentration plasmatique maximale médiane de maraviroc est atteinte 2 heures (intervalle 0,5-4 heures) après des doses orales uniques de comprimés à 300 mg administrées chez des volontaires sains. La pharmacocinétique du maraviroc oral n'est pas proportionnelle à la dose administrée dans cet intervalle de dose. La biodisponibilité absolue d'une dose de 100 mg est de 23 % et elle est estimée à 33 % à la dose de 300 mg. Le maraviroc est un substrat de la pompe d'efflux P-glycoprotéine.

L'administration d'un comprimé de 300 mg avec un petit-déjeuner riche en graisses a réduit la  $C_{max}$  et l'ASC du maraviroc de 33 % chez des volontaires sains. Les études ayant démontré l'efficacité et la sécurité du maraviroc n'ont comporté aucune restriction alimentaire (voir rubrique 5.1). Par conséquent, le maraviroc peut être pris avec ou sans la nourriture aux doses recommandées (voir rubrique 4.2).

**Distribution** : le maraviroc est lié approximativement à 76 % aux protéines plasmatiques humaines et possède une affinité modérée pour l'albumine et l'alpha-1-glycoprotéine acide. Le volume de distribution du maraviroc est d'environ 194 L.

**Biotransformation** : des études chez l'homme et des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains et les enzymes exprimés ont démontré que le maraviroc est principalement métabolisé par le cytochrome P450 en métabolites essentiellement inactifs contre le VIH-1. Les études *in vitro* indiquent que l'iso-enzyme CYP3A4 est la principale enzyme responsable du métabolisme du maraviroc. Les études *in vitro* indiquent également que les enzymes polymorphes CYP2C9, CYP2D6 et CYP2C19 ne contribuent pas de manière significative au métabolisme du maraviroc.

Le maraviroc est le principal composant circulant (environ 42 % de la radioactivité) après une dose orale unique de 300 mg. Le métabolite circulant le plus significatif chez l'homme est une amine secondaire (approximativement 22 % de la radioactivité) formée par N-désalkylation. Ce métabolite polaire ne possède pas d'activité pharmacologique significative. Les autres métabolites sont les produits de la mono-oxydation et ne représentent que des composants mineurs de la radioactivité plasmatique.

**Élimination** : après une dose unique de 300 mg de maraviroc marqué au  $^{14}C$ , environ 20 % de la radioactivité a été retrouvée dans les urines et 76 % dans les selles après 168 heures. Le maraviroc a été le principal composant retrouvé dans les urines et dans les selles avec respectivement 8% et 25% de la dose administrée. Le reste a été excrété sous forme de métabolites. Après perfusion intraveineuse (30 mg), la demi-vie du maraviroc était de 13,2 h, 22% de la dose était éliminée de façon inchangée dans les urines et les valeurs de la clairance totale et de la clairance rénale étaient de 44,0 L/h et de 10,17 L/h respectivement.

**Population pédiatrique** : le profil pharmacocinétique du maraviroc chez l'enfant n'a pas été étudié (voir rubrique 4.2).

**Patients âgés** : l'analyse de la population (allant de 16-65 ans) incluse dans les essais de phase 1/2a et de phase 3 n'a pas montré d'effet de l'âge (voir rubrique 4.2).

**Insuffisance rénale** : une étude a comparé le profil pharmacocinétique d'une dose unique de 300 mg de maraviroc chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ( $Cl_{cr} < 30$  mL/min, n=6) et celui de patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT), à celui de volontaires sains (n=6). La moyenne géométrique de l'ASC<sub>inf</sub> (CV %) pour le maraviroc était comme suit : volontaires sains (fonction rénale normale) 1348,4 ng.h/mL (61%); insuffisance rénale sévère 4367,7 ng.h/mL (52%) ; IRT (après la dialyse) 2677,4 ng.h/mL (40%); et IRT (avant la dialyse) 2805,5 ng.h/mL (45%). La  $C_{max}$  (CV %) était de : 335,6 ng/mL (87%) chez les volontaires sains (fonction rénale normale);

801,2 ng.mL (56%) pour l'insuffisance rénale sévère; 576,7 ng.mL (51%) pour l'IRT (après dialyse) et 478,5 ng/mL (38%) pour l'IRT (avant dialyse). La dialyse avait un effet minime sur l'exposition au maraviroc des patients ayant une IRT. Les expositions observées chez ces patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une IRT sont comparable à celles observées au cours des études menées chez les volontaires sains avec une fonction rénale normale, recevant une dose unique de 300 mg de maraviroc. Par conséquent, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale et recevant du maraviroc sans un inhibiteur puissant du CYP3A4 (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5).

De plus, l'étude a comparé le profil pharmacocinétique de multiples doses de maraviroc en association avec saquinavir/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour (un inhibiteur puissant du CYP3A4) pendant 7 jours chez des patients présentant une insuffisance rénale légère ( $CL_{cr} > 50$  et  $\leq 80$  mL/min, n=6) et une insuffisance rénale modérée ( $CL_{cr} \geq 30$  et  $\leq 50$  mL/min, n=6), à celui des volontaires sains (n=6). Les patients recevaient 150 mg de maraviroc à différentes fréquences (volontaires sains – toutes les 12 heures; insuffisants rénaux légers – toutes les 24 heures ; insuffisants rénaux modérés – toutes les 48 heures). La concentration moyenne ( $C_m$ ) de maraviroc sur 24 heures était de 445,1 ng/ml, 338,3 ng/mL et 223,7 ng/mL pour les patients ayant une fonction rénale normale, les insuffisants rénaux légers et les insuffisants rénaux modérés respectivement. La ( $C_m$ ) du maraviroc de 24 à 48 heures chez les patients ayant une insuffisance modérée était basse ( $C_m$ : 32,8 ng/mL). Par conséquent, une administration espacée de plus de 24 heures chez les patients présentant une insuffisance rénale, peut entraîner des expositions inadéquates dans les 24 à 48 heures.

Une adaptation posologique est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux recevant du maraviroc avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5).

Insuffisance hépatique : le maraviroc est principalement métabolisé et éliminé par le foie. Un essai a comparé la pharmacocinétique d'une dose unique de 300 mg de maraviroc chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh A, n=8) à modérée (score de Child-Pugh B, n=8) à celle chez des patients sains (n=8). La moyenne géométrique des ratios pour la  $C_{max}$  et l'ASC étaient respectivement plus élevées de 11% et 25% pour les sujets présentant une insuffisance hépatique légère et de 32% et 46% pour les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée en comparaison aux sujets avec une fonction hépatique normale. Les effets d'une insuffisance hépatique modérée peuvent être sous estimés à cause des données limitées chez les patients avec une capacité métabolique diminuée et à cause d'une augmentation de la clairance rénale chez ces patients. Les résultats doivent donc être interprétés avec prudence. La pharmacocinétique du maraviroc n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Race : il n'a pas été observé de différence significative entre les sujets caucasiens, asiatiques et noirs. La pharmacocinétique n'a pas été évaluée pour les autres races.

Sexe : il n'a pas été observé de différence significative de pharmacocinétique.

#### Etude chez des patients naïfs de traitement

Une étude en cours (MERIT), randomisée, en double aveugle, étudie CELSENTRI versus éfavirenz, chacun en association avec zidovudine/lamivudine (n=721, 1:1). Après 48 semaines de traitement, CELSENTRI n'a pas atteint la non-infériorité par rapport à l'éfavirenz concernant le critère d'ARN HIV-1 < 50 copies/mL (65,3 vs 69,3% respectivement, borne inférieure de l'intervalle de confiance - 11,9%). Un plus grand nombre de patients traités avec CELSENTRI ont arrêté leur traitement en raison d'un manque d'efficacité (43 vs 15) et parmi les patients présentant un manque d'efficacité, la proportion acquérant une résistance à un INTI (principalement lamivudine) était plus importante dans le bras CELSENTRI.

Un nombre plus faible de patients ont arrêté CELSENTRI en raison d'événements indésirables (15 vs 49).

### 5.3 Données de sécurité précliniques

L'activité pharmacologique principale (affinité pour le récepteur CCR5) était présente chez les singes (100% d'occupation des récepteurs) et limitée chez la souris, le rat, le lapin et le chien. Il n'a pas été rapporté de conséquence indésirable chez les souris et les êtres humains chez qui le récepteur CCR5 est absent par délétion génétique.

Les études *in vitro* et *in vivo* ont montré que le maraviroc avait un potentiel pour augmenter l'intervalle QT à des doses supra-thérapeutiques sans signes d'arythmie.

Des études de toxicité de dose répétée chez le rat ont identifié le foie comme organe cible principal de la toxicité (augmentation des transaminases, hyperplasie du canal biliaire et nécrose).

Le potentiel carcinogène de maraviroc a été évalué par une étude de 6 mois sur des souris transgéniques et par une étude de 24 mois chez le rat. Chez la souris, aucune augmentation statistiquement significative de l'incidence de tumeurs n'a été rapportée à des niveaux d'expositions systémiques compris entre 7 et 39 fois l'exposition chez l'homme (mesure de l'ASC 0-24 heures de la forme libre) à la dose de 300 mg deux fois par jour. Chez le rat, l'administration de maraviroc à une exposition systémique 21 fois supérieure à celle attendue chez l'homme, a généré des adénomes thyroïdiens, associés à des modifications hépatiques d'adaptation. Ces résultats sont considérés comme peu significatifs pour l'homme. De plus, des cholangiocarcinomes (2/60 mâles à 900 mg/kg) et un cholangiome (1/60 femelle à 500 mg/kg) ont été rapportés au cours de l'étude chez le rat à une exposition systémique au moins 15 fois supérieure à l'exposition libre systémique attendue chez l'homme.

Le maraviroc ne s'est pas révélé mutagène ou génotoxique dans une série de tests *in vitro* et *in vivo* incluant le test de mutation bactérienne inverse, le test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains et sur micronucleus de la moelle osseuse de rat.

Le maraviroc n'a pas eu d'effet sur l'accouplement ou la fertilité des rats mâles ou femelles, et n'a pas altéré le sperme des rats mâles traités jusqu'à 1 000 mg/kg. L'exposition à ce niveau de dose correspond à 39 fois l'ASC clinique libre estimée pour une dose de 300 mg deux fois par jour.

Des études de développement embryofœtal ont été menées chez le rat et le lapin à des doses atteignant 39 et 34 fois l'ASC clinique libre estimée pour une dose de 300 mg deux fois par jour. Chez le lapin 7 fœtus ont présenté des anomalies externes à des doses maternelles toxiques et 1 fœtus à la dose moyenne de 75 mg/kg.

Des études de développement pré- et post-natal ont été réalisées chez le rat à des doses atteignant 27 fois l'ASC clinique libre estimée pour une dose de 300 mg deux fois par jour. Une légère augmentation de l'activité motrice chez les rats mâles ayant reçu des doses élevées lors du sevrage et à l'âge adulte a été rapportée, alors qu'aucun effet n'a été observé chez les femelles. Les autres paramètres de développement de cette progéniture, notamment les performances en termes de fertilité et de reproduction, n'ont pas été modifiés par l'administration de maraviroc chez la mère.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### Comprimé nu

Cellulose microcristalline

Phosphate d'hydrogène de calcium anhydre

Glycolate d'amidon sodique

Stéarate de magnésium

#### Enrobage

Alcool polyvinylique

Dioxyde de titane

Macrogol 3350

Talc

Lécithine de soja

Laque d'aluminium de carmin d'indigo (E132)

#### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

#### **6.3 Durée de conservation**

4 ans.

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacons de polyéthylène haute densité (PEHD) contenant 180 comprimés pelliculés, avec fermeture de sécurité en polypropylène et un film en aluminium/polyéthylène scellé par chaleur à induction.

Plaquettes thermoformées en chlorure de polyvinyle (PVC) renforcé par un film d'aluminium dans une boîte contenant 30, 60, 90 comprimés pelliculés et des conditionnements multiples contenant 180 (2 boîtes de 90) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

ViiV Healthcare UK Ltd

980 Great West Road

Brentford

Middlesex

TW8 9GS

Royaume-Uni

### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/418/006

EU/1/07/418/007

EU/1/07/418/008

EU/1/07/418/009

EU/1/07/418/010

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 18 septembre 2007

Date de dernier renouvellement : 20 juillet 2012

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANTS DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE  
BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA  
LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET  
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE  
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE  
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

### Nom et adresse des fabricants de la substance active

Contrôle de la substance active à libération (Procédés A et B) :

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Ringaskiddy Drug Substance Plant  
PO Box 140, Ringaskiddy, County Cork, Irlande

Contrôle de la substance active à libération (Procédé B uniquement) :

n.v. Ajinomoto Omnicem s.a.  
Cooppallaan 9, B-9230 Wetteren, Belgique

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;

- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque la soumission d'un PSUR coïncide avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Étiquette pour flacon – comprimés pelliculés de 300 mg

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

CELSENTRI 300 mg, comprimés pelliculés  
maraviroc

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg de maraviroc

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient de la lécithine de soja : voir la notice pour plus d'informations

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

180 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM-AAAA}

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

ViiV Healthcare UK Ltd  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/418/006

**13. NUMERO DU LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN *BRILLE***

Celsentri 300 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

Carton pour plaquettes thermoformées contenant des comprimés pelliculés de maraviroc à 300 mg

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

CELSENTRI 300 mg comprimés pelliculés  
maraviroc

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg de maraviroc

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient de la lécithine de soja : voir la notice pour plus d'informations

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés pelliculés  
60 comprimés pelliculés  
90 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE****8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM-AAAA}

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

ViiV Healthcare UK Ltd  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/418/007  
EU/1/07/418/008  
EU/1/07/418/009

**13. NUMERO DU LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN *BRILLE***

Celsentri 300 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

Etiquette de suremballage du conditionnement multiple de 180 (2 boîtes de 90 comprimés pelliculés) enveloppé dans un film transparent (avec le cadre bleu) - comprimés pelliculés de 300 mg

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

CESENTRI 300 mg comprimés pelliculés  
maraviroc

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg de maraviroc

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient de la lécithine de soja : voir la notice pour plus d'informations

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Conditionnement multiple : 180 (2 boîtes de 90) comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE****8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM-AAAA}

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION****10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

ViiV Healthcare UK Ltd  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/418/010

**13. NUMERO DU LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN *BRILLE***

Celsentri 300 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT EXTERIEUR**

2 cartons pour plaquettes thermoformées contenant des comprimés pelliculés de maraviroc de 300 mg

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

CESENTRI 300 mg comprimés pelliculés  
maraviroc

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg de maraviroc.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient de la lécithine de soja : voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

90 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE****8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM-AAAA}

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION****10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

ViiV Healthcare UK Ltd  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/418/010

**13. NUMERO DU LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN *BRAILLE***

Celsentri 300 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquettes thermoformées de 10 comprimés pelliculés de 300 mg de maraviroc

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

CESENTRI 300 mg comprimés pelliculés  
maraviroc

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

ViiV Healthcare (logo)

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM-AAAA}

**4. NUMERO DE LOT**

Lot {numéro}

**5. AUTRES**

**B. NOTICE**

## Notice : information de l'utilisateur

### **CELSENTRI 150 mg comprimés pelliculés CELSENTRI 300 mg comprimés pelliculés maraviroc**

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que CELSENTRI et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CELSENTRI
3. Comment prendre CELSENTRI
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver CELSENTRI
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que CELSENTRI et dans quel cas est-il utilisé**

**CELSENTRI est utilisé pour traiter le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes.**

CELSENTRI contient un médicament appelé maraviroc. Le maraviroc appartient à une classe de médicaments appelés antagonistes du récepteur CCR5. CELSENTRI agit en bloquant un récepteur appelé CCR5 qui est utilisé par le VIH pour pénétrer et infecter les cellules de votre sang.

CELSENTRI doit être pris en association avec d'autres médicaments également utilisés pour traiter l'infection par le VIH. Ces médicaments sont tous appelés médicaments anti-VIH ou médicaments antirétroviraux.

CELSENTRI utilisé en association avec d'autres traitements, réduit la quantité de virus dans votre corps et la maintient à un faible niveau. Cela aide votre corps à augmenter le nombre des cellules CD4 dans votre sang. Les cellules CD4 sont un type de globules blancs importants pour aider votre corps à combattre l'infection.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CELSENTRI**

**Ne prenez jamais CELSENTRI** si vous êtes allergique au maraviroc ou à l'arachide ou au soja ou à l'un des autres composants contenus dans CELSENTRI (mentionnés à la rubrique 6).

#### **Avertissements et précautions**

Votre médecin doit vous prélever des échantillons de sang afin de s'assurer que CELSENTRI est un traitement approprié à votre cas.

Avant de prendre ce médicament, prévenez votre médecin si vous avez ou avez eu par le passé :

- des problèmes hépatiques incluant une hépatite B ou C chronique car l'expérience est limitée chez les patients présentant des problèmes hépatiques. Une surveillance étroite de votre fonction hépatique pourra être nécessaire. Si vous remarquez les symptômes d'une hépatite (perte de l'appétit, fièvre, sensation de nausée/vomissement et/ou jaunissement de la peau ou des yeux), d'une éruption cutanée et/ou de démangeaisons, vous devez arrêter de prendre CELSENTRI et en informer immédiatement votre médecin.
- des antécédents de pression artérielle faible ou de baisse de la pression artérielle lors du passage en position debout et/ou si vous prenez un médicament destiné à abaisser la pression artérielle.
- une tuberculose ou une infection fongique grave étant donné le mode d'action de CELSENTRI sur certaines cellules immunitaires, CELSENTRI pourrait potentiellement augmenter le risque de développement d'infections. Toutefois, il n'a pas été mis en évidence dans les études cliniques une augmentation de l'incidence des infections opportunistes du SIDA associée à l'utilisation de CELSENTRI.
- des antécédents de problèmes rénaux en particulier si vous prenez certains antibiotiques (clarithromycine, télichromycine), des médicaments antifongiques (kétoconazole, itraconazole) et/ou des inhibiteurs de la protéase (à l'exception de tipranavir/ritonavir).
- des problèmes cardiaques ou de circulation car l'expérience est limitée chez les patients présentant des problèmes graves de ce type.

**Vérifiez auprès de votre médecin** si vous pensez être dans l'un de ces cas.

### **Soyez vigilant en cas de symptômes importants**

Certaines personnes prenant CELSENTRI développent d'autres maladies, qui peuvent être graves. Il est nécessaire que vous connaissiez les signes et symptômes importants auxquels vous devez faire attention lorsque vous prenez CELSENTRI, notamment les suivants :

- Certains patients prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os). La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunodépression sévère, un indice de masse corporelle élevé peuvent entre autres faire partie des facteurs de risque de développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, **veuillez en informer votre médecin.**
- Chez certains patients atteints du SIDA et présentant des antécédents d'infection opportuniste (infection susceptible de se produire lorsque le système immunitaire est altéré), les signes et symptômes inflammatoires dus à des infections antérieures peuvent survenir peu de temps après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse du système immunitaire, permettant à l'organisme de lutter contre des infections qui peuvent avoir été présentes sans symptôme apparent.
- En plus des infections opportunistes, des maladies auto-immunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire attaque les tissus sains du corps) peuvent également survenir après le début de votre traitement contre votre infection par le VIH. Ces maladies auto-immunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement.

Si vous remarquez n'importe quel symptôme d'infection ou d'autres symptômes tels qu'une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des

palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, **veuillez en informer immédiatement votre médecin afin d'obtenir le traitement nécessaire.**

### **Protéger les autres**

L'infection par le VIH se transmet par relation sexuelle avec une personne infectée, ou par contact avec du sang contaminé (par exemple, en cas de partage d'aiguilles pour injection). Vous pouvez transmettre le VIH même si vous prenez ce médicament, bien que ce risque soit diminué par la prise de traitements antirétroviraux efficaces. Discutez avec votre médecin des précautions à prendre pour éviter de contaminer d'autres personnes.

### **Personnes âgées**

CELSENTRI a été utilisé chez un nombre limité de patients âgés de 65 ans ou plus. Si vous faites partie de cette tranche d'âge, veuillez discuter avec votre médecin de la possibilité d'utiliser CELSENTRI.

### **Enfants et adolescents**

L'utilisation de CELSENTRI chez les personnes de moins de 18 ans n'a pas été prouvée. Par conséquent, l'utilisation de CELSENTRI n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents.

### **Autres médicaments et CELSENTRI**

**Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament,** y compris les médicaments à base de plantes et les médicaments obtenus sans ordonnance.

N'oubliez pas de prévenir votre médecin ou votre pharmacien si vous commencez à prendre un nouveau médicament pendant votre traitement par CELSENTRI.

Certains médicaments peuvent modifier la quantité de CELSENTRI dans le corps quand ils sont pris en même temps que CELSENTRI. Il s'agit notamment d'autres médicaments pour traiter le VIH ou l'hépatite C (par exemple atazanavir, cobicistat, darunavir, efavirenz, etravirine, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, boceprevir, telaprevir), des antibiotiques (clarithromycine, télichromycine, rifampicine, rifabutine) et des médicaments antifongiques (kétoconazole, itraconazole, fluconazole).

Informez votre médecin si vous prenez l'un de ces médicaments. Cela lui permettra de vous prescrire la dose de CELSENTRI la plus appropriée à votre cas.

Les médicaments contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent empêcher CELSENTRI d'agir normalement et ne doivent pas être pris en même temps que CELSENTRI.

### **Grossesse**

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, discutez avec votre médecin des risques et des bénéfices pour vous et votre bébé quant à la prise de CELSENTRI durant votre grossesse. La sécurité d'emploi de CELSENTRI pendant la grossesse n'a pas été prouvée.

### **Allaitement**

**Les femmes séropositives au VIH ne doivent pas allaiter** car l'infection par le VIH peut se transmettre au bébé par l'intermédiaire du lait maternel.

Le passage des composants de Celsentri dans le lait maternel n'est pas connu. Si vous allaitez ou si vous envisagez d'allaiter :

→ **Discutez-en avec votre médecin immédiatement.**

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

CELSENTRI est susceptible d'être à l'origine de vertiges. Il est déconseillé de conduire et d'utiliser certains outils ou machines si vous êtes sujet aux vertiges pendant que vous prenez CELSENTRI.

### **CELSENTRI contient de la lécithine de soja**

Ne prenez pas ce médicament si vous êtes allergique à l'arachide ou au soja.

### **3. Comment prendre CELSENTRI**

Vous devez continuer à prendre CELSENTRI jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter. Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

#### **Patients ayant des problèmes rénaux**

Si vous avez un problème rénal, votre médecin peut être amené à modifier votre posologie.

**Parlez-en à votre médecin** si vous êtes dans ce cas.

**La dose habituelle de CELSENTRI est de 150 mg, 300 mg ou 600 mg deux fois par jour** en fonction des traitements que vous prenez en même temps que CELSENTRI. Prenez toujours la dose recommandée par votre médecin.

**CELSENTRI peut être pris avec ou sans la nourriture.** CELSENTRI doit toujours être pris par la bouche.

CELSENTRI doit être pris en association avec d'autres médicaments utilisés pour traiter le VIH. Veuillez vous référer aux notices de ces médicaments pour obtenir des indications sur la manière de les prendre.

#### **Si vous avez pris plus de CELSENTRI que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris accidentellement une dose de CELSENTRI plus importante que la dose prescrite, contactez immédiatement votre médecin ou l'hôpital le plus proche.

Vous pourrez ressentir une sensation de vertige ou d'étourdissement en position debout ou en vous levant rapidement. Ceci est dû à une chute soudaine de votre pression sanguine. Dans ce cas, allongez-vous jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux. Au moment de vous relever, faites-le le plus lentement possible.

#### **Si vous oubliez de prendre CELSENTRI**

Si vous oubliez de prendre une dose de CELSENTRI, prenez la dose oubliée dès que possible et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Si l'heure de la dose suivante est proche, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. **Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.**

#### **Si vous arrêtez de prendre CELSENTRI**

Il est important de prendre vos médicaments au bon moment chaque jour car cela permet de s'assurer que l'infection par le VIH ne progresse pas dans votre corps. Par conséquent, à moins que votre médecin ne vous demande d'arrêter le traitement, il est important de continuer à prendre correctement CELSENTRI, comme décrit ci-dessus.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **4. Effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Veuillez indiquer à votre médecin si vous remarquez quelque chose d'inhabituel à propos de votre état de santé.

**Les situations nécessitant votre vigilance** incluent les suivantes

##### **Problèmes hépatiques**

Ceux-ci ont été rapportés rarement et peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 10 000 prenant CELSENTRI.

Les signes incluent :

- perte d'appétit,
- nausées/vomissements,
- jaunissement de la peau ou des yeux,
- éruptions cutanées ou démangeaisons
- sensation de grande fatigue
- douleur ou sensibilité au niveau de l'estomac
- urine foncée
- somnolence et confusion
- fièvre.

➔ **Contactez immédiatement un médecin** si vous présentez ces symptômes. **Arrêtez de prendre CELSENTRI.**

##### **Réactions allergiques ou cutanées graves**

Bien que rares (pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 1000 prenant CELSENTRI), des réactions allergiques ou cutanées sévères et menaçant le pronostic vital ont été rapportées chez certains patients prenant CELSENTRI. Si vous présentez l'un des symptômes suivants pendant que vous prenez CELSENTRI :

- Gonflement du visage, des lèvres ou de la langue
- Difficultés à respirer
- Eruption cutanée étendue
- Fièvre
- Cloques et peau qui pèle, surtout autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux.

➔ **Contactez immédiatement un médecin. Arrêtez de prendre CELSENTRI.**

**Effets indésirables fréquents** (pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 10) :

- diarrhée, sensation de nausée, maux d'estomac, flatulence, indigestion,
- maux de tête, problème de sommeil, dépression,
- éruption cutanée, sensation de faiblesse, anémie,
- perte d'appétit,
- augmentation des enzymes du foie ; ceci peut être évalué grâce aux résultats d'analyses de sang et peut être le signe d'un fonctionnement réduit ou d'une détérioration du foie.

**Effets indésirables peu fréquents** (pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 100) :

- pneumonie, infection fongique de l'œsophage,
- convulsions,
- élévation d'une substance pouvant être retrouvée au cours d'une analyse sanguine suite à une détérioration ou à une inflammation musculaire,
- insuffisance rénale, présence de protéines dans les urines.

**Effets indésirables rares** (pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 1000) :

- diminution du nombre de cellules sanguines,
- douleur thoracique due à la réduction du débit sanguin vers le cœur,
- diminution de la taille des muscles,
- certains types de cancer tels que cancer de l'œsophage et cancer des voies biliaires,
- sensations vertigineuses, sensations de faiblesse ou étourdissements lors du passage en position debout.

**Autres effets indésirables liés à une association de traitements contre le VIH**

#### **Vous pouvez développer des problèmes osseux**

Certains patients prenant une association de traitements contre le VIH peuvent développer une maladie appelée *ostéonécrose*. Cette maladie entraîne la mort de certaines parties du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os.

La fréquence de survenue de cet effet indésirable n'est pas connue, mais vous avez plus de risques de développer cette maladie si vous :

- êtes traité par association d'antirétroviraux depuis longtemps,
- prenez également des médicaments anti-inflammatoires appelés corticoïdes,
- consommez de l'alcool,
- avez un système immunitaire très affaibli,
- êtes en surpoids.

**Les signes devant vous alerter incluent :**

- une raideur au niveau des articulations,
- des douleurs (en particulier de la hanche, du genou ou de l'épaule),
- des difficultés pour se mouvoir.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le [système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5 Comment conserver CELSENTRI**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser CELSENTRI après la date de péremption mentionnée sur la boîte, les plaquettes thermoformées ou le flacon. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Ce médicament ne requiert aucune précaution particulière de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient CELSENTRI**

- La substance active de CELSENTRI est le maraviroc. Chaque comprimé pelliculé contient soit 150 mg soit 300 mg de maraviroc.
- Les autres composants sont :

Comprimé nu : cellulose microcristalline, phosphate d'hydrogène de calcium anhydre, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium.

Enrobage : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, macrogol 3350, talc, lécithine de soja, laque d'aluminium de carmin d'indigo (E132).

### **Qu'est-ce que CELSENTRI et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés CELSENTRI sont de couleur bleue et présentent l'inscription « MVC 150 » ou « MVC 300 ».

CELSENTRI 150 mg et 300 mg comprimés pelliculés sont disponibles en flacons de 180 comprimés ou en plaquettes thermoformées de 30, 60, 90 comprimés pelliculés et en conditionnement multiple de 180 (2 boîtes de 90) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans tous les pays.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Le titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché est :

ViiV Healthcare UK Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS Royaume-Uni.

Le fabricant est :

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Allemagne.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare sprl/bvba .  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
[cz.info@gsk.com](mailto:cz.info@gsk.com)

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Deutschland**

ViiV Healthcare GmbH  
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10  
viiv.med.info@viivhealthcare.com

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
estonia@gsk.com

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: + 34 902 051 260  
es-ci@viivhealthcare.com

**France**

ViiV Healthcare SAS  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69  
Infomed@viivhealthcare.com

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 385 1 6051 999

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

**Luxembourg/Luxemburg**

ViiV Healthcare sprl/bvba  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0)30 6986060  
contact-nl@viivhealthcare.com

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**Portugal**

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA.  
Tel: + 351 21 094 08 01  
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.  
Tel: + 4021 3028 208

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l.  
Tel: + 39 (0)45 9212611

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00  
[gskcyprus@gsk.com](mailto:gskcyprus@gsk.com)

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
repcia.sk@gsk.com

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**United Kingdom**

ViiV Healthcare UK Ltd  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu/>.