

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CESENTRI 150 mg comprimés pelliculés
CESENTRI 300 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

CESENTRI 150 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg de maraviroc.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé pelliculé de 150 mg contient 0,84 mg de lécithine de soja.

CESENTRI 300 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg de maraviroc.

Excipient 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.

CESENTRI 150 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés ovales, biconvexes et bleus, d'environ 8,56 mm x 15,5 mm, portant l'inscription gravée « MVC 150 ».

CESENTRI 300 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés ovales, biconvexes et bleu, d'environ 10,5 mm x 19,0 mm, portant l'inscription gravée « MVC 300 ».

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

CESENTRI comprimés pelliculés, 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, l'adolescent et l'enfant pesant au moins 30 kg, prétraités par des antirétroviraux (voir rubriques 4.2 et 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 CESENTRI, 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 CESENTRI (voir rubriques 4.4 et 5.1). 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 CESENTRI chez des patients dont les virus VIH-1 sont à tropisme CCR5 uniquement détectable, alors qu'ils ont un antécédent d'échec avec CESENTRI (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 CESENTRI. D'autres alternatives thérapeutiques doivent être envisagées.

Adultes

La dose recommandée de CESENTRI est de 150 mg (associé à un inhibiteur puissant du CYP3A, avec ou sans inducteur puissant du CYP3A), 300 mg (sans inhibiteurs ni inducteurs puissants du CYP3A) ou 600 mg (associé à un inducteur puissant du CYP3A mais sans inhibiteur puissant du CYP3A), deux fois par jour, en fonction des interactions avec les traitements concomitants, dont les antirétroviraux (voir rubrique 4.5).

Enfants et adolescents pesant au moins 30 kg

La dose recommandée de CESENTRI doit être définie en fonction du poids corporel (kg), sans excéder la dose recommandée chez l'adulte. Pour les enfants dans l'incapacité d'avaler correctement les comprimés de CESENTRI, la forme solution buvable (20 mg par ml) doit être prescrite (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de la solution buvable de CESENTRI).

La dose recommandée de CESENTRI diffère en fonction des interactions avec les traitements concomitants, antirétroviraux ou autres. Voir les recommandations posologiques correspondantes pour les patients adultes en rubrique 4.5.

De nombreux médicaments ont un effet important sur l'exposition au maraviroc en raison d'interactions médicamenteuses. Avant de définir la dose de CESENTRI en fonction du poids corporel, se référer au Tableau 2 à la rubrique 4.5 afin de déterminer précisément la dose adulte correspondante. La dose correspondante en pédiatrie peut ensuite être obtenue à partir du Tableau 1 ci-dessous. En cas d'incertitude, demandez conseil à un pharmacien.

Tableau 1 Schéma posologique recommandé chez les adolescents et les enfants (pesant au moins 30 kg) en fonction du poids corporel

Dose chez l'adulte*	Traitement concomitant	Dose de celsentri en fonction du poids corporel de l'adolescent et de l'enfant	
		De 30 à moins de 40 kg	Au moins 40 kg
150 mg deux fois par jour	celsentri avec des médicaments puissants inhibiteurs du CYP3A (avec ou sans inducteur du CYP3A)	100 mg deux fois par jour [†]	150 mg deux fois par jour
300 mg deux fois par jour	celsentri avec des médicaments qui ne sont ni de puissants inhibiteurs ni de puissants inducteurs du CYP3A	300 mg deux fois par jour	300 mg deux fois par jour
600 mg deux fois par jour	celsentri avec des médicaments inducteurs du CYP3A (sans inhibiteur puissant du CYP3A)	En l'absence de données validant ces doses, CESENTRI n'est pas recommandé chez les enfants en cas d'interaction médicamenteuse qui nécessite chez l'adulte une posologie de 600 mg deux fois par jour.	

* sur la base d'interactions médicamenteuses (voir rubrique 4.5)

+ Cette dose ne peut être obtenue avec CELSENTRI comprimés pelliculés. Veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit CELSENTRI solution buvable.

Populations particulières

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 adultes 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 télichromycine
- télaprèvir et bocéprèvir.

CELSENTRI doit être utilisé avec prudence chez les patients adultes 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).

En l'absence de donnée disponible, aucune recommandation posologique spécifique ne peut être établie chez les patients pédiatriques insuffisants rénaux. Par conséquent, CELSENTRI doit être administré avec prudence dans cette population.

Insuffisance hépatique

Les données sont limitées chez les patients adultes présentant une insuffisance hépatique et l'absence de donnée disponible ne permet pas d'établir de recommandation posologique spécifique chez les patients pédiatriques. En conséquence, CELSENTRI doit être utilisé avec prudence chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique (enfants pesant moins de 30 kg)

CELSENTRI comprimés pelliculés n'est pas indiqué chez les enfants et adolescents pesant moins de 30 kg. Veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour CELSENTRI solution buvable pour un emploi approprié chez les enfants à partir de 2 ans et pesant 10 à moins de 30 kg.

La sécurité et l'efficacité de CELSENTRI chez les enfants de moins de 2 ans ou pesant moins de 10 kg n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible.

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

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 aigüe, 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 du maraviroc, 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 maraviroc et par d'autres agents suspects 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 de réactions indésirables cardiovasculaires provoquées par l'hypotension orthostatique peut être majoré.

Insuffisance rénale

Les patients présentant une insuffisance rénale sévère qui sont traités avec des inhibiteurs puissants du CYP3A 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 auto-immunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) 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 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. 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 puissants 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.

Excipients

CESENTRI contient de la lécithine de soja.

CESENTRI ne doit pas être utilisé chez les patients allergiques au soja ou à l'arachide.

CESENTRI contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement «sans sodium».

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

Le maraviroc est métabolisé par les cytochromes P450 CYP3A4 et CYP3A5. 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 puissants du CYP3A4. Des informations complémentaires sur les médicaments administrés de façon concomitante sont détaillées ci-dessous (voir tableau 2).

Le maraviroc est un substrat des transporteurs de la P-glycoprotéine et de l'OATP1B1, mais l'effet de ces transporteurs sur l'exposition au maraviroc n'est pas connue.

Sur la base des données *in vitro* et des données cliniques, le potentiel impact du maraviroc sur la pharmacocinétique des médicaments co-administrés est faible. Des études *in vitro* ont montré que le maraviroc n'avait aucune action inhibitrice sur l'OATP1B1, le MRP2, ni sur les 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 éthinyloestradiol et lévonorgestrel, ou sur le ratio urinaire 6β-hydroxycortisol/cortisol, ce qui suggère l'absence d'inhibition ou d'induction du CYP3A4 *in vivo*. A des expositions plus élevées au maraviroc une inhibition potentielle du CYP2D6 ne peut pas être exclue.

La clairance rénale représente approximativement 23 % de la clairance totale du maraviroc quand le maraviroc est administré sans inhibiteurs du CYP3A4. Des études *in vitro* ont montré que le maraviroc n'inhibait aucun des principaux transporteurs de réabsorption rénale à des concentrations cliniquement significatives (OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1, et OCTN2). De plus, 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 μM). 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 2 : Interactions et recommandations posologiques avec les autres médicaments chez l'adulte*

Médicaments par classe thérapeutique (dose de CESENTRI 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 chez l'adulte
ANTI-INFECTIEUX		
Antirétroviraux		
Potentialisateurs pharmacocinétiques		
Cobicistat	Intéraction non étudiée. Le cobicistat est un inhibiteur puissant du cytochrome CYP3A.	La dose de CESENTRI doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec un traitement contenant du cobicistat.
Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTIs)		
Lamivudine 150 mg deux fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Lamivudine ASC_{12} : ↔ 1,13 Lamivudine C_{max} : ↔ 1,16 Concentrations de maraviroc non mesurées, aucun effet n'est attendu.	Aucune interaction significative observée/attendue. CESENTRI 300 mg deux fois par jour et les INTIs peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.
Ténofovir 300 mg une fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC_{12} : ↔ 1,03 Maraviroc C_{max} : ↔ 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 ₁₂ : ↔ 0,98 Zidovudine C _{max} : ↔ 0,92 Concentrations de maraviroc non mesurées, aucun effet n'est attendu.	
Inhibiteurs d'intégrase		
Elvitégravir/ritonavir 150/100 mg une fois par jour (maraviroc 150 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC ₁₂ : ↑ 2,86 (2,33-3,51) Maraviroc C _{max} : ↑ 2,15 (1,71-2,69) Maraviroc C ₁₂ : ↑ 4,23 (3,47-5,16) Elvitégravir ASC ₂₄ : ↔ 1,07 (0,96-1,18) Elvitégravir C _{max} : ↔ 1,01 (0,89-1,15) Elvitégravir C ₂₄ : ↔ 1,09 (0,95-1,26)	L'elvitégravir seul est indiqué uniquement en association avec certains IP boostés par le ritonavir. Il n'est pas attendu d'effet cliniquement significatif de l'elvitégravir 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»).
Raltégravir 400 mg deux fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC ₁₂ : ↓ 0,86 Maraviroc C _{max} : ↓ 0,79 Raltégravir ASC ₁₂ : ↓ 0,63 Raltégravir C _{max} : ↓ 0,67 Raltégravir C ₁₂ : ↓ 0,72	Aucune interaction clinique significative observée. CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et raltégravir peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.
Inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTIs)		
Efavirenz 600 mg une fois par jour (maraviroc 100 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC ₁₂ : ↓ 0,55 Maraviroc C _{max} : ↓ 0,49 Concentrations d'éfavirenz non mesurées, aucun effet n'est attendu.	La dose de CELSENTRI doit être augmentée à 600 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec l'éfavirenz en l'absence d'inhibiteurs puissants du CYP3A4. 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 ₁₂ : ↓ 0,47 Maraviroc C _{max} : ↓ 0,40 Etravirine ASC ₁₂ : ↔ 1,06 Etravirine C _{max} : ↔ 1,05 Etravirine C ₁₂ : ↔ 1,08	Etravirine est approuvé seulement pour une utilisation en association avec un inhibiteur de protéase boosté. Pour l'association étravirine + IP, voir ci-dessous.
Névirapine 200 mg deux fois par jour (maraviroc 300 mg Dose unique)	Maraviroc ASC ₁₂ : ↔ comparée aux données bibliographiques Maraviroc C _{max} : ↑ comparée aux données bibliographiques Concentrations de névirapine non mesurées, aucun effet n'est attendu.	La comparaison aux données bibliographiques suggère que CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et névirapine peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.
Inhibiteurs de la protéase (IPs)		
Atazanavir 400 mg une fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC ₁₂ : ↑ 3,57 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,09 Concentrations d'atazanavir non mesurées, aucun effet n'est attendu.	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.
Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg une fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC ₁₂ : ↑ 4,88 Maraviroc C _{max} : ↑ 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 ₁₂ : ↑ 3,95 Maraviroc C _{max} : ↑ 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 ₁₂ : ↑ 9,77 Maraviroc C _{max} : ↑ 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 ₁₂ : ↑ 4,05 Maraviroc C _{max} : ↑ 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 ₁₂ ↔ 1,02 Maraviroc C _{max} : ↔ 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 ₁₂ : ↑ 2,49 Maraviroc C _{max} : ↑ 1,52 Maraviroc C ₁₂ : ↑ 4,74 Amprenavir AUC ₁₂ : ↓ 0,65 Amprenavir C _{max} : ↓ 0,66 Amprenavir C ₁₂ : ↓ 0,64 Ritonavir AUC ₁₂ : ↓ 0,66 Ritonavir C _{max} : ↓ 0,61 Ritonavir C ₁₂ : ↔ 0,86	L'utilisation concomitante n'est pas recommandée. Des diminutions significatives de la C _{min} de l'amprénavir peuvent conduire à un échec virologique des patients.
INNTI + IP		
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 ₁₂ : ↑ 2,53 Maraviroc C _{max} : ↑ 1,25 Concentrations d'éfavirenz et de lopinavir/ritonavir non mesurées, aucun effet n'est attendu.	La dose de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec l'éfavirenz et un IP (excepté pour tipranavir/ ritonavir où la dose doit être de 600 mg deux fois par jour). 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 ₁₂ : ↑ 5,00 Maraviroc C _{max} : ↑ 2,26 Concentrations d'éfavirenz 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'éfavirenz, une augmentation de l'exposition est attendue.	
Etravirine et darunavir/ ritonavir (maraviroc 150 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC ₁₂ : ↑ 3,10 Maraviroc C _{max} : ↑ 1,77 Etravirine ASC ₁₂ : ↔ 1,00 Etravirine C _{max} : ↔ 1,08 Etravirine C ₁₂ : ↓ 0,81 Darunavir ASC ₁₂ : ↓ 0,86 Darunavir C _{max} : ↔ 0,96 Darunavir C ₁₂ : ↓ 0,77 Ritonavir ASC ₁₂ : ↔ 0,93 Ritonavir C _{max} : ↔ 1,02 Ritonavir C ₁₂ : ↓ 0,74	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. 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.	
ANTIBIOTIQUES		

Sulfaméthoxazole/ Triméthoprim 800 mg/160 mg deux fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC ₁₂ : ↔ 1,11 Maraviroc C _{max} : ↔ 1,19 Concentrations de sulfaméthoxazole/ triméthoprim non mesurées, aucun effet n'est attendu.	CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et sulfaméthoxazole/ triméthoprim peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.
Rifampicine 600 mg une fois par jour (maraviroc 100 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC : ↓ 0,37 Maraviroc C _{max} : ↓ 0,34 Concentrations de rifampicine non mesurées, aucun effet n'est attendu.	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. 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.	L'utilisation concomitante de CELSENTRI et rifampicine + éfavirenz n'est pas recommandée.
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.	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). 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.	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.
ANTICONVULSIVANTS		
Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne	Non étudié, mais ce sont de puissants inducteurs du CYP3A4 et une diminution des concentrations de maraviroc est attendue.	La dose de CELSENTRI doit être augmentée à 600 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec la carbamazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne en l'absence d'un puissant inhibiteur du CYP3A4.
ANTIFONGIQUES		
Kétoconazole 400 mg une fois par jour (maraviroc 100 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC _{tau} : ↑ 5,00 Maraviroc C _{max} : ↑ 3,38 Concentrations de kétoconazole non mesurées, aucun effet n'est attendu.	La dose de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec le kétoconazole.
Itraconazole	Non étudié. L'itraconazole est un inhibiteur puissant du CYP3A4 et il est attendu une augmentation de l'exposition au maraviroc.	La dose de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec l'itraconazole.
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.	CELSENTRI 300 mg deux fois par jour doit être administré avec prudence en cas de co-administration avec le fluconazole.
ANTIVIRAUX		
Anti-VHB		
PEG-interféron	Le PEG-interféron n'a pas été étudié ; aucune interaction n'est attendue.	CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et le PEG-interféron peuvent être co- administrés sans adaptation posologique.
Anti-VHC		
Ribavirine	La ribavirine n'a pas été étudiée ; aucune interaction n'est attendue.	CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et la ribavirine peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.

ABUS MEDICAMENTEUX		
Méthadone	Non étudié, aucune interaction n'est attendue.	CESENTRI 300 mg deux fois par jour et la méthadone peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.
Buprénorphine	Non étudié, aucune interaction n'est attendue.	CESENTRI 300 mg deux fois par jour et la buprénorphine peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.
AGENTS HYPOLIPEMIANTS		
Statines	Non étudié, aucune interaction n'est attendue.	CESENTRI 300 mg deux fois par jour et les statines peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.
ANTIARYTHMIQUES		
Digoxine 0,25 mg Dose unique (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Digoxine. ASC_t : \leftrightarrow 1,00 Digoxine. C_{max} : \leftrightarrow 1,04 Concentrations de maraviroc non mesurées, aucune interaction n'est attendue.	CESENTRI 300 mg deux fois par jour et la digoxine peuvent être co-administrés sans adaptation posologique. L'effet du maraviroc à la dose de 600 mg deux fois par jour, sur la digoxine n'a pas été étudié.
CONTRACEPTIFS ORAUX		
Ethinylestradiol 30 µg une fois par jour (maraviroc 100 mg deux fois par jour)	Ethinylestradiol. ASC_t : \leftrightarrow 1,00 Ethinylestradiol. C_{max} : \leftrightarrow 0,99 Concentrations de maraviroc non mesurées, aucune interaction n'est attendue.	CESENTRI 300 mg deux fois par jour et l'éthinylestradiol peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.
Lévonorgestrel 150 µg une fois par jour (maraviroc 100 mg deux fois par jour)	Lévonorgestrel. ASC_{12} : \leftrightarrow 0,98 Lévonorgestrel. C_{max} : \leftrightarrow 1,01 Concentrations de maraviroc non mesurées, aucune interaction n'est attendue.	CESENTRI 300 mg deux fois par jour et le lévonorgestrel peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.
SEDATIFS		
Benzodiazépines		
Midazolam 7,5 mg Dose unique (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Midazolam. ASC : \leftrightarrow 1,18 Midazolam. C_{max} : \leftrightarrow 1,21 Concentrations de maraviroc non mesurées, aucune interaction n'est attendue.	CESENTRI 300 mg deux fois par jour et le midazolam peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.
MEDICAMENTS A BASE DE PLANTE		
Millepertuis (<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.	L'utilisation concomitante de CESENTRI et de millepertuis ou de produits contenant du millepertuis n'est pas recommandée.

^a Se référer au Tableau 1 pour les recommandations posologiques chez l'enfant lorsque le maraviroc est co-administré avec d'autres traitements antirétroviraux ou d'autres médicaments.

4.6 Fécondité, Grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation du maraviroc chez la femme enceinte sont limitées. L'effet du maraviroc sur la grossesse n'est pas connu. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction à des doses élevées. L'activité pharmacologique principale (affinité pour le récepteur CCR5) était limitée chez les espèces étudiées (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

On ignore si le maraviroc est excrété dans le lait maternel humain. Les données toxicologiques disponibles chez l'animal ont montré que le maraviroc était largement excrété dans le lait. L'activité pharmacologique principale (affinité pour le récepteur CCR5) était limitée chez les espèces étudiées (voir rubrique 5.3). Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu.

Il est recommandé aux femmes vivant avec le VIH de ne pas allaiter leur nourrisson afin d'éviter la transmission 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

Le maraviroc peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés que des sensations vertigineuses ont été rapportées au cours du traitement par maraviroc. L'état clinique du patient et le profil des réactions indésirables associées au maraviroc doivent être pris en compte lors de l'évaluation de l'aptitude du patient à conduire un véhicule ou à utiliser une machine.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Adultes

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 rubriques 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 $< 1/10$).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe d'organe et par 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.

Tableau 3. Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques ou après la commercialisation

Classes de systèmes organes	Effet indésirable	Fréquence
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
	Pancytopénie, granulocytopénie	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 vasculaires	Hypotension orthostatique (voir rubrique 4.4)	peu fréquent
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

Description de certains effets indésirables

Des réactions d'hypersensibilité retardées, se produisant habituellement dans les 2 à 6 semaines après l'initiation du traitement et incluant rash, fièvre, éosinophilie et réactions hépatiques, ont été rapportées (voir également la rubrique 4.4). Les réactions cutanées et hépatiques peuvent survenir séparément ou de manière associée.

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 auto-immunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) 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 4 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 4 : 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 ³	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.

Population pédiatrique

Le profil des réactions indésirables chez les patients pédiatriques est basé sur les données de tolérance à 48 semaines de l'étude A4001031, dans laquelle 103 patients, âgés de 2 à < 18 ans, infectés par le VIH-1 et pré-traités par des antirétroviraux ont reçu du maraviroc deux fois par jour avec un traitement de fond optimisé (TFO). Dans l'ensemble, le profil de sécurité chez les patients pédiatriques était similaire à celui observé dans les essais cliniques réalisés chez l'adulte.

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 :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet: www.notifierunefffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes

La dose la plus élevée administrée au cours des études cliniques était de 1 200 mg. A 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.

Prise en charge

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 : J05AX09

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.

Echappement virologique

L'échappement virologique au maraviroc peut se produire par 2 modes : l'émergence de virus pre-existants 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 lié au médicament (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 (< 100 % du pourcentage d'inhibition maximale (MPI ou « maximal percentage inhibition »)). 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 INTI, NNTI, 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'IP saquinavir.

In vivo

Patients adultes 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).

Echec 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 utilisant le 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.

Echec 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 restants, 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 à tropisme CCR5 uniquement, le maraviroc pourrait être considéré encore actif si le MPI 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

Un nombre relativement faible de sujets recevant un traitement contenant du maraviroc ont eu un échec virologique en raison d'une résistance phénotypique (c'est-à-dire la capacité à utiliser le CCR5 lié au médicament avec un MPI < 95 %). A ce jour, aucune mutation signature n'a été identifiée. Les substitutions d'acides aminés identifiées jusqu'à présent sur la gp120 dépendent du contexte et ne sont pas intrinsèquement prévisibles au regard de la sensibilité au maraviroc.

Patients pédiatriques pré-traités

Au cours de l'analyse à la semaine 48 (N=103), du virus VIH-1 à tropisme non-CCR5 a été détecté chez 5/23 (22%) sujets en échec virologique. Du virus à tropisme CCR5 avec une sensibilité réduite au maraviroc a été détecté chez un autre sujet en échec virologique, bien que cela n'ait pas persisté à la fin du traitement. Les sujets en échec virologique semblaient généralement avoir une faible observance au maraviroc et au traitement de fond antirétroviral associé. Globalement, les mécanismes de résistance au maraviroc observés dans la population pédiatrique prétraitée étaient similaires à ceux observés dans les populations adultes.

Résultats cliniques

Études chez des patients adultes pré-traités par antirétroviraux et infectés par un virus 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 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 (≥ 1 INTI, ≥ 1 INNTI, ≥ 2 lps, 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 5 : Caractéristiques démographiques à l'inclusion des patients (études combinées MOTIVATE 1 et MOTIVATE 2)

Caractéristiques démographiques à l'inclusion	Maraviroc 300 mg deux fois par jour + TFO N = 426	Placebo + TFO N = 209
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 ₁₀ copies/mL)	4,85	4,86
Nombre médian de cellules CD4+ à l'inclusion (cellules/mm ³) (intervalle, cellules/mm ³)	166,8 (2,0-820,0)	171,3 (1,0-675,0)
Charge virale ≥ 100 000 copies/mL à l'inclusion	179 (42,0 %)	84 (40,2 %)
Nombre de patients avec CD4+ ≤ 200 cellules/mm ³ à l'inclusion	250 (58,7 %)	118 (56,5 %)
Nombre (pourcentage) de patients avec un score ¹ GSS de :		
0	102 (23,9%)	51 (24,4%)
1	138 (32,4%)	53 (25,4%)
2	80 (18,8%)	41 (19,6%)
≥ 3	104 (24,4%)	59 (28,2%)

¹ Sur la base du 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/mm³) que celle observée chez les patients en échec sous placebo + TFO (+13,8 cellules/mm³) indépendamment du tropisme.

Tableau 6 : Résultats d'efficacité à la semaine 48 (études combinées MOTIVATE 1 et MOTIVATE 2)

Résultats	300 mg de maraviroc deux fois par jour + TFO N = 426	Placebo + TFO N = 209	Différence ¹ (Intervalle de confiance ²)
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 (cellules/ μ L)	122,78	59,17	63,13 (44,28 ; 81,99) ²

¹ p < 0,0001

² 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 7). Les patients avec un taux de CD4 très bas à l'inclusion (c'est-à-dire <50 cellules/ μ 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 7).

Tableau 7 : 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/ μ L) 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 ¹ :		
0	32,7 %	2,0 %
1	44,5 %	7,4 %
2	58,2 %	31,7 %
≥ 3	62 %	38,6 %

¹D'après le score GSS.

Études chez des patients adultes pré-traités par antirétroviraux et infectés par un virus 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.

Chez ces sujets, l'utilisation du maraviroc n'était pas associée à une diminution significative de l'ARN du VIH-1 comparativement au placebo et aucun effet délétère sur le taux de CD4+ n'a été rapporté.

Étude chez des patients adultes naïfs de traitement et infectés par un virus à tropisme CCR5

Une étude (MERIT), randomisée, en double aveugle, a évalué 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 VIH-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'événements indésirables (15 vs 49).

Études chez des patients adultes 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 à tropisme CCR5 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).

Études chez des patients pédiatriques pré-traités par antirétroviraux et infectés par un virus à tropisme CCR5

L'étude A4001031 est une étude ouverte, multicentrique, chez des patients pédiatriques (âgés de 2 ans à moins de 18 ans) infectés par un VIH-1 à tropisme CCR5 déterminé par le test Trofile sensible. Au moment du screening, les sujets devaient avoir une quantité d'ARN VIH-1 supérieure à 1 000 copies par mL.

Tous les sujets (n = 103) recevaient du maraviroc deux fois par jour et un TFO. La posologie du maraviroc était basée sur la surface corporelle et les doses étaient ajustées en fonction de la prise par le sujet d'inhibiteurs et/ou d'inducteurs puissants du CYP3A.

Chez les sujets pour lesquels le test de tropisme était concluant, un virus à tropisme CXCR4 / double mixte a été détecté dans environ 40 % des échantillons screenés (8/27 soit 30 % des sujets âgés de 2 à 6 ans, 31/81 soit 38 % des sujets âgés de 6 à 12 ans et 41/90 soit 46 % des sujets âgés de 12 à 18 ans), ce qui souligne l'importance du test de tropisme également dans la population pédiatrique.

La population était constituée par 52 % de personnes de sexe féminin et par 69 % de sujets d'origine africaine, avec un âge moyen de 10 ans (allant de 2 à 17 ans). A l'inclusion, la charge virale plasmatique ARN VIH-1 était de 4,3 log₁₀ copies/mL (allant de 2,4 à 6,2 log₁₀ copies/mL), le taux moyen de cellules CD4+ était de 551 cellules/mm³ (allant de 1 à 1654 cellules/mm³) et le taux moyen de CD4+ en % était de 21 % (allant de 0% à 42%).

A la semaine 48, en utilisant l'analyse « oubli, switch ou arrêt égal échec », 48 % des sujets traités par maraviroc et TFO ont eu une charge virale plasmatique ARN VIH-1 inférieure à 48 copies/mL et 65 % une charge virale inférieure à 400 copies/mL. L'augmentation du taux moyen de cellules CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 était de 247 cellules/mm³ (augmentation taux moyen en % était de 5 %).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption du maraviroc est variable avec des pics multiples. Les concentrations plasmatiques maximales médianes de maraviroc sont atteintes 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 % et l'administration de 75 mg de solution buvable avec un petit-déjeuner riche en graisses a réduit l'ASC du maraviroc de 73% chez des volontaires sains adultes. Les études avec les comprimés ont démontré un effet réduit de l'alimentation à des doses plus importantes.

Il n'y avait aucune restriction alimentaire dans les études chez l'adulte (utilisant la formulation en comprimé) ou dans l'étude pédiatrique (utilisant les formulations en comprimé et en solution buvable). Les résultats n'ont indiqué aucun problème d'efficacité ou de tolérance en lien avec l'alimentation ou avec l'administration à jeun. Par conséquent, le maraviroc en comprimé ou en solution buvable peut être pris avec ou sans nourriture aux doses recommandées chez les adultes, les adolescents et les enfants (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 (environ 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 ¹⁴C, 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.

Populations de patients particulières :

Population pédiatrique

Au stade de la recherche de dose de l'essai clinique A4001031, la pharmacocinétique intensive du maraviroc a été évaluée chez 50 sujets pédiatriques pré-traités âgés de 2 à 18 ans (poids de 10,0 à 57,6 kg) et infectés par le VIH-1 à tropisme CCR5. Les doses ont été données avec de la nourriture durant la phase de pharmacocinétique intensive et optimisées pour atteindre une concentration moyenne sur l'intervalle posologique (C_{avg}) de plus de 100 ng/mL ; en dehors de cette phase, le maraviroc a été donné avec ou sans nourriture. La dose initiale de maraviroc a été adaptée aux différentes tranches de surface corporelle (en m²) de l'enfant et de l'adolescent, à partir des doses adultes utilisant une surface corporelle de 1,73 m². De plus, la posologie prenait en compte la prise par les sujets d'inhibiteurs puissants du CYP3A (38/50), d'inducteurs puissants du CYP3A (2/50) ou d'autres médicaments concomitants faisant partie du TFO qui ne sont ni des inhibiteurs puissants du CYP3A ni des inducteurs puissants du CYP3A (10/50). La pharmacocinétique de population a été évaluée chez tous les sujets dont les 47 sujets additionnels qui ont reçu des inhibiteurs puissants du CYP3A qui n'ont pas participé à la phase de recherche de dose. L'impact des inhibiteurs et/ou des inducteurs puissants du CYP3A sur les paramètres pharmacocinétiques du maraviroc chez les patients pédiatriques était similaire à celui observé chez les adultes.

La catégorisation par tranches de surface corporelle (en m²) a été modifiée par une catégorisation par tranches de poids corporel (en kg) pour simplifier la posologie et réduire les erreurs posologiques (voir rubrique 4.2). L'utilisation de doses basées sur le poids (en kg) chez les patients pédiatriques infectés par le VIH-1 pré-traités résulte en des expositions au maraviroc similaires à celles observées chez les adultes pré-traités qui reçoivent les doses recommandées avec des médicaments concomitants. Le profil pharmacocinétique du maraviroc chez l'enfant âgé de moins de 2 ans 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_{inf} (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 ≤ 80 mL/min, n=6) et une insuffisance rénale modérée ($CL_{cr} \geq 30$ et ≤ 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.

Pharmacogénomique

La pharmacocinétique du maraviroc dépend de l'activité et du taux d'expression du CYP3A5, qui peuvent être modulés par une variation génétique. Chez les sujets présentant un CYP3A5 fonctionnel (allèle CYP3A5*1), une plus faible exposition au maraviroc a été rapportée par rapport aux sujets chez lesquels l'activité du CYP3A5 est défectueuse (par exemple : CYP3A5*3, CYP3A5*6 et CYP3A5*7). La fréquence allélique du CYP3A5 dépend de l'origine ethnique : la majorité des Caucasiens (~90 %) sont des métaboliseurs lents des substrats du CYP3A5 (c'est-à-dire des sujets ne

présentant aucune copie des allèles fonctionnels du CYP3A5) alors qu'environ 40 % des afro-américains et 70 % des africains sub-sahariens s'avèrent être des métaboliseurs rapides (c'est-à-dire des sujets présentant deux copies d'allèles fonctionnels du CYP3A5).

Dans une étude de Phase 1 réalisée chez des sujets sains qui recevaient 300 mg de maraviroc deux fois par jour, les sujets noirs possédant un génotype du CYP3A5 leur conférant une métabolisation rapide du maraviroc (2 allèles du CYP3A5*1 ; n = 12) avaient une ASC respectivement de 37% et 26% plus faibles par rapport à des sujets noirs (n=11) et caucasiens (n=12) avec un génotype du CYP3A5 leur conférant une métabolisation lente du maraviroc (pas d'allèle CYP3A5*1). La différence d'exposition au maraviroc entre les métaboliseurs lents et les métaboliseurs rapides du CYP3A5 était moins importante lorsque le maraviroc était administré avec un inhibiteur puissant du CYP3A : chez les métaboliseurs rapides du CYP3A5 (n = 12), l'ASC du maraviroc, mesurée après administration de 150 mg de maraviroc une fois par jour + darunavir/cobicistat (800/150 mg), était 17 % plus faible par rapport à celle observée chez les métaboliseurs lents du CYP3A5 (n = 11).

Tous les sujets de l'étude de Phase 1 ont atteint des concentrations de C_{moy} pouvant être associées à une efficacité quasi-maximale du maraviroc (75 ng/mL) dans l'étude de Phase 3 réalisée chez des patients adultes non préalablement traités par antirétroviraux (MERIT). Par conséquent, en dépit des différences en termes de prévalence des génotypes du CYP3A5 en fonction de l'origine ethnique, l'influence du génotype du CYP3A5 sur l'exposition au maraviroc n'est pas considérée comme étant cliniquement significative ; aucun ajustement posologique du maraviroc en fonction du génotype du CYP3A5 ou de l'origine ethnique n'est nécessaire.

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 la souris.

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. DONNÉES 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 (E171)
Macrogol 3350
Talc
Lécithine de soja
Laque d'aluminium de carmin d'indigo (E132)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

CELSENTRI 150 mg comprimés pelliculés

Flacons de polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant en polypropylène et un film en aluminium/polyéthylène scellé par chaleur à induction, contenant 60 comprimés pelliculés.

Plaquettes thermoformées en chlorure de polyvinyle (PVC) renforcé par un film d'opercule sécurité enfant en aluminium/polyéthylène téréphtalate (PET), disponibles dans une boîte contenant 30, 60 ou 90 comprimés pelliculés et en conditionnements multiples de 180 (2 boîtes de 90) comprimés pelliculés.

CELSENTRI 300 mg comprimés pelliculés

Flacons de polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant en polypropylène et un film en aluminium/polyéthylène scellé par chaleur à induction, contenant 60 comprimés pelliculés.

Plaquettes thermoformées en chlorure de polyvinyle (PVC) renforcé par un film d'opercule sécurité enfant en aluminium/polyéthylène téréphtalate (PET), disponibles dans une boîte contenant 30, 60 ou 90 comprimés pelliculés et en conditionnements multiples de 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 MARCHÉ

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CELSENTRI 150 mg comprimés pelliculés
EU/1/07/418/001 (60 comprimés)
EU/1/07/418/002 (30 comprimés)
EU/1/07/418/003 (60 comprimés)
EU/1/07/418/004 (90 comprimés)
EU/1/07/418/005 (2 x 90 comprimés – conditionnement multiple)

CELSENTRI 300 mg comprimés pelliculés
EU/1/07/418/006 (60 comprimés)
EU/1/07/418/007 (30 comprimés)
EU/1/07/418/008 (60 comprimés)
EU/1/07/418/009 (90 comprimés)
EU/1/07/418/010 (2 x 90 comprimés – conditionnement multiple)

9. DATE DE PREMIÈRE 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

20 novembre 2025 (v27)

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