

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{PR}**CELSENTRI**[®]

maraviroc

Comprimés à 150 et à 300 mg

Antagoniste du CCR5

ViiV Soins de santé ULC
8455, route Transcanadienne
Montréal (Québec)
H4S 1Z1

Date de révision :
16 août 2011

Numéro de contrôle :

© 2011 ViiV Soins de santé ULC. Tous droits réservés.

® CELSENTRI est une marque déposée, utilisée sous licence par ViiV Soins de santé ULC.

*ViiV Soins de santé et le logo ViiV Healthcare sont des marques de commerce utilisées sous licence par ViiV Soins de santé ULC.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	32
SURDOSAGE	35
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	35
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	41
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	42
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	43
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	43
ESSAIS CLINIQUES	44
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	55
TOXICOLOGIE	59
RÉFÉRENCES	63
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	64

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	<ul style="list-style-type: none">Comprimés pelliculés à 150 mg et à 300 mg de maraviroc	Sans objet. <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Présentation, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

CELSENTRI[®] (maraviroc) est indiqué en association avec d'autres agents antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1 à tropisme CCR5 chez les adultes.

L'indication est fondée sur des données d'efficacité et d'innocuité obtenues lors de 2 essais contrôlés contre placebo menés à double insu auprès de patients ayant déjà suivi un traitement et d'un essai comparatif mené à double insu auprès de patients n'ayant jamais suivi de traitement auparavant (*voir la description des études à la section **ESSAIS CLINIQUES***).

Les éléments suivants doivent être pris en considération au moment de l'instauration du traitement par CELSENTRI[®].

- Les adultes infectés exclusivement par le VIH-1 à tropisme CCR5 devraient prendre CELSENTRI[®].
- On doit confirmer le tropisme CCR5 à l'aide d'une épreuve de tropisme à haute sensibilité avant d'entreprendre le traitement par CELSENTRI[®]. La prolifération d'un VIH-1 préexistant à tropisme CXCR4 ou à tropisme double/mixte, dont le taux auparavant faible n'avait pas permis d'en déceler la présence à l'épreuve de tropisme au moment du dépistage, a été associée à un échec virologique du traitement par CELSENTRI[®] (*voir la section **MICROBIOLOGIE***).
- CELSENTRI[®] n'est pas recommandé chez les patients infectés par le VIH-1 à tropisme double/mixte ou à tropisme CXCR4, car CELSENTRI[®] ne s'est pas révélé efficace dans ces cas-là, au cours d'une étude de phase II.

- Chez la population qui n'avait jamais suivi de traitement avant l'étude, l'échec virologique et le développement d'une résistance à la lamivudine ont été plus fréquents chez les sujets traités par CELSENTRI[®] que chez ceux qui ont reçu l'éfavirenz (*voir les sections MICROBIOLOGIE et ESSAIS CLINIQUES*).
- Enfants (< 16 ans) : L'innocuité et l'efficacité de CELSENTRI[®] n'ont pas été établies chez l'enfant.
- Personnes âgées (> 65 ans) : En général, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre CELSENTRI[®] à des patients âgés (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières*).

CONTRE-INDICATIONS

CELSENTRI[®] (maraviroc) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au maraviroc ou à l'un des ingrédients du produit. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Des cas d'hépatotoxicité ont été signalés chez des patients recevant CELSENTRI. L'hépatotoxicité peut être précédée d'une réaction allergique systémique, comprenant des éruptions cutanées et des démangeaisons, une éosinophilie ou un taux élevé d'IgE. On doit examiner immédiatement tout patient qui présente des signes ou des symptômes d'hépatite aiguë ou de réaction allergique et, si nécessaire, envisager l'arrêt du traitement par CELSENTRI (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, ci-dessous*).

Généralités

CELSENTRI[®] (maraviroc) doit être administré dans le cadre d'un régime thérapeutique comprenant plus d'un antirétroviral en association. À l'instar des autres antirétroviraux, CELSENTRI[®] doit être associé de façon optimale à d'autres antirétroviraux auxquels le virus du patient est sensible. Le médecin doit veiller à ajuster la dose de CELSENTRI[®] de façon appropriée lorsque CELSENTRI[®] est administré en concomitance avec des inhibiteurs et/ou des inducteurs du CYP3A4, puisque ceux-ci peuvent influencer sur la concentration et les effets thérapeutiques du maraviroc (*voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

On doit déterminer le tropisme à l'aide d'une épreuve de tropisme à haute sensibilité avant d'entreprendre le traitement; toutefois, les tests peuvent ne pas détecter les faibles taux de variantes à tropisme double/mixte ou à tropisme CXCR4. Lors d'une étude de phase II, CELSENTRI[®] ne s'est pas révélé efficace contre le virus utilisant un corécepteur double/mixte ou le corécepteur CXCR4 (*voir la section* **ESSAIS CLINIQUES**).

Des études sont actuellement en cours pour évaluer les répercussions à long terme de l'inhibition du corécepteur CCR5 par CELSENTRI[®].

Cardiovasculaire

CELSENTRI[®] doit être prescrit avec prudence aux patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou présentant un risque de trouble cardiovasculaire. Des cas d'ischémie myocardique et d'infarctus du myocarde ont été signalés chez 11 sujets (1,3 %) recevant CELSENTRI[®] durant les études de phase III menées auprès d'une population déjà traitée (exposition totale de 609 patients-années [300 à la dose administrée 1 f.p.j. et 309 à la dose administrée 2 f.p.j.]). Ces manifestations se sont surtout produites chez des sujets qui présentaient des facteurs de risque cardiaque ou qui avaient une maladie cardiaque préexistante, ce qui a empêché d'établir s'il existait un lien de causalité avec CELSENTRI[®].

Dans l'étude de phase IIb/III menée auprès d'une population qui n'avait jamais suivi de traitement auparavant, 3 sujets (0,8 %) traités par CELSENTRI[®] ont présenté des manifestations liées à des cardiopathies ischémiques de même que 5 sujets (1,4 %) ayant reçu l'éfavirenz (exposition totale de 506 et 508 patients-années pour CELSENTRI[®] et l'éfavirenz, respectivement).

Hypotension orthostatique et syncope

Des cas d'hypotension orthostatique et de syncope liés à CELSENTRI[®] ont été signalés durant les études de phase III chez des patients infectés par le VIH (ayant déjà été traités ou n'ayant jamais suivi de traitement auparavant) qui recevaient le médicament à la dose recommandée (*voir la section* **EFFETS INDÉSIRABLES**). Des cas semblables ont aussi été observés durant des études de phase I chez des volontaires sains qui ont reçu des doses plus élevées.

Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance rénale terminale courent un risque accru d'hypotension orthostatique en raison d'une exposition accrue au maraviroc. Les patients dont la fonction rénale est altérée présentent fréquemment des affections concomitantes de nature cardiovasculaire et sont donc exposés à un risque accru de subir des événements cardiovasculaires déclenchés par l'hypotension orthostatique. L'emploi de CELSENTRI[®] chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance rénale terminale ne devrait être considéré que si aucune autre option thérapeutique n'est envisageable et si ces patients ne reçoivent pas un inducteur ou un inhibiteur puissant du CYP3A en concomitance. Si les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance rénale terminale présentent des symptômes d'hypotension orthostatique alors qu'ils prennent CELSENTRI[®] à raison de 300 mg 2 fois par jour,

la dose doit passer à 150 mg 2 fois par jour (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre CELSENTRI® à des patients ayant des antécédents d'hypotension orthostatique ou recevant en concomitance des médicaments dont on sait qu'ils abaissent la tension artérielle.

Immunitaire

Syndrome de reconstitution immunitaire

Durant la phase initiale du traitement, les patients qui répondent aux antirétroviraux peuvent présenter une réponse inflammatoire à des infections opportunistes latentes ou résiduelles (par exemple, complexe *Mycobacterium avium* [CMA], cytomégalovirus [CMV], pneumonie à *Pneumocystis carinii* [PPC] ou tuberculose), lesquelles peuvent nécessiter d'autres évaluations et traitements.

Risque potentiel d'infection ou de cancer

L'effet antagoniste de CELSENTRI® sur le corécepteur CCR5 peut altérer la fonction immunitaire et potentiellement augmenter le risque d'infection et/ou de cancer.

Durant les études de phase III menées auprès d'une population ayant déjà été traitée, certaines infections (voies respiratoires supérieures et herpès) étaient plus fréquentes tandis que d'autres (pneumonie) étaient plus rares chez les patients recevant CELSENTRI® que chez les patients recevant le placebo (*voir la section EFFETS INDÉSIRABLES*). En général la fréquence et la gravité des infections et des infections de catégorie C définissant le sida étaient semblables dans le groupe CELSENTRI® et le groupe placebo.

Dans l'étude de phase IIb/III menée auprès d'une population qui n'avait jamais suivi de traitement auparavant, l'incidence ajustée selon l'exposition des événements de catégorie C définissant le sida était de 1,8 par 100 patients-années d'exposition chez les sujets traités par CELSENTRI®, comparativement à 2,4 chez ceux ayant reçu l'éfavirenz.

L'apparition de symptômes d'infection doit être étroitement surveillée chez les patients traités par CELSENTRI®.

On n'a pas observé d'augmentation de la fréquence de cancer chez les patients traités par CELSENTRI® durant les études de phase III. Un suivi de longue durée est nécessaire afin de déterminer si CELSENTRI® augmente le risque de cancer. Dans les études menées auprès d'une population ayant déjà été traitée, le taux de cancer par 100 patients-années d'exposition, ajusté selon l'exposition, était de 4,6 chez les sujets traités par CELSENTRI®, comparativement à 9,3 chez ceux ayant reçu un placebo. Chez les sujets qui n'avaient jamais suivi de traitement auparavant, ces taux étaient de 1,0 et de 2,4 par 100 patients-années d'exposition pour le CELSENTRI® et l'éfavirenz, respectivement.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Un cas d'hépatotoxicité possiblement causée par CELSENTRI[®], accompagnée de symptômes d'allergie, a été signalé durant une étude auprès de volontaires sains. En outre, dans les études auprès de patients déjà traités contre le VIH, on a noté une augmentation de fréquence des effets indésirables hépatiques, quoiqu'il n'y ait pas eu d'augmentation globale de la fréquence des anomalies des épreuves de la fonction hépatique de grade 3 ou 4 selon la classification de l'ACTG. Les cas de troubles hépatobiliaires ont été moins nombreux chez les patients sous CELSENTRI[®] qui n'avaient jamais été traités auparavant, mais de façon générale, la fréquence des événements indésirables de nature hépatique et des anomalies des épreuves de la fonction hépatique de grade 3 ou 4 selon la classification de l'ACTG était semblable dans une telle population chez les groupes CELSENTRI[®] et éfavirenz (*voir la section EFFETS INDÉSIRABLES*).

L'arrêt du traitement par CELSENTRI[®] doit être envisagé chez les patients présentant des signes ou des symptômes d'hépatite aiguë, surtout si on soupçonne une hypersensibilité liée au médicament ou qu'on observe un taux élevé de transaminases hépatiques associé à une éruption cutanée ou à d'autres symptômes systémiques évoquant une hypersensibilité (p. ex., éruption cutanée et démangeaisons, éosinophilie ou taux élevé d'IgE).

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit CELSENTRI[®] à des patients présentant une altération de la fonction hépatique préexistante ou une infection concomitante par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Il faut envisager l'interruption ou l'arrêt du traitement si des signes d'aggravation de l'atteinte hépatique apparaissent.

L'efficacité et l'innocuité de CELSENTRI[®] n'ont pas été étudiées précisément chez les patients ayant une affection hépatique importante sous-jacente. Cependant, on a observé des concentrations de maraviroc accrues chez des patients ayant une atteinte hépatique modérée (*voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques – Insuffisance hépatique***).

Parmi les patients admis aux études de phase III, environ 6 % étaient aussi infectés par le virus de l'hépatite B et 6 % l'étaient par le virus de l'hépatite C, des quantités trop faibles pour permettre d'évaluer le risque d'effets indésirables hépatiques de CELSENTRI[®] au sein de cette population particulière de patients (*voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques – Insuffisance hépatique***).

Rénale

Altération de la fonction rénale

CELSENTRI® ne doit pas être administré aux patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance rénale terminale ($CL_{cr} < 30$ mL/min) qui prennent des inducteurs ou inhibiteurs puissants du CYP3A. Aucune étude n'a été menée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance rénale terminale traités en concomitance par des inducteurs ou inhibiteurs puissants du CYP3A. Par conséquent, aucune dose de CELSENTRI® ne peut être recommandée (voir les sections **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Les patients dont la fonction rénale est altérée présentent fréquemment des affections concomitantes de nature cardiovasculaire et sont donc exposés à un risque accru de subir des événements cardiovasculaires déclenchés par l'hypotension orthostatique. L'emploi de CELSENTRI® chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance rénale terminale ne devrait être considéré que si aucune autre option thérapeutique n'est envisageable et si ces patients ne reçoivent pas un inducteur ou un inhibiteur puissant du CYP3A en concomitance (voir les sections **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Les doses recommandées de CELSENTRI® pour les patients dont la fonction rénale est altérée ($CL_{cr} \leq 80$ mL/min) sont fondées sur les résultats d'une étude de pharmacocinétique menée chez des sujets en santé présentant divers degrés d'insuffisance rénale. La pharmacocinétique du maraviroc chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère à modérée était similaire à celle des sujets dont la fonction rénale est normale (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Le tableau 9 donne des lignes directrices concernant l'ajustement de l'intervalle posologique en fonction du degré d'atteinte rénale selon si ces derniers prennent ou ne prennent pas des inhibiteurs puissants du CYP3A4 en concomitance (voir les sections **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Populations particulières

Grossesse, fertilité et reproduction : Des études sur le développement embryonnaire et fœtal chez le rat et le lapin n'ont montré aucun signe de lésion fœtale causée par le maraviroc. Des études sur le développement pré et postnatal ont révélé une légère augmentation de l'activité motrice, tant au sevrage que durant la vie adulte, chez les rejetons mâles dont la mère avait reçu une dose élevée, alors qu'aucun effet sur les rejetons femelles n'a été observé. L'administration de maraviroc à la mère durant la gestation n'a pas eu d'effet sur le développement subséquent de la progéniture, y compris sur la fertilité et la fonction reproductrice (voir la section **TOXICOLOGIE, Fertilité et reproduction**).

On ne dispose d'aucune donnée clinique pertinente sur l'exposition au maraviroc durant la grossesse. Or, comme les études sur les animaux ne sont pas toujours fiables pour prédire la réponse chez l'humain, le maraviroc devrait être administré aux femmes enceintes seulement si les bienfaits éventuels l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Registre des patientes prenant un agent antirétroviral pendant la grossesse : Un registre spécial a été établi, afin de surveiller l'issue de la grossesse chez les femmes enceintes exposées à CELSENTRI® et à d'autres antirétroviraux. Les médecins sont invités à y inscrire leurs patientes en communiquant avec le service de l'Innocuité des médicaments de ViiV Soins de santé ULC (1-877-393-8448).

Femmes qui allaitent : Pour prévenir la transmission du VIH, les femmes infectées par le VIH ne doivent jamais allaiter. Des études sur l'allaitement chez des rates démontrent que le maraviroc est excrété de façon importante dans leur lait. On ignore si le maraviroc passe dans le lait humain. On doit aviser les mères traitées par CELSENTRI® de ne pas allaiter, afin de prévenir la transmission du VIH à leur nourrisson ou l'apparition de tout effet indésirable possible chez ce dernier.

Pédiatrie (< 16 ans) : La pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité du maraviroc chez l'enfant n'ont pas été établies. Par conséquent, le maraviroc ne doit pas être administré aux enfants.

Gériatrie (> 65 ans) : En raison du nombre insuffisant de sujets âgés de 65 ans ou plus ayant participé aux études cliniques sur le maraviroc, il est impossible de déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes. En général, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre CELSENTRI® à des patients âgés, car l'altération de la fonction hépatique ou rénale et les affections ou les médications concomitantes sont plus fréquentes dans cette population.

Sexe et race : L'analyse démographique de la pharmacocinétique de CELSENTRI®, fondée sur les données groupées des essais de phase I/IIa, indique que si le sexe n'influe pas sur la pharmacocinétique de ce produit, le sujet asiatique représentatif est soumis à une exposition de 26,5 % supérieure à celle observée chez le sujet blanc représentatif. Cependant, une étude conçue spécialement pour déterminer les écarts pharmacocinétiques entre des sujets blancs et singapouriens n'a révélé aucune différence à ce chapitre.

La modélisation des données pharmacocinétiques démographiques issues de l'étude menée auprès d'une population qui n'avait jamais été traitée auparavant (MERIT) a révélé chez le sujet noir représentatif une concentration moyenne de 17,5 % supérieure à celle observée chez le sujet blanc représentatif. La femme représentative présentait une concentration moyenne de 13,7 % supérieure à celle notée chez l'homme représentatif.

La variation de l'exposition au maraviroc est mineure et, conséquemment, peu susceptible de comporter un risque sur les plans de l'efficacité, de l'innocuité ou de la tolérabilité. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction du sexe ou de la race.

Patients aussi infectés par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C : L'innocuité et l'efficacité de CELSENTRI® n'ont pas été étudiées précisément chez les patients ayant une infection concomitante par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Par conséquent, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre CELSENTRI® à ces patients.

Ajustement posologique : Les médecins doivent veiller à ajuster adéquatement la posologie de CELSENTRI® lorsque ce dernier est administré concomitamment avec des inhibiteurs et/ou des inducteurs puissants du CYP 3A4, puisque la concentration et les effets thérapeutiques de CELSENTRI® pourraient s'en trouver affectés (*voir les sections INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES* ou *POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*). Veuillez également consulter la monographie respective des autres produits antirétroviraux administrés en association.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Le profil d'innocuité global de CELSENTRI® (maraviroc) est fondée sur les données provenant de plus de 2000 patients et volontaires sains qui ont reçu au moins 1 dose de maraviroc au cours des diverses études cliniques. Plus particulièrement, la gamme des effets indésirables de CELSENTRI® a été établie auprès de 1374 sujets infectés par le VIH-1 qui ont reçu au moins 1 dose de CELSENTRI® au cours des études cliniques. Ce nombre comprend 426 sujets déjà traités et 360 sujets traités pour la première fois qui ont reçu la dose recommandée de 300 mg, 2 fois par jour, de même que 588 autres patients déjà traités et traités pour la première fois qui ont reçu une dose de 300 mg, 1 fois par jour. L'évaluation des manifestations indésirables attribuées au traitement se fonde sur l'analyse de données groupées de 2 études de phase IIb/III sur la dose recommandée menées auprès de sujets déjà traités (MOTIVATE 1 et MOTIVATE 2) et d'une étude menée auprès d'adultes traités pour la première fois (MERIT), tous infectés par le VIH-1 à tropisme CCR5.

L'évaluation des manifestations indésirables est fondée sur l'analyse des données sur la dose recommandée issues de 2 études de phase III menées auprès de patients adultes ayant déjà fait l'objet d'un traitement (données groupées des essais MOTIVATE 1 et MOTIVATE 2) et d'une étude menée auprès de patients adultes n'ayant jamais suivi de traitement auparavant (étude MERIT), dont tous les patients étaient infectés par le VIH-1 à tropisme CCR5. Dans ces études, la durée médiane du traitement par le maraviroc a été de 48 semaines, et l'exposition totale à CELSENTRI® administré 2 fois par jour a été de 309 patients-années, comparativement à 111 patients-années pour le placebo.

Durant ces 2 études, environ 50,5 % des patients traités par le maraviroc ont signalé au moins 1 manifestation indésirable liée au traitement. Les manifestations indésirables les plus fréquentes à la dose recommandée, abstraction faite de leur fréquence lors du traitement de base optimisé administré seul, ont été la diarrhée, les nausées et les céphalées. La plupart des manifestations indésirables signalées étaient d'intensité légère ou modérée. Les plus fréquentes manifestations indésirables de grade 3 ou 4 chez les patients recevant CELSENTRI® à 300 mg 2 fois par jour dans ces 2 études concernaient les résultats d'analyse de la fonction hépatique (5,16 %) et les troubles

fébriles (2,58 %). Toutes les autres manifestations indésirables de grade 3 ou 4 sont survenues chez moins de 2 % des patients.

Au total, 88 patients (20,7 %) recevant CELSENTRI® à 300 mg 2 fois par jour ont signalé au moins une manifestation indésirable grave, et la manifestation indésirable grave était jugée au moins possiblement liée au traitement dans 13 de ces cas (3,1 %) : hausse du taux de transaminases; éruption cutanée généralisée; mucormycose, myosite; augmentation des nausées et des vomissements; syncope et pancytopénie; diarrhée; syncope et hypotension orthostatique; hausse du taux d'enzymes hépatiques; pneumonie, cancer de l'œsophage; perte de conscience; insuffisance hépatique; cancer du cholédoque et métastases hépatiques, osseuses et péritonéales.

Durant les 2 études menées auprès de sujets déjà traités, les taux d'abandon du traitement en raison des effets indésirables ont été de 4,5 % chez les patients recevant CELSENTRI® 2 fois par jour et le traitement de base optimisé comparativement à 5,3 % chez les patients recevant un placebo et le traitement de base optimisé. Les manifestations indésirables suivantes ont motivé l'abandon du traitement chez au moins 2 patients : résultats d'épreuves de la fonction hépatique élevés ou anormaux (3 sujets du groupe maraviroc 2 f.p.j.), douleur dans la partie supérieure de l'abdomen (1 sujet du groupe maraviroc 2 f.p.j.), éruption cutanée (1 sujet du groupe maraviroc 2 f.p.j.) et fièvre (1 sujet du groupe maraviroc 2 f.p.j.). Dans l'étude menée auprès de patients traités pour la première fois, le taux d'abandon définitif du traitement observé chez les patients recevant le maraviroc à 300 mg 2 f.p.j. était inférieur à celui noté chez les sujets prenant l'éfavirenz.

Des étourdissements ou des étourdissements orthostatiques ont été signalés par 8,4 % des patients recevant CELSENTRI® et par 8,2 % des patients recevant le placebo; 2 patients (0,5 %) du groupe CELSENTRI® ont abandonné le traitement définitivement (1 en raison d'une syncope, 1 en raison d'une hypotension orthostatique) comparativement à 1 patient (0,5 %) du groupe placebo (en raison d'étourdissements).

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament.

Études menées auprès de sujets ayant déjà été traités (MOTIVATE 1 et MOTIVATE 2)

L'évaluation des manifestations indésirables apparues en cours de traitement est fondée sur l'analyse de données groupées de 2 études menées auprès de patients infectés par le VIH-1 à tropisme CCR5 qui suivaient déjà un traitement. La durée médiane du traitement a été de 48 semaines pour les patients recevant le maraviroc et de 21 semaines pour ceux assignés au placebo. La population à l'étude était composée à 89 % d'hommes et à 84 % de sujets de race blanche. L'âge moyen était de 46 ans (intervalle de 17 à 75 ans). Les patients ont reçu des doses équivalant à 300 mg de maraviroc une ou deux fois par jour.

Les manifestations indésirables le plus souvent signalées durant le traitement par CELSENTRI® 2 fois par jour, et à une fréquence plus élevée que dans le groupe placebo, sans égard à la cause, ont été les suivantes : toux, fièvre, infections des voies respiratoires supérieures, éruptions cutanées et étourdissements. Durant ces 2 études, les taux d'abandon du traitement en raison des effets indésirables ont été de 4,5 % chez les patients recevant CELSENTRI® 2 fois par jour et un traitement de base optimisé et de 5,3 % chez les patients recevant un placebo et un traitement de base optimisé. La plupart des manifestations indésirables signalées étaient d'intensité légère ou modérée. Les données du tableau 1 illustrent les manifestations indésirables survenues durant le traitement par CELSENTRI® 2 fois par jour.

Au total, 233 patients du groupe CELSENTRI® 2 fois par jour (54,7 %) et 84 patients du groupe placebo (40,2 %) ont signalé des infections. Cette différence peut s'expliquer par la plus longue durée du traitement dans le groupe CELSENTRI®. La fréquence ajustée selon l'exposition (nombre de cas par 100 patients-années) était semblable dans les 2 groupes, soit de 133. Des étourdissements ou des étourdissements orthostatiques ont été signalés par 8,4 % des patients recevant CELSENTRI® et 8,2 % des patients recevant le placebo; 2 patients (0,5 %) du groupe CELSENTRI® ont abandonné définitivement le traitement (1 en raison d'une syncope, 1 en raison d'une hypotension orthostatique) comparativement à 1 patient (0,5 %) du groupe placebo (en raison des étourdissements).

Les manifestations indésirables apparues durant le traitement au cours des études menées auprès de patients déjà traités, peu importe leur cause, sont décrites dans le tableau 1. Celui-ci comprend les manifestations signalées par au moins 2 % des sujets ainsi que celles signalées à une plus grande fréquence dans le groupe CELSENTRI® + traitement de base optimisé que du groupe placebo + traitement de base optimisé; les manifestations survenues à une fréquence égale ou supérieure dans le groupe placebo + traitement de base optimisé, après arrondissement, n'y figurent pas.

Tableau 1. Pourcentage de patients traités 2 f.p.j. signalant des manifestations indésirables apparues durant le traitement (toutes causes confondues) (manifestations signalées par \geq 2 % des patients du groupe CELSENTRI® + TBO et plus fréquemment que dans le groupe placebo + TBO). Données groupées sur 48 semaines des études MOTIVATE 1 et MOTIVATE 2 menées auprès de patients déjà traités**

	CELSENTRI® + TBO 2 f.p.j.* n = 426 (%)	Placebo + TBO n = 209 (%)
TROUBLES OCULAIRES		
Infection, irritation et inflammation de la conjonctive	2,3	1,4
Infection et inflammation oculaires et manifestations connexes	2,1	1,0
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX		
Constipation	5,9	2,9

	CELSENTRI[®] + TBO 2 f.p.j.* n = 426 (%)	Placebo + TBO n = 209 (%)
Stomatite, ulcères	2,3	1,9
Signes et symptômes gastro-intestinaux	2,3	1,9
TROUBLES GÉNÉRAUX ET ANOMALIES AU POINT D'ADMINISTRATION		
Fièvre	12,9	8,6
Douleur et inconfort	3,8	2,9
Œdème	3,3	2,9
Signes et symptômes généraux	3,1	2,4
Perception de la température corporelle	2,1	1,9
INFECTIONS ET INFESTATIONS***		
Infection des voies respiratoires supérieures	22,8	12,9
Infection par le virus de l'herpès	7,7	4,3
Sinusite	6,8	3,3
Bronchite	6,6	4,8
Folliculite	3,8	1,9
Pneumonie	2,3	5,3
Verrues anogénitales	2,1	1,4
Grippe	2,1	0,5
Otite moyenne	2,1	0,5
TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION		
Troubles de l'appétit	7,5	6,7
TROUBLES LOCOMOTEURS ET DU TISSU CONJONCTIF		
Signes et symptômes liés aux articulations	6,8	2,9
Douleur musculaire	3,1	0,5
NÉOPLASIE BÉNIGNE, MALIGNE OU NON PRÉCISÉE		
Tumeurs bénignes de la peau	3,1	1,4
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX		
Étourdissements/étourdissements orthostatiques	8,7	8,1
Paresthésie et dysesthésie	4,9	2,9
Anomalies sensorielles	4,0	1,4
Troubles de la conscience	3,8	2,9
Neuropathies périphériques	3,8	2,9

	CELSENTRI[®] + TBO 2 f.p.j.* n = 426 (%)	Placebo + TBO n = 209 (%)
TROUBLES PSYCHIATRIQUES		
Difficulté à s'endormir et à rester endormi	7,7	5,3
Troubles dépressifs	4,2	2,9
Troubles anxieux	3,5	3,3
TROUBLES RÉNAUX ET URINAIRES		
Symptômes relatifs à la vessie ou à l'urètre	4,9	1,4
Signes et symptômes liés à l'appareil urinaire	2,8	1,4
TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX		
Toux et symptômes connexes	13,8	5,3
Signes et symptômes liés aux voies respiratoires supérieures	6,1	3,3
Congestion nasale et inflammation	4,2	2,9
Anomalies de la respiration	3,5	2,4
Bronchospasme et obstruction	2,1	1,9
Troubles des sinus paranasaux	2,8	0,5
TROUBLES DE LA PEAU OU DU TISSU SOUS-CUTANÉ		
Éruption cutanée	10,8	5,3
Troubles des glandes apocrines et eccrines	4,9	3,8
Troubles du derme et de l'épiderme	4,5	4,3
Prurit	3,8	1,9
Lipodystrophie	3,3	0,5
Érythème	2,3	1,0
TROUBLES VASCULAIRES		
Troubles vasculaires hypertensifs	3,1	1,9

* Dose équivalant à 300 mg.

** TBO : traitement de base optimisé.

*** On a utilisé dans le tableau les termes de haut niveau du MedDRA (*High Level Terms*) pour regrouper les termes apparentés pour toutes les catégories d'affections sauf pour la catégorie Infections et infestations, où on a plutôt utilisé les termes privilégiés du MedDRA (*Preferred Terms*), qui comprennent les termes apparentés suivants :

Bronchite : Bronchite, bronchite aiguë, bronchite bactérienne.

Infection par le virus de l'herpès : Herpès génital, herpès simplex, herpèsvirus, herpès ophtalmique, herpès oral, rectite herpétique.

Grippe : Grippe, syndrome grippal.

Pneumonie : Pneumonie, pneumonie lobaire, pneumonie bactérienne, bronchopneumonie.

Sinusite : Sinusite, sinusite aiguë, sinusite chronique, bronchosinusite.

Infection des voies respiratoires supérieures : Infection des voies respiratoires supérieures, laryngite, laryngopharyngite, nasopharyngite, pharyngite, infection des voies respiratoires, rhinite, infection virale des voies respiratoires.

Effets indésirables moins courants observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables suivants sont survenus chez moins de 2 % des patients traités par CELSENTRI®. Ils figurent dans la présente monographie en raison de leur gravité, mais un lien de causalité avec CELSENTRI® n'a pas été établi. La liste ci-dessous ne comprend pas les effets attribués à l'infection sous-jacente par le VIH.

Infections et infestations : endocardite, myosite infectieuse, méningite virale, pneumonie, tréponématose, choc septique.

Néoplasie bénigne ou maligne : néoplasme abdominal, cancer anal, lymphome T ou « nul » anaplasique à grandes cellules, néoplasme malin du cholédoque, néoplasme endocrinien malin ou non précisé, épithélioma basocellulaire, maladie de Bowen, lipome, lymphome, métastases hépatiques, cholangiocarcinome, carcinome de l'œsophage, kératose séborrhéique, épithélioma spinocellulaire, tumeur des glandes sudoripares, néoplasme à la langue (stade de malignité non précisé).

Troubles cardiaques : angine instable, insuffisance cardiaque aiguë, maladie coronarienne, occlusion de l'artère coronaire, infarctus du myocarde, ischémie myocardique.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : surdité.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : dermite exfoliative, purpura.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète sucré, tétanie.

Troubles du système nerveux : aréflexie, accident vasculaire cérébral, convulsions, épilepsie, paralysie faciale, perte de conscience, trouble du système nerveux, névrite, syndrome parkinsonien, petit mal épileptique, polyneuropathie, tremblements (sauf les tremblements héréditaires).

Troubles gastro-intestinaux : diarrhée hémorragique, pancréatite, hémorragie rectale, obstruction du petit intestin, varices œsophagiennes.

Troubles hépatobiliaires : cirrhose hépatique, insuffisance hépatique, ictère cholestatique, thrombose de la veine porte.

Troubles locomoteurs et du tissu conjonctif : myosite, ostéonécrose, rhabdomyolyse, hausse du taux sérique de créatine kinase.

Troubles oculaires : cataracte, ptose palpébrale, glaucome, décollement de la rétine.

Troubles psychiatriques : hallucinations, hallucinations auditives, idées suicidaires.

Troubles rénaux et urinaires : oligurie, polyurie, insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : bronchospasme, hémoptysie, détresse respiratoire, insuffisance respiratoire.

Troubles sanguins et lymphatiques : aplasie médullaire, insuffisance médullaire, coagulopathie, anémie hémolytique, anémie hypoplasique, leucopénie, lymphadénopathie, neutropénie, pancytopénie.

Troubles vasculaires : artériosclérose aortique, embolie périphérique, vascularite thrombose veineuse.

Anomalies des épreuves de laboratoire

Le tableau 2 illustre les anomalies aux épreuves de laboratoire de grade 3 ou 4 apparues durant le traitement chez au moins 2 % des patients recevant CELSENTRI®.

Tableau 2. Variation maximale des résultats d'épreuves de laboratoire (sans égard aux valeurs initiales) Fréquence \geq 2 % d'anomalies de grade 3 ou 4 (selon les critères de l'ACTG) durant les études menées auprès de patients déjà traités (MOTIVATE 1 et MOTIVATE 2), analyse des données groupées sur 48 semaines

Paramètre (terme privilégié), %	Valeur seuil	CELSENTRI® 2 f.p.j. + TBO <i>n</i> = 421* %	Placebo + TBO <i>n</i> = 207* %
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
Amylase	> 2,0 x LSN	5,7	5,8
Lipase	> 2,0 x LSN	4,9	6,3
Numération absolue des neutrophiles	< 750/mm ³	4,3	2,4

* Pourcentages fondés sur le nombre total de patients évalués pour chaque paramètre de laboratoire.
LSN = limite supérieure de la normale.

Étude menée auprès de patients traités pour la première fois (MERIT)

Manifestations indésirables apparues en cours de traitement

Dans une étude comparative et à double insu, menée auprès de 721 patients traités pour la première fois, recevant CELSENTRI® à 300 mg 2 f.p.j. (*n* = 360) ou l'éfavirenz (*n* = 361) en association avec la zidovudine/lamivudine pendant 48 semaines, les manifestations indésirables les plus courantes

dont la gravité était au moins modérée (fréquence > 5 %) étaient les manifestations gastro-intestinales, les infections des voies respiratoires supérieures, l'asthénie et les céphalées.

Les manifestations indésirables qui sont apparues en cours de traitement chez ≥ 2 % des patients, qu'ils aient appartenu au groupe CELSENTRI[®] ou éfavirenz, et dont la gravité était au moins modérée (grades 2-4) sont présentées au tableau 3.

Tableau 3. Pourcentage de sujets ayant présenté les manifestations indésirables choisies, apparues en cours de traitement (toutes causes confondues, ≥ 2 % chez l'un ou l'autre des groupes de traitement et de gravité au moins modérée). Données sur 96 semaines chez des sujets traités pour la première fois (étude MERIT)

	CELSENTRI[®] à 300 mg 2 f.p.j. + ZDV/LMV	ÉFAVIRENZ à 600 mg 1 f.p.j. + ZDV/LMV
	<i>n</i> = 360 (%)	<i>n</i> = 361 (%)
TROUBLES SANGUINS ET LYMPHATIQUES		
Anémies	4,0	2,0
Neutropénies	3,0	3,0
TROUBLES DE L'OREILLE ET DU LABYRINTHE		
Signes et symptômes liés à l'oreille interne	0,6	2,0
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX		
Symptômes de nausées et vomissements	13,0	10,0
Diarrhée	5,0	7,0
Douleur gastro-intestinale et abdominale	6,0	7,0
Flatulence, ballonnement et distension	3,0	2,0
TROUBLES GÉNÉRAUX ET ANOMALIES AU POINT D'ADMINISTRATION		
Conditions asthéniques	10,0	8,0
Troubles fébriles	3,0	2,0
INFECTIONS ET INFESTATIONS***		
Infection des voies respiratoires supérieures	11,0	7,0
Bronchite	8,0	4,0
Grippe	4,0	3,0
Infection par le virus de l'herpès	2,0	1,0
Infections bactériennes	2,0	0,3
Sinusite	3,0	2,0
Infections abdominales et gastro-intestinales	3,0	4,0
Zona/varicelle	3,0	3,0
Pneumonie	3,0	2,0
Infections des structures cutanées et des tissus mous	1,0	3,0
Tréponématoses	0,8	2,0
BLESSURES, EMPOISONNEMENTS ET COMPLICATIONS D'UNE INTERVENTION		
Blessures ailleurs qu'au point d'administration	0,6	2,0
TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION		
Troubles de l'appétit	2,0	3,0

	CELSENTRI® à 300 mg 2 f.p.j. + ZDV/LMV	ÉFAVIRENZ à 600 mg 1 f.p.j. + ZDV/LMV
TROUBLES LOCOMOTEURS ET DU TISSU CONJONCTIF		
Signes et symptômes liés au système musculosquelettique ou au tissu conjonctif	4,0	6,0
Signes et symptômes liés aux articulations	2,0	1,0
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX		
Céphalées	8,0	9,0
Signes et symptômes neurologiques	3,0	10,0
Troubles de la conscience	3,0	3,0
Affaiblissement intellectuel (excluant la démence et la perte de mémoire)	0,3	2,0
TROUBLES PSYCHIATRIQUES		
Difficulté à s'endormir et à rester endormi	4,0	5,0
Parasomnies	2,0	5,0
Troubles dépressifs	3,0	4,0
Symptômes anxieux	2,0	2,0
TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASINAUX		
Toux et symptômes connexes	2,0	2,0
TROUBLES DE LA PEAU OU DU TISSU SOUS-CUTANÉ		
Éruption cutanée	2,0	6,0
Dermite et eczéma	0,6	2,0
Prurit	0,6	2,0
TROUBLES VASCULAIRES		
Troubles vasculaires hypertensifs	2,0	2,0

Anomalies des épreuves de laboratoire

**Tableau 4. Variation maximale des résultats d'épreuves de laboratoire (sans égard aux valeurs initiales)
Fréquence ≥ 2 % d'anomalies de grade 3 ou 4 (selon les critères de l'ACTG), données sur 96 semaines chez des patients traités pour la première fois (étude MERIT)**

Paramètre de laboratoire (terme privilégié)	Valeur seuil	CELSENTRI [®] à 300 mg 2 f.p.j. + ZDV/LMV <i>n</i> = 353* %	Éfavirenz à 600 mg 1 f.p.j. + ZDV/LMV <i>n</i> = 350* %
Aspartate aminotransférase	> 5,0 x LSN	4,0	4,0
Alanine aminotransférase	> 5,0 x LSN	3,9	4,0
Créatine kinase		3,9	4,8
Amylase	> 2,0 x LSN	4,3	6,0
Numération absolue des neutrophiles	< 750/mm ³	5,7	4,9
Hémoglobine	< 7,0 g/dL	2,9	2,3

* *n* = nombre total de sujets chez qui une évaluation des anomalies des épreuves de laboratoire a pu être effectuée.
Pourcentages fondés sur le nombre total de patients évalués pour chaque paramètre de laboratoire. Si un même sujet d'un groupe de traitement donné présentait > 1 occurrence d'une même anomalie, seule la plus sévère était prise en compte.
LSN = limite supérieure de la normale.

Effets indésirables moins courants

Les effets indésirables suivants sont survenus chez moins de 2 % des patients traités par CELSENTRI[®]. Ils figurent dans la présente monographie en raison de leur gravité et parce que leur fréquence était supérieure chez les sujets traités par CELSENTRI[®] ou qu'ils constituent des risques possibles en raison du mode d'action. La liste ci-dessous ne comprend pas les effets attribués à l'infection sous-jacente par le VIH.

Infections et infestations : colite causée par *Clostridium difficile*, méningite, pneumonie, choc septique.

Néoplasie bénigne, maligne ou non précisée (y compris kystes et polypes) : néoplasme abdominal, cancer anal, épithélioma basocellulaire, maladie de Bowen, cholangiocarcinome, lymphome diffus à grandes cellules bêta, lymphome, métastases hépatiques, carcinome de l'œsophage, carcinome du rhinopharynx, épithélioma spinocellulaire, épithélioma spinocellulaire de la peau, néoplasme à la langue (stade de malignité non précisé).

Troubles cardiaques : angine instable, insuffisance cardiaque aiguë, maladie coronarienne, occlusion de l'artère coronaire, infarctus du myocarde, ischémie myocardique.

Troubles du système nerveux : accident vasculaire cérébral, convulsions, paralysie faciale, hémianopsie, perte de conscience, lacune du champ visuel.

Troubles hépatobiliaires : cirrhose hépatique, insuffisance hépatique, ictère cholestatique, hypertransaminasémie, ictère.

Troubles locomoteurs et du tissu conjonctif : myosite, ostéonécrose, rhabdomyolyse, hausse du taux sérique de créatine kinase.

Expérience depuis la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été signalés depuis l'homologation de CELSENTRI®.

Néoplasie bénigne, maligne et non précisée (y compris kystes et polypes) : syndrome myélodysplasique.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : syndrome de Stevens-Johnson, lipodystrophie acquise.

Troubles gastro-intestinaux : dysphagie, enflure de la langue.

Troubles pendant la grossesse, la puerpéralité et la périnatalité : avortement spontané.

Puisque ces effets sont signalés de façon volontaire au sein d'une population dont nous ignorons l'ampleur, des estimations de leur fréquence ou leur lien de causalité avec CELSENTRI® ne peuvent être déterminés.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Le maraviroc est métabolisé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4).

L'administration concomitante de CELSENTRI® (maraviroc) et de produits médicinaux qui stimulent le CYP3A4 peut diminuer les concentrations de maraviroc et en réduire l'effet thérapeutique, tout comme l'administration concomitante de CELSENTRI® et de produits médicinaux qui inhibent le CYP3A4 peut faire augmenter la concentration plasmatique de maraviroc. Il est donc recommandé d'ajuster la dose de CELSENTRI® lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec des inhibiteurs ou des inducteurs puissants du CYP3A4 (tableau 7).

Interactions médicament-médicament

Effet du maraviroc sur la pharmacocinétique des médicaments concomitants

Le maraviroc risque peu d'inhiber la biotransformation de médicaments concomitants qui sont métabolisés par le cytochrome P450 puisqu'il n'exerce pas d'effet inhibiteur sur 7 des principales isoenzymes du cytochrome P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4) à des concentrations pertinentes sur le plan clinique *in vitro* (CI₅₀ > 30 µM).

On a mené des études sur les interactions médicamenteuses entre le maraviroc et d'autres médicaments susceptibles d'être administrés en concomitance ou souvent utilisés comme produits témoins pour l'étude des interactions pharmacocinétiques (tableaux 5 et 6). Le maraviroc n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la zidovudine ni sur celle de la lamivudine, ce qui indique qu'il n'a aucun effet sur la clairance rénale ni sur la biotransformation par d'autres voies que le cytochrome P450. Le maraviroc n'a eu aucun effet d'importance clinique sur la pharmacocinétique du midazolam ni sur celles de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel (contraceptifs oraux), ni sur le rapport 6 β -hydroxycortisol/cortisol dans l'urine, ce qui indique qu'il ne stimule pas le CYP3A4 *in vivo*. Malgré l'absence d'inhibition *in vitro* de l'isoenzyme CYP2D6, le maraviroc a haussé le rapport métabolique de la débrisoquine à une dose de 600 mg 1 f.p.j., mais non à la dose de 300 mg 2 f.p.j.

In vitro, le maraviroc inhibe la glycoprotéine P (CI₅₀ = 183 μ M). Les effets systémiques de la glycoprotéine P n'ont probablement aucune incidence, mais en inhibant la glycoprotéine P dans les intestins, le maraviroc risque d'influer sur la biodisponibilité de certains médicaments.

Effet des médicaments concomitants sur la pharmacocinétique du maraviroc

Comme le maraviroc est un substrat du CYP3A4 et de la glycoprotéine P, sa pharmacocinétique risque d'être modifiée par les inhibiteurs et les inducteurs de ces dernières. Le kétoconazole, l'association lopinavir/ritonavir, le ritonavir, l'association darunavir/ritonavir, l'association saquinavir/ritonavir et l'atazanavir (accompagné ou non de ritonavir) – des inhibiteurs du CYP3A4/glycoprotéine P – ont tous fait augmenter la C_{max} et l'ASC du maraviroc (tableau 7), tandis que la rifampine, l'éfavirenz et l'étravirine – des inducteurs du CYP3A4 – les ont fait diminuer (tableau 7).

L'association tipranavir/ritonavir (effet net d'inhibition du CYP3A4 et de stimulation de la glycoprotéine P) n'a pas modifié la pharmacocinétique à l'état d'équilibre du maraviroc. Les substrats et les inhibiteurs de la clairance rénale (cotrimoxazole et ténofovir) n'ont pas modifié la pharmacocinétique du maraviroc (tableau 7).

Tableau 5. Interactions médicamenteuses établies et autres interactions potentiellement significatives : une modification de la dose ou du régime thérapeutique peut être recommandée d'après les résultats d'études sur les interactions ou le risque théorique d'interaction (voir les tableaux 6 et 7)

Classe thérapeutique : médicament	Commentaire d'ordre clinique
Agents antirétroviraux contre le VIH : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)	
Éfavirenz	On a mené une étude d'interaction entre le maraviroc (100 mg 2 f.p.j.) et l'éfavirenz (600 mg 1 f.p.j.). On a observé une diminution de l'exposition au maraviroc (ASC) de 45 % en présence d'éfavirenz. Comme une faible exposition pourrait entraîner l'échec du traitement, la posologie de CELSENTRI [®] doit être portée à 600 mg 2 f.p.j. lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec l'éfavirenz et en l'absence d'un traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4.
Névirapine	Une étude d'interaction auprès de patients infectés par le VIH, qui ont pris une dose unique de maraviroc (300 mg) en concomitance avec de la névirapine (200 mg 2 f.p.j.), de la lamivudine (150 mg 2 f.p.j.) et du ténofovir (300 mg 1 f.p.j.) a montré que l'exposition au maraviroc n'était pas affectée de façon significative par les autres médicaments. CELSENTRI [®] peut donc être administré en concomitance avec la névirapine, la lamivudine et le ténofovir sans ajustement posologique.
Delavirdine (non étudiée)	On n'a pas mené d'étude d'interaction entre le maraviroc et la delavirdine auprès de volontaires sains. Les données pharmacocinétiques chez des patients infectés par le VIH (n = 10) ont montré que la delavirdine agit comme un inhibiteur du CYP3A4 et ont révélé des concentrations accrues de maraviroc. Par conséquent, la posologie de CELSENTRI [®] doit être diminuée à 150 mg, 2 f.p.j., lorsqu'on administre le maraviroc en concomitance avec la delavirdine.
Étravirine	On a mené une étude d'interaction entre le maraviroc (300 mg 2 f.p.j.) et l'étravirine (200 mg 2 f.p.j.). On a observé une diminution de l'exposition au maraviroc (ASC) en présence d'étravirine (facteur de 0,47). Le maraviroc n'a pas influé sur l'exposition à l'étravirine. Conséquent, la posologie de CELSENTRI [®] devrait être portée à 600 mg 2 f.p.j. lorsqu'il est administré en concomitance avec l'étravirine et en l'absence d'un traitement par un IP (à l'exception de l'association tipranavir/ritonavir) ou un autre inhibiteur puissant du CYP3A4.
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)	
Ténofovir	On a mené une étude d'interaction entre le maraviroc (300 mg 2 f.p.j.) et le ténofovir (300 mg 2 f.p.j.). On n'a observé aucun changement d'importance clinique de l'exposition au maraviroc (ASC) en présence de ténofovir. L'effet du maraviroc sur le ténofovir n'a pas été étudié, et aucun effet n'est à prévoir. Par conséquent, CELSENTRI [®] à 300 mg 2 f.p.j. peut être administré en concomitance avec le ténofovir.
Lamivudine	On a mené une étude d'interaction entre le maraviroc (300 mg 2 f.p.j.) et la lamivudine (150 mg 2 f.p.j.). On n'a observé aucun changement d'importance clinique de l'exposition au maraviroc (ASC) en présence de lamivudine. L'effet

Classe thérapeutique : médicament	Commentaire d'ordre clinique
	du maraviroc sur la lamivudine n'a pas été étudié, et aucun effet n'est à prévoir. Par conséquent, CELSENTRI [®] à 300 mg 2 f.p.j. peut être administré en concomitance avec la lamivudine.
Zidovudine	On a mené une étude d'interaction entre le maraviroc (300 mg 2 f.p.j.) et la zidovudine (300 mg 2 f.p.j.). On n'a observé aucun changement d'importance clinique de l'exposition à la zidovudine (ASC) en présence de maraviroc. L'effet de la zidovudine sur le maraviroc n'a pas été étudié, et aucun effet n'est à prévoir. Par conséquent, CELSENTRI [®] à 300 mg 2 f.p.j. peut être administré en concomitance avec la zidovudine.
Raltégravir	On a mené une étude d'interaction entre le maraviroc (300 mg 2 f.p.j.) et le raltégravir (400 mg 2 f.p.j.). On n'a observé aucune interaction d'importance clinique entre le maraviroc et le raltégravir. Par conséquent, CELSENTRI [®] à 300 mg 2 f.p.j. et le raltégravir peuvent être administrés en concomitance sans ajustement posologique.
Inhibiteurs de la protéase (IP)	
Atazanavir	On a mené une étude d'interaction entre le maraviroc (300 mg 2 f.p.j.) et l'atazanavir (400 mg 1 f.p.j.). On a observé une augmentation de l'exposition au maraviroc (ASC) en présence d'atazanavir (facteur de 3,57). L'effet du maraviroc sur l'atazanavir n'a pas été étudié, et aucun effet n'est à prévoir. La posologie de CELSENTRI [®] doit donc être diminuée à 150 mg, 2 f.p.j., lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec l'atazanavir.
Atazanavir/ritonavir	On a mené une étude d'interaction entre le maraviroc (300 mg 2 f.p.j.) et l'association atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg 1 f.p.j.). On a observé une augmentation de l'exposition au maraviroc (ASC) en présence d'atazanavir et de ritonavir (facteur de 4,88). L'effet du maraviroc sur ces agents n'a pas été étudié, et aucun effet n'est à prévoir. La posologie de CELSENTRI [®] doit donc être diminuée à 150 mg, 2 f.p.j., lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec l'association atazanavir/ritonavir.
Lopinavir/ritonavir	On a mené 2 études d'interaction entre le maraviroc (300 mg 2 f.p.j.) et l'association lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg 2 f.p.j.). On a observé une augmentation de l'exposition au maraviroc (ASC) en présence de l'association lopinavir/ritonavir (facteurs de 3,95 et de 3,83). L'effet du maraviroc sur ces agents n'a pas été étudié, et aucun effet n'est à prévoir. La posologie de CELSENTRI [®] doit donc être diminuée à 150 mg, 2 f.p.j., lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec l'association lopinavir/ritonavir.
Saquinavir/ritonavir	On a mené 2 études d'interaction entre le maraviroc (100 mg 2 f.p.j.) et l'association saquinavir/ritonavir (1000 mg/100 mg 2 f.p.j.). On a observé une augmentation de l'exposition au maraviroc (ASC) en présence de l'association saquinavir/ritonavir (facteurs de 8,32 et de 9,77). L'effet du maraviroc sur ces agents n'a pas été étudié, et aucun effet n'est à prévoir. La posologie de CELSENTRI [®] doit donc être diminuée à 150 mg, 2 f.p.j., lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec l'association saquinavir/ritonavir.
Darunavir/ritonavir	On a mené une étude d'interaction entre le maraviroc (150 mg 2 f.p.j.) et l'association darunavir/ritonavir (600 mg/100 mg 2 f.p.j.). On a observé une augmentation de l'exposition au maraviroc (ASC) en présence de l'association darunavir/ritonavir (facteur de 4,05). Les concentrations de darunavir et de ritonavir étaient conformes aux données historiques. La posologie de CELSENTRI [®] doit donc être diminuée à 150 mg, 2 f.p.j., lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec ces agents.
Tipranavir/ritonavir	On a mené une étude d'interaction entre le maraviroc (150 mg 2 f.p.j.) et

Classe thérapeutique : médicament	Commentaire d'ordre clinique
	l'association tipranavir/ritonavir (500 mg/200 mg 2 f.p.j.). On n'a pas observé de changement d'importance clinique de l'exposition au maraviroc (ASC) en présence de ces agents. Les concentrations de tipranavir étaient conformes aux données historiques. Par conséquent, CELSENTRI® à 300 mg 2 f.p.j. peut être administré en concomitance avec l'association tipranavir/ritonavir.
Saquinavir	On a mené une étude d'interaction entre le maraviroc (100 mg 2 f.p.j.) et le saquinavir (1200 mg 3 f.p.j.). On a observé une augmentation de l'exposition au maraviroc (ASC) en présence de saquinavir (facteur de 4,25). L'effet du maraviroc sur le saquinavir n'a pas été étudié, et aucun effet n'est à prévoir. La posologie de CELSENTRI® doit donc être diminuée à 150 mg, 2 f.p.j., lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec le saquinavir.
Ritonavir	On a mené une étude d'interaction entre le maraviroc (100 mg 2 f.p.j.) et le ritonavir (100 mg 2 f.p.j.). On a observé une augmentation de l'exposition au maraviroc (ASC) en présence de ritonavir (facteur de 2,61). L'effet du maraviroc sur le ritonavir n'a pas été étudié, et aucun effet n'est à prévoir. La posologie de CELSENTRI® doit donc être diminuée à 150 mg, 2 f.p.j., lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec le ritonavir.
Nelfinavir (non étudié)	On n'a pas mené d'étude d'interaction entre le maraviroc et le nelfinavir auprès de volontaires sains. Cependant, le nelfinavir étant considéré comme un inhibiteur puissant du CYP3A4, on doit s'attendre à ce qu'il augmente la concentration de maraviroc. La posologie de CELSENTRI® doit donc être diminuée à 150 mg, 2 f.p.j., lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec le nelfinavir.
Indinavir (non étudié)	On n'a pas mené d'étude d'interaction entre le maraviroc et l'indinavir auprès de volontaires sains. Cependant, l'étude pharmacocinétique menée chez des patients infectés par le VIH (n = 10) a montré que l'indinavir agit comme un inhibiteur puissant du CYP3A4. La posologie de CELSENTRI® doit donc être diminuée à 150 mg, 2 f.p.j., lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec l'indinavir.
INNTI + IP	
Éfavirenz + lopinavir/ritonavir	On a mené une étude d'interaction entre le maraviroc (300 mg 2 f.p.j.) et l'association lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg 2 f.p.j.) + éfavirenz (600 mg 1 f.p.j.). On a observé une augmentation de l'exposition au maraviroc (ASC) en présence de ces agents (facteur de 2,53). L'effet du maraviroc sur l'association lopinavir/ritonavir + éfavirenz n'a pas été étudié, et aucun effet n'est à prévoir. La posologie de CELSENTRI® doit donc être diminuée à 150 mg, 2 f.p.j., lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec l'association lopinavir/ritonavir + éfavirenz.
Éfavirenz + saquinavir/ritonavir	On a mené une étude d'interaction entre le maraviroc (100 mg 2 f.p.j.) et l'association saquinavir/ritonavir (1000 mg/100 mg 2 f.p.j.) + éfavirenz (600 mg 1 f.p.j.). On a observé une augmentation de l'exposition au maraviroc (ASC) en présence de ces agents (facteur de 5,00). L'effet du maraviroc sur l'association saquinavir/ritonavir + l'éfavirenz n'a pas été étudié, et aucun effet n'est à prévoir. La posologie de CELSENTRI® doit donc être diminuée à 150 mg, 2 f.p.j., lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec l'association saquinavir/ritonavir + éfavirenz.
Étravirine + darunavir/ritonavir	On a mené une étude d'interaction entre le maraviroc (150 mg 2 f.p.j.) et l'étravirine (200 mg 2 f.p.j.) + l'association darunavir/ritonavir (600 mg/100 mg

Classe thérapeutique : médicament	Commentaire d'ordre clinique
	2 f.p.j.). On a observé une augmentation de l'exposition au maraviroc (ASC) en présence de ces agents (facteur de 3,10). L'effet du maraviroc sur l'étravirine + l'association darunavir/ritonavir n'est pas significatif sur le plan clinique. La posologie de CELSENTRI [®] doit donc être diminuée à 150 mg, 2 f.p.j., lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec l'étravirine + l'association darunavir/ritonavir.
Éfavirenz + didanosine EC + ténofovir	On a mené une étude d'interaction chez des patients infectés par le VIH recevant une dose unique de maraviroc (300 mg) et l'association éfavirenz (600 mg 1 f.p.j.) + didanosine EC (250 mg 1 f.p.j.) + ténofovir (300 mg 1 f.p.j.). On a observé une diminution de l'exposition au maraviroc (ASC) de 52 % en présence de ces agents. L'effet du maraviroc sur l'éfavirenz, la didanosine et le ténofovir n'a pas été étudié, et aucun effet n'est à prévoir. Comme une faible exposition au maraviroc pourrait entraîner l'échec du traitement, la posologie de CELSENTRI [®] doit être portée à 600 mg 2 f.p.j. lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec l'association éfavirenz + didanosine + ténofovir.
Autres associations anti-VIH	
Éfavirenz + lamivudine/zidovudine	On a mené une étude d'interaction chez des patients infectés par le VIH prenant une dose unique de maraviroc (300 mg) en concomitance avec de l'éfavirenz (600 mg 1 f.p.j.) et l'association lamivudine/zidovudine (150 mg/300 mg 2 f.p.j.). On a observé une diminution de l'exposition au maraviroc (ASC) de 53 % en présence de ces agents. L'effet du maraviroc sur l'éfavirenz, la lamivudine et la zidovudine n'a pas été étudié, et aucun effet n'est à prévoir. Comme une faible exposition au maraviroc pourrait entraîner l'échec du traitement, la posologie de CELSENTRI [®] doit être portée à 600 mg 2 f.p.j. lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec l'association éfavirenz + lamivudine/zidovudine.
Névirapine + lamivudine + ténofovir	On a mené une étude d'interaction chez des patients infectés par le VIH prenant une dose unique de maraviroc (300 mg) en concomitance avec de la névirapine (200 mg 2 f.p.j.), de la lamivudine (150 mg 2 f.p.j.) et du ténofovir (300 mg 1 f.p.j.). On n'a observé aucun changement d'importance clinique de l'exposition au maraviroc (ASC) en présence de ces agents. L'effet du maraviroc sur la névirapine, la lamivudine et le ténofovir n'a pas été étudié, et aucun effet n'est à prévoir. Par conséquent, CELSENTRI [®] peut être administré à 300 mg 2 f.p.j. en concomitance avec ces agents.
Lopinavir/ritonavir + lamivudine + stavudine	On a mené une étude d'interaction chez des patients infectés par le VIH recevant une seule dose de maraviroc (300 mg) en concomitance avec l'association lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg 2 f.p.j.), la lamivudine (150 mg 2 f.p.j.) et la stavudine (40 mg 2 f.p.j.). On a observé une augmentation de l'exposition au maraviroc (ASC) en présence de ces agents (facteur de 2,65). L'effet du maraviroc sur l'association lopinavir/ritonavir + lamivudine + stavudine n'a pas été étudié, et aucun effet n'est à prévoir. La posologie de CELSENTRI [®] doit donc être diminuée à 150 mg, 2 f.p.j., lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec l'association lopinavir/ritonavir + lamivudine + stavudine.
Antifongiques et antibiotiques	
Kétoconazole	On a mené une étude d'interaction entre le maraviroc (100 mg 2 f.p.j.) et le kétoconazole (400 mg 1 f.p.j.). On a observé une augmentation de l'exposition au maraviroc (ASC) en présence de kétoconazole (facteur de 5,01). L'effet du maraviroc sur le kétoconazole n'a pas été étudié, et aucun effet n'est à prévoir.

Classe thérapeutique : médicament	Commentaire d'ordre clinique
	La posologie de CELSENTRI [®] doit donc être diminuée à 150 mg, 2 f.p.j., lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec le kétoconazole.
Itraconazole (non étudié)	On n'a pas mené d'étude d'interaction entre le maraviroc et l'itraconazole auprès de volontaires sains. Cependant, tout comme le kétoconazole (<i>voir le tableau 8</i>), l'itraconazole est un puissant inhibiteur du CYP3A4 et on s'attend à ce qu'elle fasse augmenter l'exposition à CELSENTRI [®] . La posologie de CELSENTRI [®] doit donc être diminuée à 150 mg, 2 f.p.j., lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec l'itraconazole.
Voriconazole (non étudié)	On n'a pas mené d'étude d'interaction entre le maraviroc et le voriconazole auprès de volontaires sains. Cependant, le voriconazole est considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4; on doit donc employer la posologie de 300 mg, 2 f.p.j., de CELSENTRI [®] avec prudence lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec le voriconazole.
Fluconazole (non étudié)	On n'a pas mené d'étude d'interaction entre le maraviroc et le fluconazole auprès de volontaires sains. Cependant, le fluconazole est considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4; on doit donc employer la posologie de 300 mg, 2 f.p.j., de CELSENTRI [®] avec prudence lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec le fluconazole.
Rifampine	On a mené une étude d'interaction entre le maraviroc (100 mg 2 f.p.j.) et la rifampine (600 mg 1 f.p.j.). On a observé une diminution de l'exposition au maraviroc (ASC) de 63 % en présence de rifampine. Comme une faible exposition pourrait entraîner l'échec du traitement, la posologie de CELSENTRI [®] doit être portée à 600 mg 2 f.p.j. lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec la rifampine.
Sulfaméthoxazole/triméthoprim	On a mené une étude d'interaction entre le maraviroc (300 mg 2 f.p.j.) et l'association sulfaméthoxazole/triméthoprim (800 mg/160 mg 2 f.p.j.). On n'a observé aucun changement d'importance clinique de l'exposition au maraviroc (ASC) en présence de ces agents. Par conséquent, CELSENTRI [®] à 300 mg 2 f.p.j. peut être administré en concomitance avec l'association sulfaméthoxazole/triméthoprim.
Télithromycine et clarithromycine (non étudiées)	On n'a pas mené d'étude d'interaction entre le maraviroc et la télithromycine ou la clarithromycine auprès de volontaires sains. Cependant, tout comme le kétoconazole (<i>voir le tableau 8</i>), la télithromycine et la clarithromycine sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4; on s'attend donc à ce qu'elles fassent augmenter l'exposition au maraviroc. Par conséquent, la posologie de CELSENTRI [®] doit être diminuée à 150 mg, 2 f.p.j., lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec la télithromycine ou la clarithromycine.
Analgésiques	
Midazolam	On a mené une étude d'interaction entre le maraviroc (300 mg 2 f.p.j.) et le midazolam (7,5 mg 1 f.p.j.). On a observé une augmentation de l'exposition au midazolam (ASC) de 18 % en présence de maraviroc, ce qui indique que le maraviroc n'est pas un inhibiteur du CYP3A4.
Méthadone (non étudiée)	On n'a pas mené d'étude d'interaction entre le maraviroc et la méthadone auprès de volontaires sains. Aucune interaction n'est à prévoir.
Buprénorphine (non étudiée)	On n'a pas mené d'étude d'interaction entre le maraviroc et la buprénorphine auprès de volontaires sains. Aucune interaction n'est à prévoir.

Classe thérapeutique : médicament	Commentaire d'ordre clinique
Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5	
Sildénafil (non étudié)	On n'a pas mené d'étude d'interaction entre le maraviroc et le sildénafil auprès de volontaires sains. Bien qu'aucune interaction pharmacocinétique ne soit à prévoir, CELSENTRI [®] et les inhibiteurs de la PDE5 peuvent tous deux avoir des effets hypotenseurs. Par conséquent, la posologie de 300 mg, 2 f.p.j., de CELSENTRI [®] doit être administrée avec prudence aux patients prenant un inhibiteur de la PDE5 en concomitance.
Contraceptifs oraux	
Éthinylestradiol et lévonorgestrel	On a mené une étude d'interaction entre le maraviroc (100 mg 2 f.p.j.) et l'éthinylestradiol (30 µg 1 f.p.j.) et le lévonorgestrel (150 µg 1 f.p.j.). On n'a observé aucun changement de l'exposition (ASC) à l'éthinylestradiol et au lévonorgestrel, ce qui laisse entendre qu'il n'y a pas d'interaction entre ces contraceptifs oraux et le maraviroc.
Antiviraux :	
Agents contre le virus de l'hépatite C (non étudiés)	On n'a pas mené d'étude d'interaction entre le maraviroc et le peginterféron et la ribavirine auprès de volontaires sains. Aucune interaction n'est à prévoir.
Hypolipémiants :	
Statines (non étudiées)	On n'a pas mené d'étude d'interaction entre le maraviroc et une statine auprès de volontaires sains. Aucune interaction n'est à prévoir.

Tableau 6. Interactions médicamenteuses : effet du maraviroc sur les paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance

Médicament administré en concomitance	Posologie du médicament administré en concomitance	Posologie du maraviroc	n	Rapport (IC à 90 %) avec/sans maraviroc des paramètres pharmacocinétiques du médicament concomitant (aucun effet = 1,00)		
				C _{max}	ASC _t	C _{min}
Midazolam	7,5 mg 1 f.p.j.	300 mg 2 f.p.j.	12	1,21 (0,92, 1,60)	1,18 (1,04, 1,34)	n.d.
Éthinylestradiol	30 µg 1 f.p.j.	100 mg 2 f.p.j.	15	0,98 (0,91, 1,06)	1,00 (0,95, 1,05)	1,16 (1,08, 1,26)
Lévonorgestrel	150 µg 1 f.p.j.	100 mg 2 f.p.j.	15	1,00 (0,93, 1,08)	0,99 (0,92, 1,04)	0,99 (0,93, 1,06)
Étravirine	200 mg 2 f.p.j.	300 mg 2 f.p.j.	14	1,05 (0,95, 1,17)	1,06 (0,99, 1,14)	1,08 (0,98, 1,19)
Darunavir/ritonavir + étravirine	600 mg 2 f.p.j./ 100 mg 2 f.p.j. + 200 mg 2 f.p.j.	150 mg 2 f.p.j.	10	0,96 (0,84, 1,10) 1,02 (0,80, 1,30) 1,08 (0,98, 1,20)	0,86 (0,76, 0,96) 0,93 (0,75, 1,16) 1,00 (0,86, 1,15)	0,77 (0,69, 0,85) 0,74 (0,63, 0,86) 0,81 (0,65, 1,01)
Raltégravir	400 mg 2 f.p.j.	300 mg 2 f.p.j.	17	0,67 (0,41, 1,08)	0,63 (0,44, 0,90)	0,72 (0,58, 0,90)
Zidovudine/ lamivudine	300 mg 2 f.p.j./ 150 mg 2 f.p.j.	300 mg 2 f.p.j.	12	0,92 (0,68, 1,24) 1,16 (0,88, 1,54)	0,98 (0,79, 1,22) 1,14 (0,98, 1,32)	1,22 (0,99, 1,49) 1,35 (1,14, 1,61)

n.d. : non déterminé.

Tableau 7. Interactions médicamenteuses : effet des médicaments administrés en concomitance sur les paramètres pharmacocinétiques du maraviroc

Médicament administré en concomitance	Posologie du médicament administré en concomitance	Posologie du maraviroc	n	Variation	Rapport (IC à 90 %) avec/sans médicament concomitant des paramètres pharmacocinétiques du maraviroc (aucun effet = 1,00)		
					C _{max}	ASC	C _{min}
Inhibiteurs du CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P							
Kétoconazole	400 mg 1 f.p.j.	100 mg 2 f.p.j.	12	↑	3,38 (2,38, 4,78)	5,01 (3,98, 6,29)	3,75 (3,01, 4,69)
Saquinavir	1200 mg 3 f.p.j.	100 mg 2 f.p.j.	12	↑	3,32 (2,45, 4,49)	4,25 (3,47, 5,19)	n.d.

Médicament administré en concomitance	Posologie du médicament administré en concomitance	Posologie du maraviroc	n	Variation	Rapport (IC à 90 %) avec/sans médicament concomitant des paramètres pharmacocinétiques du maraviroc (aucun effet = 1,00)		
					C _{max}	ASC	C _{min}
Lopinavir/ritonavir	400 mg/100 mg 2 f.p.j.	100 mg 2 f.p.j.	8	↑	1,61 (0,99, 2,63)	3,83 (2,81, 5,21)	n.d.
Lopinavir/ritonavir	400 mg/100 mg 2 f.p.j.	300 mg 2 f.p.j.	11	↑	1,97 (1,66, 2,34)	3,95 (3,43, 4,56)	9,24 (7,98, 10,7)
Ritonavir	100 mg 2 f.p.j.	100 mg 2 f.p.j.	8	↑	1,28 (0,79, 2,09)	2,61 (1,92, 3,56)	4,55 (3,37, 6,13)
Saquinavir/ritonavir	1000 mg/100 mg 2 f.p.j.	100 mg 2 f.p.j.	8	↑	4,23 (2,60, 6,88)	8,32 (6,11, 11,30)	n.d.
Saquinavir/ritonavir	1000 mg/100 mg 2 f.p.j.	100 mg 2 f.p.j.	11	↑	4,78 (3,41, 6,71)	9,77 (7,87, 12,10)	11,3 (8,96, 14,1)
Atazanavir	400 mg 1 f.p.j.	300 mg 2 f.p.j.	12	↑	2,09 (1,72, 2,55)	3,57 (3,30, 3,87)	4,19 (3,65, 4,80)
Atazanavir/ritonavir	300 mg/100 mg 1 f.p.j.	300 mg 2 f.p.j.	12	↑	2,67 (2,32, 3,08)	4,88 (4,40, 5,41)	6,67 (5,78, 7,70)
Lopinavir/ritonavir + lamivudine + stavudine	400/100 mg 2 f.p.j. + 150 mg 2 f.p.j. + 40 mg 2 f.p.j.	300 mg dose unique	5	↑	1,80 ^a (1,03, 3,14)	2,65 ^a (1,61, 4,35)	n.d.
Darunavir/ritonavir	600 mg/100 mg 2 f.p.j.	150 mg 2 f.p.j.	15	↑	2,29 (1,46, 3,59)	4,05 (2,95, 5,59)	8,00 (6,35, 10,1)
Inducteurs du CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P							
Éfavirenz	600 mg 1 f.p.j.	100 mg 2 f.p.j.	12	↓	0,49 (0,38, 0,63)	0,55 (0,49, 0,62)	0,55 (0,43, 0,72)
Éfavirenz + lamivudine/zidovudine	600 mg 1 f.p.j. + 150 mg 2 f.p.j. / 300 mg 2 f.p.j.	300 mg dose unique	8	↓	0,67 ^a (0,41, 1,09)	0,46 ^a (0,30, 0,72)	n.d.
Éfavirenz + didanosine EC + ténofovir DF	600 mg 1 f.p.j. + 250 mg 1 f.p.j. + 300 mg 1 f.p.j.	300 mg dose unique	8	↓	0,76 ^a (0,47, 1,25)	0,48 ^a (0,31, 0,75)	n.d.
Rifampine	600 mg 1 f.p.j.	100 mg 2 f.p.j.	12	↓	0,34 (0,26, 0,43)	0,37 (0,33, 0,41)	0,22 (0,17, 0,28)
Étravirine	200 mg 2 f.p.j.	300 mg 2 f.p.j.	14	↓	0,40 (0,28, 0,57)	0,47 (0,38, 0,58)	0,47 (0,38, 0,58)
Névirapine + lamivudine + ténofovir DF	200 mg 2 f.p.j. + 300 mg 1 f.p.j. + 300 mg 1 f.p.j.	300 mg dose unique	8	↔	1,54 ^a (0,94, 2,51)	1,01 ^a (0,65, 1,55)	n.d.
Inhibiteurs + inducteurs du CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P							
Lopinavir/ritonavir + éfavirenz	400 mg/100 mg 2 f.p.j. + 600 mg 1 f.p.j.	300 mg 2 f.p.j.	11	↑	1,25 (1,01, 1,55)	2,53 (2,24, 2,87)	6,29 (4,72, 8,39)
Saquinavir/ritonavir + éfavirenz	1000 mg/ 100 mg 2 f.p.j. + 600 mg 1 f.p.j.	100 mg 2 f.p.j.	11	↑	2,26 (1,64, 3,11)	5,00 (4,26, 5,87)	8,42 (6,46, 10,97)

Médicament administré en concomitance	Posologie du médicament administré en concomitance	Posologie du maraviroc	n	Variation	Rapport (IC à 90 %) avec/sans médicament concomitant des paramètres pharmacocinétiques du maraviroc (aucun effet = 1,00)		
					C _{max}	ASC	C _{min}
Darunavir/ritonavir + étravirine	600 mg/100 mg 2 f.p.j.+ 200 mg 2 f.p.j.	150 mg 2 f.p.j.	10	↑	1,77 (1,20, 2,60)	3,1 (2,57, 3,74)	5,27 (4,51, 6,15)
Tipranavir/ritonavir	500 mg/200 mg 2 f.p.j.	150 mg 2 f.p.j.	12	↔	0,86 (0,61, 1,21)	1,02 (0,85, 1,23)	1,80 (0,85, 1,23)
Raltégravir	400 mg 2 f.p.j.	300 mg 2 f.p.j.	17	↔	0,79 (0,67, 0,94)	0,86 (0,80, 0,92)	0,90 (0,85, 0,96)
Substrats et inhibiteurs de la sécrétion rénale							
Sulfaméthoxazole/ triméthoprime	800 mg/160 mg 2 f.p.j.	300 mg 2 f.p.j.	15	↔	1,19 (1,04, 1,37)	1,11 (1,01, 1,21)	0,90 (0,80, 1,00)
Ténofovir DF	300 mg 2 f.p.j.	300 mg 2 f.p.j.	12	↔	1,04 (0,90, 1,19)	1,03 (0,98, 1,09)	n.d.

^a Chez les patients infectés par le VIH, par rapport aux témoins historiques.
n.d. = non déterminé.

Interactions médicament-aliment

Chez des volontaires sains, la prise d'un comprimé à 300 mg avec un petit déjeuner riche en matières grasses s'est soldée par une baisse de 33 % de la C_{max} et de l'ASC du maraviroc. Or, durant les études ayant démontré l'efficacité et l'innocuité du maraviroc, il n'y avait aucune restriction alimentaire (*voir la section ESSAIS CLINIQUES*). Par conséquent, le maraviroc peut être pris avec ou sans nourriture à la dose recommandée (*voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Interactions médicament-herbe médicinale

L'utilisation concomitante de millepertuis (*Hypericum perforatum*), ou de produits à base de millepertuis, et de maraviroc n'est pas recommandée, car elle risque d'entraîner une baisse substantielle des concentrations de maraviroc jusqu'à des valeurs sous-optimales, ce qui peut se solder par une perte de la réponse virologique et l'apparition d'une résistance au maraviroc.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

On n'a pas établi d'interaction avec les analyses de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Il faut que CELSENTRI® (maraviroc) soit pris tous les jours en association avec d'autres agents antirétroviraux. La dose recommandée est de 300 mg 2 fois par jour, mais elle doit être ajustée en fonction des médicaments administrés en concomitance. CELSENTRI® peut être pris avec ou sans nourriture.

Posologie recommandée et modification posologique

Adultes : La dose recommandée de CELSENTRI® est de 300 mg 2 fois par jour. Un ajustement posologique peut s'avérer nécessaire en raison des interactions médicamenteuses possibles (*voir le tableau 8 et la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, tableau 5*).

Tableau 8. Posologie recommandée

Médicaments concomitants	Posologie de CELSENTRI®
Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (avec ou sans inducteur du CYP3A4), y compris : <ul style="list-style-type: none">• inhibiteurs de la protéase (sauf l'association tipranavir/ritonavir)• delavirdine• kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, télichromycine	150 mg 2 f.p.j.
Inducteurs puissants du CYP3A4 (non associés à un inhibiteur puissant du CYP3A4), y compris : <ul style="list-style-type: none">• éfavirenz• rifampine• étravirine• carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne	600 mg 2 f.p.j.
Autres médicaments concomitants, y compris tous les autres antirétroviraux, même l'association tipranavir/ritonavir, la névirapine, le raltégravir, les INTI (tous) et l'enfuvirtide	300 mg 2 f.p.j.

Enfants (< 16 ans) : La pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité du maraviroc chez l'enfant n'ont pas été établies. Par conséquent, le maraviroc ne doit pas être administré aux enfants.

Personnes âgées (> 65 ans) : En raison du nombre insuffisant de sujets âgés de 65 ans ou plus ayant participé aux études cliniques sur le maraviroc, il est impossible de dire s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes. En général, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre CELSENTRI® à des patients âgés, car l'altération de la fonction hépatique ou rénale et les affections ou les médications concomitantes sont plus fréquentes dans cette population.

Altération de la fonction rénale : CELSENTRI[®] ne doit pas être administré aux patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance rénale terminale ($CL_{cr} < 30$ mL/min) qui prennent des inducteurs ou inhibiteurs puissants du CYP3A (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients dont la fonction rénale est altérée, y compris les patients atteints d'insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse qui ne reçoivent pas un inhibiteur puissant du CYP3A4 en association avec CELSENTRI[®]. Le tableau 9 donne des lignes directrices concernant l'ajustement de l'intervalle posologique en fonction du degré d'atteinte rénale et des médicaments pris en concomitance.

Tableau 9. Ajustement de l'intervalle posologique dans les cas d'atteinte rénale

Médicaments administrés en concomitance	Dose de CELSENTRI® en fonction de l'atteinte rénale				
	Normale (CLcr > 80 mL/min)	Légère (CLcr > 50 et ≤ 80 mL/min)	Modérée (CLcr ≥ 30 et ≤ 50 mL/min)	Sévère (CLcr < 30 mL/min)	Terminale
<p>Inhibiteurs puissants du CYP3A (avec ou sans un inducteur du CYP3A) y compris :</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibiteurs de la protéase (à l'exception de l'association tipranavir/ritonavir) • delavirdine • kétoconazole, itraconazole, clarithromycine • autres inhibiteurs puissants du CYP3A (par ex., télichromycine) 	150 mg 2 fois par jour	150 mg 2 fois par jour	150 mg 2 fois par jour	NR	NR
<p>Inducteurs puissants du CYP3A (sans un inhibiteur puissant du CYP3A) y compris :</p> <ul style="list-style-type: none"> • éfavirenz • rifampine • étravirine • carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne 	600 mg 2 fois par jour	600 mg 2 fois par jour	600 mg 2 fois par jour	NR	NR
<p>Autres médicaments administrés en concomitance, y compris :</p> <ul style="list-style-type: none"> • tipranavir/ritonavir • névirapine • raltégravir • tous les INTI • enfuvirtide 	300 mg 2 fois par jour	300 mg 2 fois par jour	300 mg 2 fois par jour	300 mg 2 fois par jour*	300 mg 2 fois par jour*

NR = non recommandé

* La dose de CELSENTRI® doit passer à 150 mg 2 fois par jour en présence de tout symptôme d'hypotension orthostatique (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Oubli d'une dose

Les patients doivent prendre la dose oubliée le plus tôt possible. Ils ne doivent pas doubler la dose.

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Il n'existe aucun antidote spécifique contre le surdosage par le maraviroc. Le traitement du surdosage devrait comprendre des soins de soutien généraux, notamment : le maintien du patient en position couchée, l'évaluation rigoureuse des signes vitaux, la mesure de la tension artérielle et un examen électrocardiographique. L'administration de charbon activé peut être utilisée pour éliminer le médicament non absorbé. Étant donné que le maraviroc se lie modérément aux protéines, la dialyse pourrait contribuer à l'élimination du médicament.

La plus forte dose administrée durant les essais cliniques a été de 1200 mg. L'effet indésirable limitant la dose de maraviroc a été l'hypotension orthostatique.

Une prolongation de l'intervalle QT a été observée chez des chiens et des singes à des concentrations plasmatiques correspondant à 6 et à 12 fois, respectivement, celles observées chez l'humain à la posologie recommandée de 300 mg 2 fois par jour. Cependant, on n'a pas observé d'allongement significatif de l'intervalle QT au cours des essais cliniques de phase III utilisant les doses recommandées de maraviroc ni au cours d'une étude de pharmacocinétique menée dans le but précis d'évaluer le risque de prolongation de l'intervalle QT associé au maraviroc (*voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Effets sur l'électrocardiogramme***).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le maraviroc est un antagoniste du CCR5. Il se lie de façon sélective au CCR5, un corécepteur des chimiokines chez l'humain, et il inhibe l'interaction entre ce corécepteur et la glycoprotéine de l'enveloppe (gp120) du VIH-1 à tropisme CCR5. Or, la liaison entre la gp120 et le corécepteur CCR5 est une étape essentielle pour la pénétration du VIH-1 à tropisme CCR5 dans les cellules (soit les virus qui utilisent exclusivement le corécepteur CCR5 pour pénétrer dans les cellules). Le maraviroc n'a pas d'effet sur les virus qui peuvent utiliser le CXCR4 comme corécepteur. Ces virus à tropisme CXCR4 comprennent les virus à tropisme double (qui peuvent utiliser à la fois les

corécepteurs CCR5 et CXCR4), les virus à tropisme mixte (qui sont un mélange de virus à tropisme CCR5 et de virus à tropisme CXCR4) et les virus à tropisme CXCR4 (qui utilisent exclusivement le corécepteur CXCR4 pour pénétrer dans les cellules).

Pharmacodynamie

Le maraviroc inhibe la réplication des souches de laboratoire et d'isolats cliniques du VIH-1 à tropisme CCR5 dans des modèles d'infection aiguë des lymphocytes T (*voir la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacodynamie*).

Relation entre l'exposition et la réponse au traitement chez des sujets ayant déjà fait l'objet d'un traitement

Dans les études menées auprès d'une population ayant déjà fait l'objet d'un traitement (MOTIVATE 1 et MOTIVATE 2), la relation entre la concentration modélisée de la déplétion plasmatique (C_{\min}) du maraviroc (1-9 échantillons par patient, prélevés sur 7 visites au maximum) et la réponse virologique (< 400 copies/mL d'ARN viral à 24 semaines, abandon = échec) a été évaluée auprès de 594 sujets infectés par le VIH-1 et ayant déjà été traités par divers schémas antirétroviraux de base optimisés. Le tableau 10 indique les proportions de sujets ayant obtenu une réponse virologique satisfaisante (%) après 24 semaines de traitement dans chacun des quartiles de C_{\min} attribuée au maraviroc à 150 mg 2 f.p.j. et à 300 mg 2 f.p.j., comparativement au placebo équivalent administré concomitamment avec un traitement de base optimisé.

Tableau 10. Sujets ayant déjà fait l'objet d'un traitement qui ont obtenu une réponse virologique satisfaisante, par quartile de C_{\min} (Q1-Q4)

	150 mg 2 f.p.j. (avec inhibiteurs du CYP3A)			300 mg 2 f.p.j. (sans inhibiteurs du CYP3A)		
	<i>n</i>	C_{\min} médiane	% de sujets ayant obtenu une réponse virologique satisfaisante	<i>n</i>	C_{\min} médiane	% de sujets ayant obtenu une réponse virologique satisfaisante
Placebo	160	–	30,6	35	–	28,6
Q1	78	33	52,6	22	13	50,0
Q2	77	87	63,6	22	29	68,2
Q3	78	166	78,2	22	46	63,6
Q4	78	279	74,4	22	97	68,2

Les relations entre l'exposition à la C_{\min} et la réponse au traitement, indiquées au tableau 10, sont spécifiques aux doses de 300 mg administrées 2 f.p.j. en l'absence d'inhibiteurs puissants du CYP3A4/glycoprotéine P et de 150 mg administrées 2 f.p.j. concomitamment avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4/glycoprotéine P. La réponse est quasi maximale lorsque la C_{\min} se situe dans les quartiles 2 à 4.

Relation entre l'exposition et la réponse au traitement chez des sujets traités pour la première fois

Dans une étude menée auprès d'une population jamais traitée auparavant (MERIT), la relation entre la concentration modélisée de la déplétion plasmatique (C_{\min}) du maraviroc (1-12 échantillons par patient, prélevés sur 8 visites au maximum) et la réponse virologique (< 50 copies/mL d'ARN viral à 48 semaines, abandon = échec) a été évaluée auprès de 294 sujets infectés par le VIH-1 qui étaient traités pour la première fois et qui ont reçu du maraviroc à 300 mg 2 f.p.j. et l'association zidovudine/lamivudine. Le tableau 11 indique les proportions de sujets ayant obtenu une réponse virologique satisfaisante (%) dans chacun des quartiles de C_{\min} .

Tableau 11. Sujets traités pour la première fois ayant obtenu une réponse virologique satisfaisante, par quartile de C_{\min} (Q1-Q4)

	300 mg 2 f.p.j.		
	n	C_{\min} médiane	% de sujets ayant obtenu une réponse virologique satisfaisante
Q1	75	23	57,3
Q2	72	39	72,2
Q3	73	56	74,0
Q4	74	81	83,8

La relation entre une faible C_{\min} et l'absence de réponse virologique satisfaisante, telle que montrée dans le premier quartile au tableau 11, s'explique par une mauvaise observance du traitement antirétroviral. La concentration de maraviroc a été indécélable à au moins une visite chez 15 des 32 sujets (47 %) qui se situaient dans le Q1 et qui avaient été classés dans la catégorie des échecs (abandon = échec) après 48 semaines de traitement, ce qui révèle une mauvaise observance du traitement.

Pharmacocinétique

Les valeurs d'exposition chez des volontaires sains (phase I) et des sujets asymptomatiques (phase IIa) proviennent d'une analyse non compartimentale effectuée à partir de profils pharmacocinétiques exhaustifs, alors que les valeurs d'exposition chez les sujets ayant participé aux essais de phase IIb/III ont été déterminées à partir d'une modélisation démographique d'échantillons peu nombreux, prélevés après administration de la dose en externe.

Tableau 12. Paramètres pharmacocinétiques moyens du maraviroc

	Posologie du maraviroc	n	ASC ₁₂ (ng.h/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)
Volontaires sains (phase I)	300 mg 2 f.p.j.	64	2908	888	43,1
Patients asymptomatiques infectés par le VIH (phase IIa)	300 mg 2 f.p.j.	8	2550	618	33,6
Patients ayant déjà reçu un traitement antirétroviral (phase III)*	300 mg 2 f.p.j.	94	1513	266	37,2
	150 mg 2 f.p.j. (+ inhibiteur du CYP3A)	375	2463	332	101
Patients infectés par le VIH traités pour la première fois (phase IIb/III)*	300 mg 2 f.p.j.	344	1865	287	60

* L'exposition estimée à partir de la modélisation des données de phase III peut différer de celle déterminée à l'aide d'une analyse non compartimentale des données de phase I/IIa en raison de la méthodologie, du faible volume de l'échantillonnage, des effets de la nourriture, du degré d'observance et de la prise de médicaments concomitants.

Absorption : La concentration plasmatique maximale de maraviroc est atteinte de 0,5 à 4 heures après la prise d'une dose orale unique de 1 à 1200 mg par des volontaires non infectés. La pharmacocinétique du maraviroc administré par voie orale n'est pas proportionnelle à la dose dans l'intervalle posologique.

La biodisponibilité absolue d'une dose de 100 mg est de 23 %, et on présume qu'elle atteint 33 % pour une dose de 300 mg. Le maraviroc est un substrat de la glycoprotéine P qui agit comme pompe d'efflux transmembranaire.

Effet des aliments sur l'absorption orale : Chez des volontaires sains, la prise d'un comprimé à 300 mg avec un petit déjeuner riche en matières grasses s'est soldée par une baisse de 33 % de la C_{max} et de l'ASC. Or, durant les études ayant démontré l'efficacité et l'innocuité du maraviroc, il n'y avait aucune restriction alimentaire (*voir la section ESSAIS CLINIQUES*). Par conséquent, le maraviroc peut être pris avec ou sans nourriture à la dose recommandée (*voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Distribution : Le maraviroc se lie aux protéines plasmatiques humaines (dans une proportion d'environ 76 %), et il présente une affinité modérée pour l'albumine et l'alpha-1 glycoprotéine acide. Le volume de distribution du maraviroc est d'environ 194 litres.

Les données précliniques obtenues sur des rats indiquent que le liquide céphalorachidien était exposé à une concentration correspondant à environ 10 % de la concentration plasmatique libre.

Métabolisme : Les études menées *in vivo* chez l'humain et *in vitro* au moyen d'enzymes exprimées et de microsomes hépatiques humains ont montré que le maraviroc est surtout métabolisé par le cytochrome P450 en métabolites essentiellement inactifs contre le VIH-1. Des études *in vitro* indiquent que l'isoenzyme CYP3A4 est la principale isoenzyme responsable de la biotransformation du maraviroc, et que les enzymes polymorphes CYP2C9, CYP2D6 et CYP2C19 n'y contribuent pas de façon significative.

Le maraviroc est la principale molécule en circulation (environ 42 % de la radioactivité liée au médicament) après l'administration d'une dose orale unique de 300 mg de maraviroc marqué au carbone-14 à des volontaires sains de sexe masculin. Le plus important métabolite en circulation chez l'humain est une amine secondaire (environ 22 % de la radioactivité) formée par N-désalkylation. Ce métabolite polaire n'exerce aucun effet pharmacologique. Les autres métabolites sont produits par mono-oxydation et ne représentent qu'un faible pourcentage de la radioactivité liée au médicament dans le sang.

Excrétion : La demi-vie terminale du maraviroc administré par voie orale à des sujets en santé jusqu'à l'état d'équilibre variait entre 14 et 18 heures. Une étude du bilan de masse et de l'excrétion a été menée auprès de sujets ayant reçu une dose unique de 300 mg de maraviroc marqué au carbone-14. Environ 20 % du médicament radiomarqué a été récupéré dans les urines et 76 % dans les selles, sur une période de 168 heures. Le maraviroc était la principale molécule dans l'urine (moyenne de 8 % de la dose) et dans les selles (moyenne de 25 % de la dose). Le reste se trouvait sous forme de métabolites.

Effets sur l'électrocardiogramme : Une étude à répartition aléatoire, comparative avec placebo et permutation des groupes, a été menée pour évaluer l'effet de doses orales uniques de maraviroc et de moxifloxacine sur l'intervalle QT chez des hommes et des femmes en santé. Par rapport à la valeur de départ, la prolongation maximale moyenne de l'intervalle QTc ajustée en fonction du placebo a été de -2,3, de -0,6 et de 1,0 ms avec le maraviroc à 100, à 300 et à 900 mg, respectivement, et de 12,9 ms avec la moxifloxacine à 400 mg. Aucun sujet dans aucun des groupes n'a présenté d'allongement de l'intervalle QTc de 60 ms ou plus par rapport à la valeur de départ, et aucun sujet n'a présenté d'intervalle dépassant le seuil d'importance clinique potentielle de 500 ms. Aucun allongement de l'intervalle QT d'importance clinique n'a été observé dans les études menées auprès de sujets infectés par le VIH – qu'ils aient déjà suivi un traitement ou qu'ils aient été traités pour la première fois – aux doses recommandées de maraviroc.

Populations particulières et états pathologiques

Le maraviroc est principalement métabolisé et éliminé par le foie. Une étude a été menée pour comparer la pharmacocinétique d'une dose unique de 300 mg de CELSENTRI® chez des patients présentant une atteinte hépatique légère (classe A de Child-Pugh, $n = 8$) ou modérée (classe B de Child-Pugh, $n = 8$) par rapport à des sujets en santé ($n = 8$). Comparativement aux valeurs obtenues chez les patients ayant une fonction hépatique normale, les moyennes géométriques de la C_{max} et de l'ASC jusqu'à la dernière évaluation étaient de 11 % et de 25 % supérieures chez les patients présentant une fonction hépatique légèrement altérée, et de 32 % et de 46 % supérieures chez les patients présentant une fonction hépatique modérément altérée. La pharmacocinétique du maraviroc n'a pas été étudiée chez les patients présentant une altération sévère de la fonction hépatique (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Insuffisance rénale :

Une étude a comparé la pharmacocinétique d'une dose unique de 300 mg de CELSENTRI[®] administrée à des sujets atteints d'insuffisance rénale sévère (CLcr < 30 mL/min, *n* = 6) et d'insuffisance rénale terminale à celle de volontaires en santé (*n* = 6). La dialyse a eu des effets minimes sur l'exposition des sujets atteints d'insuffisance rénale terminale (tableau 13). Les expositions relevées chez des sujets atteints d'insuffisance rénale sévère et d'insuffisance rénale terminale se situaient dans les limites observées dans le cadre d'études sur l'administration de doses uniques de CELSENTRI[®] à 300 mg chez des volontaires en santé présentant une fonction rénale normale (tableau 13). Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte rénale et recevant CELSENTRI[®] sans un inhibiteur puissant du CYP3A4. Si les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou terminale présentent des symptômes d'hypotension orthostatique alors qu'ils prennent CELSENTRI[®] à raison de 300 mg 2 fois par jour, la dose devrait passer à 150 mg 2 fois par jour (voir les sections **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Tableau 13. Paramètres pharmacocinétiques moyens du maraviroc (CV %) chez les sujets dont la fonction rénale est normale, chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance rénale terminale traités par une dose unique de 300 mg de maraviroc

	ASC _{0-∞} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)
Fonction rénale normale	1348,4 (61 %)	335,6 (87 %)
Insuffisance rénale sévère	4367,7 (52 %)	801,2 (56 %)
Insuffisance rénale terminale (prélèvement pré-dialyse)	2805,5 (45 %)	478,5 (38 %)
Insuffisance rénale terminale (prélèvement post-dialyse)	2677,4 (40 %)	576,7 (51 %)

En outre la pharmacocinétique de CELSENTRI[®] en association avec le saquinavir/ritonavir à 1000/100 mg administré 2 fois par jour (un inhibiteur puissant du CYP3A4) pendant 7 jours à des sujets atteints d'insuffisance rénale légère (CLcr > 50 et ≤ 80 mL/min, *n* = 6) et d'insuffisance rénale modérée (CLcr ≥ 30 et ≤ 50 mL/min, *n* = 6) par rapport à des volontaires sains dont la fonction rénale est normale (*n* = 6) a été étudiée. Les sujets ont reçu 150 mg de CELSENTRI[®] à différentes fréquences posologiques (volontaires sains – toutes les 12 heures; insuffisance rénale légère – toutes les 24 heures; insuffisance rénale modérée – toutes les 48 heures) (voir le tableau 14).

En fonction des données tirées de cette étude, aucun ajustement posologique n'est recommandé pour CELSENTRI[®] chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée lorsqu'il est administré en association avec un inducteur ou un inhibiteur puissant du CYP3A.

Aucune étude n'a été menée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale sévère ou terminale qui ont reçu des inducteurs ou des inhibiteurs puissants du CYP3A en concomitance. Par conséquent, aucune posologie de CELSENTRI[®] ne peut être recommandée (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Tableau 14. Paramètres pharmacocinétiques moyens du maraviroc (CV %) chez les sujets dont la fonction rénale est normale, chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère à modérée traités par des doses multiples de maraviroc à 150 mg + saquinavir/ritonavir à 1000/100 mg 2 fois par jour

	N	ASC _t (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)
Fonction rénale normale MVC à 150 mg 2 fois par jour + SQV/r 1000/100 mg 2 fois par jour	6	5341,5 (27 %)	950,9 (23 %)
Insuffisance rénale légère (CLcr > 50 et ≤ 80 mL/min) MVC à 150 mg 1 fois par jour + SQV/r 1000/100 mg 2 fois par jour	6	8118,7 (35 %)	1150,7 (32 %)
Insuffisance rénale modérée (CLcr ≥ 30 et ≤ 50 mL/min) MVC à 150 mg 1 fois tous les 2 jours + SQV/r 1000/100 mg 2 fois par jour	6	6193,3 (27 %)	674,2 (38 %)

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les comprimés pelliculés CELSENTRI[®] (maraviroc) doivent être conservés entre 15 et 30 °C dans un contenant hermétique conforme à la norme USP.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation et conditionnement

Présentation :

Les comprimés pelliculés dosés à 150 et à 300 mg sont de forme ovale, biconvexes et de couleur bleue; ils portent l'inscription « MVC 150 » ou « MVC 300 » gravée d'un côté et rien du tout de l'autre.

Conditionnement :

CELSENTRI[®] est offert dans des flacons de polyéthylène haute densité (PEHD) pourvus d'une fermeture de polypropylène à l'épreuve des enfants et d'un opercule thermoscellé de polyéthylène et d'aluminium. Chaque flacon contient 30, 60, 120 ou 180 comprimés pelliculés dosés à 150 ou à 300 mg.

CELSENTRI[®] est aussi offert en plaquettes alvéolées de polychlorure de vinyle (PVC) avec revêtement de papier d'aluminium dans des boîtes contenant 30, 60, 90 ou 180 (2 x 90) comprimés pelliculés dosés à 150 ou à 300 mg.

Composition

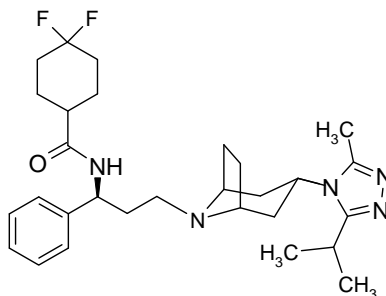
CELSENTRI[®] (maraviroc) est offert en comprimés pelliculés pour administration par voie orale contenant 150 ou 300 mg de maraviroc, ainsi que les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, phosphate dibasique de calcium (anhydre), stéarate de magnésium. La pellicule [Opadry^{MC} II Blue (85G20583)] contient les ingrédients suivants : alcool polyvinylique, FD&C bleu n° 2 sur laque d'aluminium, dioxyde de titane, lécithine de soya, polyéthylèneglycol (macrogol 3350) et talc.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Maraviroc
Nom chimique :	4,4-difluoro- <i>N</i> -{(1 <i>S</i>)-3-[<i>exo</i> -3-(3-isopropyl-5-méthyl-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phénylpropyl} cyclohexanecarboxamide
Formule moléculaire :	C ₂₉ H ₄₁ F ₂ N ₅ O
Masse moléculaire :	513,67 daltons
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques

Description : Poudre de couleur blanche ou pâle.

Solubilité : À 37 °C, le maraviroc est très soluble à tous les pH de l'intervalle physiologique (1,0 à 7,5).

Valeurs de pK_a : 3,3 et 7,3. La première valeur correspond à la protonation de l'anneau 1,2,4-triazole, et la seconde, à la protonation de l'atome d'azote du tropane.

ESSAIS CLINIQUES

Vue d'ensemble

L'efficacité et l'innocuité cliniques de CELSENTRI[®] ont été établies d'après l'analyse de données sur 48 semaines issues de 3 études en cours chez des sujets adultes infectés par le VIH-1 à tropisme CCR5 : auprès de sujets adultes infectés par le VIH-1 à tropisme CCR5 ayant déjà fait l'objet d'un traitement antirétroviral (MOTIVATE 1 et MOTIVATE 2) et auprès de sujets adultes traités pour la première fois (MERIT). Ces études sont appuyées par une étude de 48 semaines menée auprès de patients adultes infectés par le VIH-1 à tropisme mixte ou double ayant déjà reçu un traitement antirétroviral (étude 1029).

Études auprès de patients infectés par un virus à tropisme CCR5 ayant déjà été traités (MOTIVATE 1 et MOTIVATE 2)

Les études menées auprès de patients ayant déjà été traités sont deux études multicentriques en cours, comparatives contre placebo, menées à double insu après répartition aléatoire de patients infectés par le VIH-1 à tropisme CCR5. Les patients devaient avoir une charge virale supérieure à 5000 copies/mL d'ARN du VIH-1 malgré un traitement antérieur d'au moins 6 mois par au moins 1 agent de 3 des 4 classes d'antirétroviraux (≥ 1 inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse [INTI], ≥ 1 inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse [INNTI], ≥ 2 inhibiteurs de la protéase (IP), et/ou enfuvirtide) ou présenter une résistance documentée ou une intolérance à au moins 1 agent de chacune des classes. Tous les patients ont reçu un traitement de base optimisé comprenant entre 3 et 6 agents antirétroviraux (ne comprenant pas le ritonavir à faible dose) choisis en fonction de leurs antécédents thérapeutiques et des résultats des tests de résistance génotypique et phénotypique effectués au début de l'étude. En plus de recevoir le traitement de base optimisé, les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport 2/2/1 pour recevoir 300 mg de maraviroc 1 fois par jour, 300 mg de maraviroc 2 fois par jour ou un placebo. Les doses prescrites ont été ajustées en fonction des agents faisant partie du traitement de base (*voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION* – Tableau 8).

Dans l'analyse des données groupées issues des études menées auprès de patients ayant déjà été traités, les données démographiques et les caractéristiques initiales des patients de chacun des groupes étaient comparables (tableaux 13 et 14). Le tableau 15 fournit les caractéristiques démographiques des patients des groupes CELSENTRI[®] + traitement de base optimisé et placebo + traitement de base optimisé.

Tableau 15. Données démographiques des patients des études menées auprès d'une population ayant déjà été traitée (MOTIVATE 1 et MOTIVATE 2)

Études MOTIVATE 1 et MOTIVATE 2 (données groupées)		
Caractéristiques démographiques	CELSENTRI[®] 2 f.p.j.* + TBO n = 426	Placebo + TBO n = 209
Âge (années) (Intervalle, années)	46,3 21-73	45,7 29-72
Sexe		
Homme	382 (89,7 %)	185 (88,5 %)
Femme	44 (10,3 %)	24 (11,5 %)
Race		
Blanche	363 (85,2 %)	178 (85,2 %)
Noire	51 (12,0 %)	26 (12,4 %)
Autre	12 (2,8 %)	5 (2,4 %)
Sujets ayant déjà pris de l'enfuvirtide	142 (33,3 %)	62 (29,7 %)
Sujets prenant de l'enfuvirtide dans leur TBO	182 (42,7 %)	91 (43,5 %)
Charge plasmatique d'ARN du VIH-1 initiale moyenne (log ₁₀ copies/mL)	4,85	4,86
Nombre de lymphocytes CD4+ initial médian (cellules/mm ³) (intervalle, cellules/mm ³)	166,8 (2,0-820,0)	171,3 (1,0-675,0)
Patients ayant une charge virale ≥ 100 000 copies/mL lors de la visite de sélection	179 (42,0 %)	84 (40,2 %)
Patients ayant un compte de lymphocytes CD4+ initial ≤ 200 cellules/mm ³	250 (58,7 %)	118 (56,7 %)

* Dose équivalant à 300 mg.

Le tableau 16 compare les caractéristiques initiales des patients des groupes CELSENTRI[®] + traitement de base optimisé et placebo + traitement de base optimisé.

Tableau 16. Caractéristiques initiales des patients participant aux études menées auprès d'une population ayant déjà été traitée (MOTIVATE 1 et MOTIVATE 2)

Études MOTIVATE 1 et MOTIVATE 2 (données groupées)		
	CELSENTRI[®] 2 f.p.j.* + TBO n = 426	Placebo + TBO n = 209
Pourcentage de patients ayant un score de sensibilité globale ^a :		
0	57 (13 %)	35 (17 %)
1	136 (32 %)	44 (21 %)
2	104 (24 %)	59 (28 %)
≥ 3	125 (29 %)	66 (32 %)
Pourcentage de patients infectés par un virus avec mutations évoquant une résistance à l'enfuvirtide	90/424 (21 %)	45/209 (22 %)
Nombre médian de mutations entraînant une résistance ^b :		
aux IP	10	10
aux INNTI	1	1
aux INTI	6	6

^a Score de sensibilité globale – Somme des médicaments actifs du traitement de base optimisé d'après les résultats combinés des tests génotypiques et phénotypiques.

^b Mutations entraînant une résistance d'après les lignes directrices de l'IAS.

* Dose équivalant à 300 mg.

Les résultats groupés à la semaine 48 des études menées auprès de patients ayant déjà été traités sont illustrés dans le tableau 17.

Tableau 17. Résultats à la semaine 48 du traitement assigné au hasard – données groupées des études menées auprès de patients ayant déjà été traités (MOTIVATE 1 et MOTIVATE 2)

Résultat	CELSENTRI® 2 f.p.j.** + TBO n = 426	PLACEBO + TBO n = 209	Intervalle de confiance*
Variation moyenne de la charge d'ARN du VIH-1, du début de l'étude à la semaine 48	-1,84	-0,78	(1,33; -0,78)
< 400 copies/mL à la semaine 48	239 (56,1 %)	47 (22,5 %)	Rapport de cotes : 4,76 (3,24; 7,00)
< 50 copies/mL à la semaine 48	194 (45,5 %)	35 (16,7 %)	Rapport de cotes : 4,49 (2,96; 6,83)
Augmentation moyenne du nombre de lymphocytes CD4+	124,07 cellules/mm ³	60,93 cellules/mm ³	(44,28; 81,99)
Patients qui présentent une réponse virologique Diminution confirmée de la charge d'ARN du VIH-1 $\geq 1 \log_{10}$ OU < 400 copies/mL durant la semaine 48	270 (63,4 %)	61 (29,2 %)	(2,98; 6,07)
Abandon du traitement en raison d'une réponse clinique insuffisante	97 (22,8 %)	113 (54,1%)	
Abandon du traitement en raison des effets indésirables	19 (4,5 %)	11 (5,3 %)	
Abandon du traitement pour d'autres raisons	27 (6,3 %)	18 (8,6 %)	
Patients présentant des manifestations de catégorie C selon le CDC, apparues durant le traitement	22 (5,2 %)	16 (7,7 %)	
Mortalité (durant l'étude ou dans les 28 jours après la dernière dose)	10 (2,3 %)***	1 (0,5 %)	

* Pour tous les critères d'efficacité, l'intervalle de confiance était de 95 % sauf pour la variation de la charge d'ARN du VIH-1 par rapport au début de l'étude, pour laquelle l'intervalle de confiance était de 97,5 %.

** Dose équivalant à 300 mg.

*** Comprend 1 patient retiré du groupe placebo à double insu (en raison d'une réponse insuffisante) ayant amorcé un traitement sans insu par le maraviroc.

Après 48 semaines de traitement, les proportions de sujets recevant le maraviroc et le placebo qui présentaient une charge virale inférieure à 400 copies/mL d'ARN du VIH-1 étaient de 56 et de 22 %, respectivement. La variation moyenne de la charge plasmatique d'ARN du VIH-1 entre le début de l'étude et la 48^e semaine de traitement était de $-1,84 \log_{10}$ copies/mL chez les sujets à qui l'association maraviroc et TBO a été assignée, comparativement à $-0,78 \log_{10}$ copies/mL chez ceux suivant un TBO uniquement. La hausse moyenne de la numération de lymphocytes CD4+ était plus importante chez le groupe sous maraviroc 2 f.p.j. et TBO (124 cellules/mm³) que chez le groupe sous placebo et TBO (60 cellules/mm³).

Étude menée auprès de sujets traités pour la première fois (MERIT)

L'étude menée auprès de sujets n'ayant jamais été traités auparavant est un essai multicentrique en cours, mené à double insu après répartition aléatoire de patients infectés par le VIH-1 à tropisme CCR5, tel que déterminé par l'épreuve de tropisme Trofile^{MC}. Pour être admis à l'étude, les sujets devaient présenter une charge plasmatique d'ARN du VIH-1 ≥ 2000 copies/mL et ne pouvaient : 1) avoir déjà suivi un traitement antirétroviral – quel qu'il soit – pendant > 14 jours; 2) être atteints ou avoir récemment été atteints d'une infection opportuniste ou d'une infection primaire présumée par le VIH-1; ni 3) avoir de résistance phénotypique ou génotypique à la zidovudine, à la lamivudine ou à l'éfavirenz. Le maraviroc à 300 mg 1 f.p.j., le maraviroc à 300 mg 2 f.p.j. ou l'éfavirenz à 600 mg 1 f.p.j. ont été assignés aléatoirement aux sujets selon un rapport 1:1:1, tous en association avec la zidovudine et la lamivudine. Les données relatives à l'efficacité et à l'innocuité de CELSENTRI[®] sont fondées sur une comparaison entre CELSENTRI[®] administré 2 f.p.j. et l'éfavirenz. Dans une analyse provisoire des résultats après 16 semaines de traitement (prévue dans le protocole de l'étude), le groupe ayant reçu le maraviroc à 300 mg 1 f.p.j. n'est pas parvenu à répondre aux critères précisés dans le protocole qui auraient permis de démontrer la non-infériorité de ce traitement. Ce volet de traitement a donc été abandonné.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales des patients étaient comparables entre les deux groupes de traitement (tableau 16). Les sujets ont été stratifiés en fonction de leur région géographique et de leur charge d'ARN du VIH-1 à l'étape de sélection. Au début de l'étude, la numération médiane des lymphocytes CD4 et la charge moyenne d'ARN du VIH-1 étaient semblables chez les deux groupes de traitement.

Tableau 18. Données démographiques et caractéristiques initiales des sujets participant à l'étude menée auprès de patients traités pour la première fois* (MERIT)

	CELSENTRI® à 300 mg 2 f.p.j. + ZDV/LMV (n = 360)	Éfavirenz à 600 mg 1 f.p.j. + ZDV/LMV (n = 361)
Âge (années)		
Moyenne (écart type)	36,7 (9,4)	37,4 (9,8)
Intervalle	20-69	18-77
Sexe, n (%)		
Hommes	256 (71,1)	259 (71,7)
Femmes	104 (28,9)	102 (28,3)
Race, n (%)		
Blanche	204 (56,7)	198 (54,8)
Noire	123 (34,2)	133 (36,8)
Asiatique	6 (1,7)	5 (1,4)
Autre	27 (7,5)	25 (6,9)
Nombre de lymphocytes CD4+ médián (cellules/μL)	241 (5-1422)	254 (8-1053)
Charge médiane d'ARN du VIH-1 (log₁₀ copies/mL)	4,9 (3,1-6,8)	4,9 (2,9-6,7)

* Données issues d'une série complète d'analyses. Des résultats semblables ont été obtenus chez la population traitée selon le protocole.

Les résultats thérapeutiques observés à la semaine 48 de l'étude menée auprès de sujets traités pour la première fois (MERIT) figurent dans le tableau 19.

Tableau 19. Résultats après 48 semaines de traitement assigné au hasard, chez des sujets traités pour la première fois (MERIT)*

Résultats à la semaine 48	CELSENTRI® à 300 mg 2 f.p.j. + ZDV/LMV n = 360	Éfavirenz à 600 mg 1 f.p.j. + ZDV/LMV n = 361	Différence entre les proportions ² Maraviroc c. éfavirenz (%)	
			Différence	Limite inférieure de l'IC unilatéral à 97,5 %
Réponses ¹				
< 400 copies/mL	70,6 %	73,1 %	-3,0	-0,095
< 50 copies/mL	65,3 %	69,3 %	-4,2	-0,109
Échecs virologiques ³				
< 400 copies/mL	27,7 %	5,3 %		
< 50 copies/mL	32,0 %	8,8 %		
Rebonds ³				
< 400 copies/mL	20,8 %	16,0 %		
< 50 copies/mL	19,7 %	14,7 %		
Virus jamais supprimé ³				
< 400 copies/mL	0	0		
< 50 copies/mL	5,7 %	2,0 %		
Décès ⁴	1 (0,3)	2 (0,6)		
Abandons				
Effets indésirables (toutes causes confondues)	15 (4,1)	49 (13,6)		
Réponse insuffisante	43 (11,9)	15 (4,2)		
Autres raisons	38 (10,5)	27 (7,5)		

* Données obtenues à l'aide de l'épreuve de tropisme originale.

¹ Patients ayant atteint et maintenu une charge confirmée d'ARN du VIH-1 jusqu'à la semaine 48, série complète d'analyses.

² Ajusté selon la stratification de la répartition aléatoire.

³ Déterminés par l'algorithme du délai avant la perte de réponse virologique (TLOVR), série complète d'analyses.

⁴ Décès survenus au cours de l'étude ou dans les 28 jours suivant l'administration de la dernière dose, à la 48^e semaine.

Le paramètre principal d'évaluation de l'efficacité était le pourcentage de sujets dont la charge d'ARN du VIH-1 ne pouvait être décelée par les méthodes standard et ultra-sensibles (< 400 copies/mL et < 50 copies/mL). Au terme de 48 semaines de traitement en concomitance avec l'association zidovudine/lamivudine, le maraviroc à 300 mg 2 f.p.j. a démontré sa non-infériorité par rapport à l'éfavirenz à 600 mg 1 f.p.j., d'après la proportion de sujets dont la charge virale était indécelable lorsque le critère était de < 400 copies/mL, mais non lorsqu'il était de < 50 copies/mL (limite inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % > -10 % pour la non-infériorité). La hausse médiane de la numération de lymphocytes CD4+ entre le début de l'étude et la 48^e semaine de traitement était de 157 cellules/mm³ chez le groupe CELSENTRI® et de 127 cellules/mm³ chez le groupe éfavirenz ($p < 0,01$).

Le tableau 20 présente les résultats obtenus après 96 semaines de traitement dans l'étude menée auprès de patients traités pour la première fois (MERIT). Les résultats thérapeutiques sont fondés sur une autre analyse des échantillons prélevés à l'étape de la sélection à l'aide d'une épreuve de tropisme plus sensible – l'épreuve de tropisme du VIH Trofile à sensibilité améliorée (*Enhanced sensitivity Trofile*) –, qui a été lancée après l'analyse des résultats à 48 semaines de traitement. Environ 15 % des sujets chez qui l'analyse originale avait révélé un virus à tropisme CCR5 étaient infectés par un virus utilisant le corécepteur CXCR4. Le dépistage à l'aide de la nouvelle épreuve Trofile à sensibilité améliorée a réduit à 12 le nombre d'échecs virologiques sous maraviroc chez les sujets qui étaient infectés par un virus utilisant le corécepteur CXCR4 au moment de l'échec, comparativement à 24 lorsque le dépistage était effectué au moyen de l'épreuve de tropisme du VIH Trofile originale.

Tableau 20. Résultats après 96 semaines de traitement, tels que déterminés par l'épreuve de tropisme à sensibilité améliorée[†] Tirés des renseignements thérapeutiques américains (USPI)

Résultats à la semaine 96*	CELSENTRI [®] à 300 mg 2 f.p.j. + ZDV/LMV n = 311 n (%)	Éfavirenz à 600 mg 1 f.p.j. + ZDV/LMV n = 303 n (%)
Réponses virologiques : (ARN du VIH-1 < 400 copies/mL)	199 (64)	195 (64)
Échecs virologiques :		
• Suppression non durable de l'ARN du VIH-1	39 (13)	22 (7)
• ARN du VIH-1 jamais supprimé	9 (3)	1 (< 1)
Réponses virologiques : (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL)	183 (59)	190 (63)
Échecs virologiques :		
• Suppression non durable de l'ARN du VIH-1	43 (14)	25 (8)
• ARN du VIH-1 jamais supprimé	21 (7)	3 (1)
Abandons en raison :		
• d'effets indésirables	19 (6)	47 (16)
• de décès	2 (1)	2 (1)
• d'une autre raison ¹	43 (14)	36 (12)

* Résultats à la semaine 48 : réponses virologiques (< 400) : 228/311 (73 %) sujets sous CELSENTRI[®], 219/303 (72 %) sujets sous éfavirenz; réponses virologiques (< 50) : 213/311 (69 %) sujets sous CELSENTRI[®], 207/303 (68 %) sujets sous éfavirenz.

[†] Dans le tableau 18, le nombre total de sujets (n) désigne les sujets infectés par un virus à tropisme CCR5 selon l'autre analyse des échantillons prélevés au moment de la sélection à l'aide d'une épreuve de tropisme plus sensible. Cette nouvelle analyse a permis de reclasser environ 15 % des sujets du tableau 16 comme étant infectés par un virus utilisant le corécepteur CXCR4. Ces valeurs diffèrent de celles présentées dans le tableau 16 puisque ces dernières comprennent les sujets désignés comme porteurs d'un virus à tropisme CCR5 par l'épreuve de tropisme originale.

¹ Les autres raisons de l'abandon du traitement comprennent entre autres la perte du contact avec le sujet au cours du suivi, le retrait de l'étude et la violation du protocole.

La hausse médiane de la numération de lymphocytes CD4+ entre le début de l'étude et la 96^e semaine de traitement était de 184 cellules/mm³ pour le groupe CELSENTRI® et de 155 cellules/mm³ pour le groupe éfavirenz.

Une autre analyse des échantillons prélevés au moment du recrutement à l'étude qui a été menée auprès de patients jamais traités auparavant (étude MERIT) à l'aide d'une épreuve de tropisme plus sensible (Trofile-ES) – lancée après l'analyse des résultats à 48 semaines de traitement – a révélé qu'environ 15 % des sujets infectés par un virus à tropisme CCR5 selon l'analyse originale étaient infectés par un autre type de virus que celui-là. L'exclusion de ces patients dans l'analyse des résultats a produit une plus faible limite inférieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 97,5 % de l'écart thérapeutique entre le maraviroc et l'éfavirenz dépassant -10 %, à la fois pour le critère de < 400 copies/mL et celui de < 50 copies/mL (tableau 21).

Tableau 21. Paramètres d'évaluation de l'efficacité – pourcentage de sujets présentant une charge virale < 400 et < 50 copies/mL après 48 et 96 semaines de traitement telle que déterminée par l'épreuve Trofile^{MC} originale et l'épreuve Trofile^{MC} à sensibilité améliorée

Paramètre Unité = copies/mL	MVC (300 mg 2 f.p.j.) + ZDV/LMV n (%)	EFV (600 mg 1 f.p.j.) + ZDV/LMV n (%)	Différence en terme de % de sujets ^a ; MVC à 300 mg 2 f.p.j. c. EFV à 600 mg 1 f.p.j.	
			Différence (%) ^a	LI de l'IC unilatéral à 97,5 %
SCA Trofile originale	N = 360	N = 361		
< 400 à la 48 ^e sem.	254 (70,6)	264 (73,1)	-3,0	-9,5
< 50 à la 48 ^e sem.	235 (65,3)	250 (69,3)	-4,2	-10,9
< 400 à la 96 ^e sem.	221 (61,4)	233 (64,5)	-3,2	-10,2
< 50 à la 96 ^e sem.	205 (56,9)	226 (62,6)	-5,8	-12,8
SCA Trofile à sensibilité améliorée	N = 311	N = 303		
< 400 à la 48 ^e sem.	228 (73,3)	219 (72,3)	0,6	-6,4
< 50 à la 48 ^e sem.	213 (68,5)	207 (68,3)	-0,2	-7,4
< 400 à la 96 ^e sem.	199 (64,0)	195 (64,4)	-0,4	-7,9
< 50 à la 96 ^e sem.	183 (58,8)	190 (62,7)	-3,9	-11,5

n = nombre de sujets obtenant une réponse; N = nombre de sujets au sein du groupe de traitement dans la population spécifiée; SCA = série complète d'analyses; MVC = maraviroc; EFV = éfavirenz; LI = limite inférieure ; IC = intervalle de confiance.

^a Ajusté selon la stratification au moment de la répartition aléatoire – les valeurs positives sont en faveur du maraviroc.

Tropisme

Chez les sujets ayant déjà suivi un traitement comme chez ceux en suivant un pour la première fois, la détection d'un virus utilisant le corécepteur CXCR4 avant l'amorce du traitement a été associée à une réponse virologique moins efficace au maraviroc.

Patients ayant déjà suivi un traitement (études MOTIVATE 1 et MOTIVATE 2)

Échec dans le cas d'un virus utilisant le corécepteur CXCR4 : Dans la majorité des cas où le traitement par le maraviroc a échoué, on a détecté un virus utilisant le corécepteur CXCR4 (c'est-à-dire un virus à tropisme CXCR4 ou à tropisme double/mixte) qui n'avait pas été décelé par l'épreuve de tropisme effectuée avant le traitement. Le virus utilisant le corécepteur CXCR4 a été dépisté à l'échec du traitement chez 54,8 % des sujets n'ayant pas répondu au maraviroc, comparativement à 7,2 % des sujets du groupe placebo chez qui le traitement avait échoué. Afin de déterminer l'origine probable de l'émergence du virus à tropisme CXCR4 durant le traitement, on a effectué une analyse détaillée des clones des virus de 20 sujets représentatifs (16 sujets des groupes maraviroc et 4 sujets du groupe placebo) chez qui le virus utilisant le corécepteur CXCR4 a été détecté à l'échec du traitement. D'après l'examen des différences de séquences d'acides aminés et des données phylogénétiques, l'émergence d'un virus utilisant le CXCR4 chez ces sujets provient d'un virus à tropisme CXCR4 préexistant présent en trop faible quantité pour avoir été détecté à l'épreuve de tropisme effectuée avant le début du traitement (laquelle repose sur la population virale), et non pas de la transformation du corécepteur d'un tropisme CCR5 à un tropisme CXCR4 à la suite d'une mutation du virus.

La détection du virus utilisant le corécepteur CXCR4 avant l'amorce du traitement s'est associée à une réponse virologique réduite au maraviroc. En outre, à la semaine 48, l'augmentation médiane du nombre de lymphocytes CD4⁺ par rapport au nombre initial était moins importante chez les sujets infectés par un virus à tropisme CXCR4 pour qui le traitement par le maraviroc 2 fois par jour avait échoué (+41 cellules/mm³) que chez les sujets infectés par un virus à tropisme CCR5 pour qui le même traitement avait échoué (+162 cellules/mm³). L'augmentation médiane du nombre de lymphocytes CD4⁺ observée chez les patients du groupe placebo pour qui le traitement avait échoué était de +6,5 cellules/mm³.

Échec dans le cas d'un virus à tropisme CCR5 (résistance phénotypique) : Sur 59 patients infectés par un virus à tropisme CCR5 au moment de l'échec thérapeutique du maraviroc, on a décelé une sensibilité réduite au maraviroc chez 22 d'entre eux. On n'a pas encore validé cliniquement une valeur seuil correspondant à une réponse virologique réduite. Par conséquent, l'usage continu du maraviroc après un échec thérapeutique ne peut être recommandé de façon générale quel que soit le tropisme viral observé.

Le profil de résistance génotypique du virus n'a pas encore été pleinement défini chez les patients déjà traités. On a repéré certaines mutations en association à une réduction de la sensibilité au maraviroc dans les virus chez 16 patients, mais, chez chaque patient, il s'agissait d'un schéma unique de mutation.

Étude menée auprès de patients traités pour la première fois (MERIT)

Dans l'étude clé, le résultat de l'épreuve du tropisme a changé chez 3,5 % des patients entre l'étape de sélection et le début de l'étude (une période de quatre à six semaines), passant d'un virus à tropisme CCR5 à un virus utilisant le corécepteur CXCR4 ou à tropisme double/mixte.

Échec dans le cas d'un virus utilisant le corécepteur CXCR4 à la semaine 96 : Un virus utilisant le corécepteur CXCR4 a été décelé au moment de l'échec thérapeutique chez environ 28 % des sujets qui étaient infectés par un virus à tropisme CCR5 au début de l'étude et qui ont échoué leur traitement par le maraviroc, ce qui n'a été le cas chez aucun des sujets ayant échoué leur traitement par l'éfavirenz. Selon la nouvelle analyse des résultats (qui a exclu les sujets infectés par un virus utilisant le corécepteur CXCR4 au début de l'étude, dépistés grâce à une épreuve de tropisme à sensibilité améliorée) obtenus par les sujets qui étaient infectés par un virus à tropisme CCR5 au début de l'étude et qui ont échoué leur traitement par le maraviroc, un virus utilisant le corécepteur CXCR4 a été décelé chez 21 % d'entre eux, ce qui n'a été le cas pour aucun des sujets du groupe éfavirenz. Le dépistage à l'aide de l'épreuve de tropisme à sensibilité améliorée réduit le nombre d'échecs virologiques sous maraviroc causés par la présence d'un virus utilisant le corécepteur CXCR4. Une analyse clonale approfondie a été menée auprès de deux sujets n'ayant jamais suivi de traitement antirétroviral auparavant, précédemment inscrits à une étude de phase II a sur la monothérapie. La présence du virus utilisant le corécepteur CXCR4 a été observée chez ces sujets au terme de 10 jours de traitement par le maraviroc. Tout comme l'a révélé l'analyse clonale approfondie, effectuée auprès de sujets ayant déjà suivi un traitement, il a été découvert que la variante utilisant le corécepteur CXCR4 était présente avant l'amorce du traitement.

Échec dans le cas d'un virus à tropisme CCR5 (résistance phénotypique) : Parmi 38 patients infectés par un virus à tropisme CCR5 au moment de l'échec thérapeutique du maraviroc, on a décelé une sensibilité virale réduite au maraviroc chez 6 d'entre eux. Chez les 32 autres patients, on n'a observé aucun signe de sensibilité réduite, tel que le révèlent les analyses virologiques exploratoires menées auprès d'un groupe représentatif. Le dernier groupe présentait des marqueurs évoquant une mauvaise observance thérapeutique (concentrations faibles et variables de médicament). Chez un autre sujet, la CE_{50} (concentration efficace à 50 %) pour le maraviroc a plus que triplé entre le début de l'étude et le moment de l'échec thérapeutique.

Les sujets qui étaient infectés par un virus à tropisme CCR5 au début de l'étude et qui ont échoué leur traitement par le maraviroc en raison d'un virus utilisant le corécepteur CXCR4 présentaient une hausse médiane de leur numération de lymphocytes $CD4^+$ de $+97$ cellules/ mm^3 par rapport au début de l'étude, alors que les sujets qui ont échoué le traitement en étant infectés par un virus à tropisme CCR5 ont présenté une hausse de $+147$ cellules/ mm^3 . La hausse médiane de la numération de lymphocytes $CD4^+$ chez les patients ayant échoué leur traitement par l'éfavirenz était de $+69$ cellules/ mm^3 .

Étude chez les patients infectés par un VIH utilisant le corécepteur CXCR4

L'étude 1029 était une étude multicentrique exploratoire, à répartition aléatoire et à double insu, visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité du maraviroc chez des patients infectés par le VIH-1 utilisant le corécepteur CXCR4. Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient semblables à ceux des études menées auprès de sujets ayant déjà été traités – décrites précédemment, et les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport 1/1/1 pour recevoir CELSENTRI® 1 fois par jour, CELSENTRI® 2 fois par jour ou un placebo.

On n'a pas observé de différence d'efficacité significative entre les groupes CELSENTRI® et placebo. Cependant, les patients traités par CELSENTRI® présentaient une plus forte augmentation du nombre absolu de lymphocytes CD4 par rapport au début de l'étude (+79) que les patients recevant le placebo (+51).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Microbiologie

Mode d'action

Le maraviroc fait partie d'une classe thérapeutique appelée antagonistes du corécepteur CCR5. Il se lie de façon sélective au CCR5, un corécepteur des chimiokines présentes sur la membrane cellulaire de l'humain, inhibant ainsi l'interaction entre la glycoprotéine de l'enveloppe (gp120) du VIH-1 et le corécepteur CCR5, une étape essentielle pour la pénétration du VIH-1 à tropisme CCR5 dans les cellules. La pénétration dans les cellules du VIH-1 utilisant le corécepteur CXCR4 n'est pas inhibée par le maraviroc.

Effet antiviral en culture cellulaire

Le maraviroc inhibe la réplication des souches de laboratoire et d'isolats cliniques de virus à tropisme CCR5 du VIH-1 dans des modèles d'infection leucocytaire aiguë du sang périphérique. La CI_{50} (concentration nécessaire pour réduire la réplication virale de 50 %) *in vitro* de maraviroc contre des isolats de VIH-1 du groupe M (sous-types A à J et recombinant en circulation à partir du sous-type AE) et du groupe O a varié de 0,1 à 4,5 nM (0,05-2,3 ng/mL) dans les cultures cellulaires. 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.

La CE_{90} (concentration sérique efficace à 90 %) ajustée dans 43 isolats cliniques de VIH-1 à tropisme primaire CCR5 s'est établie à 0,57 (0,06 – 10,7) ng/mL et n'a pas montré de variations significatives selon les différents sous-types étudiés. Dans les cultures cellulaires, le maraviroc n'exerce aucun effet sur les virus qui utilisent le CXCR4 comme corécepteur de pénétration. L'effet antiviral du maraviroc contre le VIH-2 n'a pas été étudié.

Le maraviroc utilisé en association avec d'autres antirétroviraux médicamenteux sur des cultures cellulaires n'a pas exercé d'effet antagoniste avec une série d'INTI, d'INNTI et d'IP ni avec l'enfuvirtide, un inhibiteur de fusion.

Résistance en culture cellulaire

Des variantes du VIH-1 dotées d'une sensibilité réduite au maraviroc ont été sélectionnées *in vitro*, après le passage sériel de 2 virus à tropisme CCR5. Les virus résistants au maraviroc avaient conservé leur tropisme CCR5 et ne s'étaient pas convertis en virus à tropisme CXCR4. Dans l'isolat CC1/85, on a découvert, par mutagenèse dirigée, la substitution de deux acides aminés, A316T et I323V (numérotation par alignement avec la souche HXB2 du VIH-1), dans la région de la boucle V3 de la glycoprotéine gp160 de l'enveloppe du VIH-1; ces mutations se sont avérées nécessaires pour la résistance au maraviroc. Par contre, dans l'isolat RU570, on a associé le phénotype de résistance au maraviroc à la suppression de 3 acides aminés dans la région de la boucle V3, Δ QAI (positions 315-317, numérotées par alignement avec la souche HXB2 du VIH-1). Les courbes concentration-effet des virus résistants au maraviroc ont été caractérisées selon le phénotype et montrent que le seuil de 100 % d'inhibition n'a pas été atteint lors des analyses de dilutions successives du maraviroc. On ne connaît pas la portée des mutations de la gp120 observées dans les isolats CC1/85 et RU570 sur la sensibilité d'autres virus au maraviroc.

Résistance croisée en culture cellulaire

Le maraviroc a exercé un effet antiviral contre les isolats cliniques de VIH-1 résistants aux INNTI, aux INTI, aux IP et à l'enfuvirtide (un inhibiteur de fusion) (CE_{50} entre 0,7 et 8,9 nM [de 0,36 à 4,57 ng/mL]). Les virus résistants au maraviroc qui ont émergé de la culture cellulaire sont demeurés sensibles à l'enfuvirtide et au saquinavir (inhibiteur de la protéase).

Résistance clinique

L'échec virologique sous maraviroc peut résulter d'une résistance génotypique et phénotypique à ce médicament, par l'entremise de la prolifération d'un virus utilisant le corécepteur CXCR4 non décelé et présent avant l'amorce du traitement par le maraviroc (*voir la sous-section **Tropisme***) ou d'une résistance aux médicaments composant le traitement de base (tableau 20), ou encore en raison d'une faible exposition au maraviroc (*voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE***).

Les deux voies de résistance ont été observées dans les études cliniques, chez les patients ayant déjà suivi un traitement comme chez les sujets traités pour la première fois.

Dans les cas d'échec virologique, la présence d'un virus utilisant le corécepteur CXCR4 semble provenir d'une population virale déjà en place. Le dépistage de cette forme de virus avant l'amorce du traitement peut réduire la fréquence des échecs causés par ce phénomène.

Dans les cas d'échec chez des patients exclusivement infectés par un virus à tropisme CCR5, le maraviroc pourrait être considéré comme encore actif si la valeur du pourcentage maximal d'inhibition est ≥ 95 % (épreuve de pénétration Phenosense). L'activité résiduelle *in vivo* contre les virus présentant un pourcentage maximal d'inhibition < 95 % n'a pas été établie. La résistance des virus à tropisme CCR5 par l'entremise de la hausse de la CE₅₀ ne semble pas constituer un important mode d'échec.

La résistance génotypique du virus a été évaluée par une analyse clonale des séquences des acides aminés de la boucle V3, effectuée auprès de patients ayant échoué leur traitement par le maraviroc et présentant des signes de sensibilité réduite au maraviroc. Les séquences de la boucle V3 des virus analysés avant et pendant le traitement ont en général différencié entre les sujets. Dans chacun de ces virus, on a observé des schèmes uniques de substitution de multiples acides aminés dans la boucle V3 de la gp120, mais tous présentaient des changements soit à la position 308, soit à la position 323. Le rôle des mutations dans les autres régions de la gp120 sur la résistance au maraviroc n'a pas été étudié. Pour le moment, on ne peut proposer de mutations clés (boucle V3) en raison de la grande variabilité de la séquence V3 et du petit nombre d'échantillons analysés.

Sujets ayant déjà suivi un traitement antirétroviral

Les données observées après 48 semaines de traitement chez des patients infectés par un virus à tropisme CCR5 qui avaient déjà suivi un traitement auparavant et chez qui un schéma thérapeutique comportant du maraviroc a échoué ($n = 58$) ont permis de repérer 22 virus qui présentaient une sensibilité réduite au maraviroc, caractérisée dans les dosages médicamenteux phénotypiques par des courbes de réponse en fonction de la concentration qui n'ont pas atteint une inhibition totale (100 %). En outre, chez 2 de ces patients ayant échoué leur traitement, le virus à tropisme CCR5 avait plus que triplé sa CE₅₀ pour le maraviroc, au moment de l'échec.

La séquence de quinze de ces virus a été analysée dans la région de codage de la gp120, et de multiples substitutions d'acides aminés présentant des schèmes uniques dans la région hétérogène de la boucle V3 ont été décelées. Des changements soit à la position 308, soit à la position 323 (numérotation HXB2) ont été observés dans la boucle V3 de 7 des sujets présentant une sensibilité réduite au maraviroc. Des substitutions qui se produisent à l'extérieur de la boucle V3 de la gp120 pourraient également contribuer à la diminution de la sensibilité au maraviroc.

Sujets n'ayant jamais suivi de traitement antirétroviral auparavant

Les sujets qui n'avaient jamais été traités auparavant et qui ont reçu CELSENTRI® ont été plus nombreux à connaître un échec virologique et à développer une résistance aux médicaments de base en cours de traitement, comparativement aux patients ayant reçu l'éfavirenz (tableau 22).

Tableau 22. Développement d'une résistance au maraviroc ou à l'éfavirenz et aux médicaments de base dans l'étude menée auprès de sujets suivant un traitement antirétroviral pour la première fois (MERIT) et infectés par un virus à tropisme CCR5, tel que déterminé à l'étape de sélection par l'épreuve de tropisme Trofile^{MC} à sensibilité améliorée

	MVC	EFV
<i>n</i> total dans l'ensemble de données (selon le traitement reçu)	273	241
Nombre total d'échecs virologiques (selon le traitement reçu)	85 (31 %)	56 (23 %)
Échecs virologiques ayant pu être analysés en fonction des données génotypiques et phénotypiques recueillies après le début de l'étude	73	43
<ul style="list-style-type: none"> • Résistance à la lamivudine 	39 (53 %)	13 (30 %)
<ul style="list-style-type: none"> • Résistance à la zidovudine 	2 (3 %)	0
<ul style="list-style-type: none"> • Résistance à l'éfavirenz 	–	23 (53 %)
<ul style="list-style-type: none"> • Résistance phénotypique au MVC* 	19 (26 %)	

* Comprend les sujets ayant échoué leur traitement en raison d'un virus utilisant le corécepteur CXCR4 ou d'un virus à tropisme double/mixte, puisque ces types de virus ne sont pas intrinsèquement sensibles au maraviroc.

MVC = maraviroc; EFV = éfavirenz.

Dans une analyse selon le traitement reçu des données observées à 96 semaines de traitement chez des sujets traités pour la première fois, le schéma comportant du maraviroc a échoué chez 32 sujets infectés par un virus à tropisme CCR5 et ayant obtenu le résultat de leur tropisme au moment de l'échec du traitement; 7 de ces sujets présentaient des signes de résistance phénotypique au maraviroc, définie par l'incapacité des courbes de concentration d'atteindre une inhibition de 95 %. Une analyse clonale des séquences d'acides aminés de la boucle V3 de l'enveloppe a été effectuée chez 6 de ces 7 sujets. Les modifications des séquences d'acides aminés de l'enveloppe de la boucle V3 différaient d'un sujet à l'autre, même chez ceux infectés par la même variante de virus, ce qui porte à croire qu'il existe divers modes de résistance au maraviroc. Les sujets infectés par un virus à tropisme CCR5 qui ont échoué le traitement et qui ne présentaient aucune fluctuation décelable de leur sensibilité au maraviroc n'ont pas fait l'objet d'une analyse de résistance génotypique.

Parmi les 32 cas d'infection par un virus à tropisme CCR5 qui ont présenté un échec virologique sous maraviroc, 20 (63 %) présentaient également une résistance génotypique et/ou phénotypique aux médicaments de base du schéma thérapeutique (lamivudine et zidovudine).

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë/chronique

La dose sans effet nocif observé (DSENO) a été de 750 mg/kg chez la souris et de 100 mg/kg chez le rat, et la dose létale dépassait 2000 mg/kg chez les deux espèces.

Études de toxicité au moyen de doses répétées

Chez les souris CD-1, les doses orales quotidiennes répétées de 1000 et de 2000 mg/kg se sont associées à de la mortalité et à de légers changements dégénératifs dans l'épithélium superficiel du cæcum; aucun effet indésirable n'a été observé à la dose de 750 mg/kg. L'ASC à la DSENO correspond à une exposition 68 fois plus élevée que celle obtenue à la dose thérapeutique. Le maraviroc a été bien toléré chez des souris transgéniques rasH2 aux doses quotidiennes de 200, de 800 et de 1500 mg/kg durant une période pouvant atteindre 6 mois.

Au cours d'une étude de 1 mois visant à déterminer l'intervalle posologique et pendant laquelle des rats mâles ont reçu par voie orale des doses quotidiennes de 100, de 300 et de 1500 mg/kg, la dose de 1500 mg/kg a entraîné de la salivation, de la diarrhée, une perte de poids, une baisse de la consommation alimentaire, une dilatation du cæcum et du côlon (probablement secondaire à la diarrhée) et une vacuolisation de l'hypophyse. En outre, 2 rats ont présenté une élévation modérée du taux d'enzymes hépatiques, accompagnée de nécrose hépatique chez l'un d'eux. La DSENO a été de 300 mg/kg. Durant une étude de 6 mois, les doses de 30, de 100, de 300 et de 900 mg/kg ont été bien tolérées. Le poids des mâles ayant reçu la dose de 900 mg/kg était plus faible à la fin de la période de traitement et de la période de retrait qu'au début de l'étude. On a confirmé que le foie était le principal organe cible, et on a observé des changements touchant les canaux biliaires (vacuolisation à partir de 100 mg/kg et hyperplasie à partir de 300 mg/kg) et les hépatocytes (foyers de cellules altérées et cellules multinucléées à 900 mg/kg). Certaines des lésions hépatiques chez les mâles ayant reçu les doses de 300 ou de 900 mg/kg étaient toujours présentes après une période de retrait de 3 mois. L'hypertrophie des cellules folliculaires de la thyroïde observée aux doses de 300 et de 900 mg/kg a été réversible. Une étude exploratoire visant à évaluer la fonction thyroïdienne chez les rats a révélé que l'induction des enzymes hépatiques pourrait avoir contribué à ce changement. La DSENO a été de 100 mg/kg, ce qui correspond à une exposition au maraviroc (ASC) 8 fois supérieure à celle obtenue à la dose thérapeutique.

Chez le chien, le maraviroc a entraîné divers signes cliniques : vomissements à partir de 5 mg/kg; salivation, rougeur de la peau et de la conjonctive et mydriase à partir de 10 mg/kg; protrusion de la membrane nictitante et larmolement à partir de 15 mg/kg; et fermeture partielle des yeux à partir de 40 mg/kg. Les nombreux épisodes de vomissements et la perte de poids survenus à partir de la dose de 150 mg/kg ont servi à établir la dose maximale tolérée, ce qui correspond à une exposition 23 fois (C_{max}) ou 28 fois (ASC) supérieure à celle obtenue à la dose thérapeutique. On a observé des réductions irrégulières de la tension artérielle à 50 et à 250 mg/kg chez le chien, ainsi qu'un allongement de l'intervalle QTc à partir de 15 mg/kg. Par conséquent, la DSENO chez le chien a

été fixée à 5 mg/kg, soit l'exposition à une C_{\max} 2 fois supérieure à celle obtenue à la dose thérapeutique.

Des études chez le singe indiquent qu'une dose quotidienne de 800 mg/kg n'est pas bien tolérée. Les animaux ayant reçu une telle dose ont dû être euthanasiés en raison de la gravité des signes cliniques (prostration, baisse du niveau d'activité, pertes d'équilibre et vomissements) et des effets cardiovasculaires (allongement de l'intervalle QT, baisse de la fréquence cardiaque, diminution de la tension artérielle diastolique). La dose de 400 mg/kg a entraîné des signes semblables, quoique moins sévères. Après 9 mois de traitement, les mâles ayant reçu les doses de 120 mg/kg et de 400 mg/kg avaient subi des pertes de poids de 8 % et de 11 %, respectivement. La dose de 400 mg/kg (fractionnée) s'est associée à une diminution de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque ainsi qu'à un allongement de l'intervalle QTc. À cette dose, les C_{\max} auxquelles les animaux ont été exposés étaient entre 11 et 12 fois supérieures à celle obtenue à la dose thérapeutique. En raison des effets cardiovasculaires observés, la DSENO a été établie à 120 mg/kg chez le singe, ce qui correspond à une C_{\max} 5 fois plus élevée que la C_{\max} atteinte à la dose thérapeutique.

Fertilité et reproduction

Une étude sur la fertilité a été menée afin d'évaluer les effets du maraviroc sur l'accouplement et la fertilité des rats adultes mâles et femelles et sur le développement de l'embryon avant et après l'implantation. La DSENO pour les rats adultes mâles et femelles est de 300 mg/kg. Le maraviroc à des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg n'a pas eu d'effet sur la fertilité, ni chez le mâle ni chez la femelle.

Des études sur le développement pré et postnatal ont été menées sur des rats à des doses produisant des ASC cliniques de maraviroc libre atteignant jusqu'à 27 fois l'ASC obtenue à la dose de 300 mg 2 fois par jour. Le seul effet observé sur la progéniture a été une légère augmentation de l'activité motrice, tant au sevrage que durant la vie adulte, des petits de sexe masculin nés de mères ayant reçu une dose élevée, alors qu'aucun effet sur les petits de sexe féminin n'a été observé. L'administration de maraviroc à la mère durant la gestation n'a pas eu d'effet sur le développement subséquent de la progéniture, y compris sur la fertilité et la fonction reproductrice.

Des études sur le développement embryonnaire et fœtal ont été réalisées sur des rats et des lapins à des doses produisant des ASC cliniques de maraviroc libre atteignant jusqu'à 39 et 34 fois l'ASC obtenue à la dose de 300 mg 2 fois par jour. Les rats ont reçu par voie orale des doses quotidiennes de 100, de 300 ou de 1000 mg/kg. La dose de 1000 mg/kg s'est révélée légèrement toxique pour les femelles gestantes (perte de poids et diminution de la consommation alimentaire). Aucun effet n'a été observé sur les paramètres d'évaluation de la reproduction, le développement embryonnaire et fœtal et la croissance. La DSENO était de 300 mg/kg pour les femelles gestantes et de 1000 mg/kg pour les fœtus. Les lapins ont reçu par voie orale des doses quotidiennes de 30, de 75 ou de 200 mg/kg lors des études sur le développement embryonnaire et fœtal. La dose de 200 mg/kg était associée à des cas de mortalité, sans signes cliniques ni lésions macroscopiques. Le traitement par le maraviroc n'a pas eu d'effet sur les paramètres d'évaluation de la reproduction, mais une fréquence accrue d'anomalies externes a été observée à la dose la plus élevée. Par conséquent, la

DSENO a été établie à 75 mg/kg pour les femelles gestantes et les fœtus (soit environ 7 fois la dose thérapeutique).

Carcinogénicité et mutagénicité

Le potentiel cancérigène du maraviroc a été évalué durant une étude de 24 mois sur des rats Sprague-Dawley et durant une étude de 6 mois sur des souris transgéniques (rasH2) hémizygotes. Chez les rats, des doses quotidiennes de 50, de 100, de 500 et de 900 mg/kg ont été administrées aux mâles durant 104 semaines et aux femelles durant 96 semaines (en raison d'un taux de mortalité élevé chez les femelles témoins). Le traitement n'a pas eu d'effet nocif sur la survie. Le maraviroc a entraîné une diminution du poids corporel moyen, significative sur le plan toxicologique, aux doses de 500 et de 900 mg/kg chez les mâles et de 900 mg/kg chez les femelles. Une fréquence accrue d'adénome folliculaire de la thyroïde a été observée chez les mâles et les femelles recevant 900 mg/kg (dose équivalant à 21 fois la dose thérapeutique de 300 mg 2 fois par jour chez l'humain), peut-être associée à des changements adaptatifs du foie. On a découvert un cholangiocarcinome, une tumeur rare, dans le foie de 2 rats mâles recevant la dose de 900 mg/kg, soit une fréquence légèrement plus élevée que celle observée dans une banque de données d'animaux témoins (3/1850) et dans le groupe témoin d'une étude menée simultanément (1/65).

Chez les souris transgéniques (rasH2), des doses quotidiennes de 200, de 800 et de 1500 mg/kg n'ont pas entraîné de lésions hyperplasiques, néoplasiques, inflammatoires ou dégénératives. L'exposition au médicament libre dans le plasma (ASC) chez les souris recevant la dose de 1500 mg/kg était 54 fois plus élevée que celle observée chez l'humain à la dose thérapeutique.

Le maraviroc n'est pas considéré génotoxique d'après les résultats d'épreuves *in vitro* (mutation bactérienne, aberration chromosomique des lymphocytes humains) et *in vivo* (test du micronoyau sur des cellules de moelle osseuse de souris).

Immunotoxicologie

Le potentiel immunotoxicologique du maraviroc a été évalué durant une étude d'immunotoxicologie de 4 semaines chez des singes recevant par voie orale des doses quotidiennes de 30, de 100 ou de 300 mg/kg (15, 50, 150 mg/kg 2 fois par jour). Le traitement par le maraviroc n'a pas influé sur les proportions de sous-types de lymphocytes, l'activité des cellules NK, la phagocytose, l'explosion oxydative ni les réponses immunitaires humorales primaire (IgM) et secondaire (IgG) contre l'hémocyanine de patelle (KLH). Aucun changement pathologique du système immunitaire n'a été observé. L'occupation des corécepteurs CCR5 par le maraviroc était complète à tous les temps étudiés avec la dose de 300 mg/kg/jour, tandis qu'avec la dose de 30 mg/kg/jour, elle n'était complète que 1 heure après la prise (le taux d'occupation était d'environ 79 % 7 heures et 24 heures après la prise).

Tolérabilité locale

Durant les études sur l'administration topique, le maraviroc a entraîné une très légère irritation cutanée, qui a disparu après 5 jours, à la dose de 2000 mg/kg chez le rat. Aucune irritation cutanée n'a été observée chez le lapin.

Le maraviroc a causé une très légère irritation oculaire durant une étude chez le lapin, et il n'a entraîné aucun signe de sensibilisation de la peau durant un test du ganglion lymphatique local chez la souris.

RÉFÉRENCES

1. Brumme ZL, Goodrich J, Mayer HB *et al.* Molecular and clinical epidemiology of CXCR4-using HIV-1 in a large population of antiretroviral-naive individuals. *J Infect Dis* 2005;192:466-74.
2. de Roda Husman AM, Koot M, Cornelissen M *et al.* Association between CCR5 genotype and the clinical course of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1998;127:882-90.
3. Delobel P, Sandres-Saune K, Cazabat M *et al.* R5 to X4 Switch of the Predominant HIV-1 Population in Cellular Reservoirs During Effective Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Acq Imm Def Syndr* 2005;38:382-92.
4. Hunt PW, Harrigan PR, Huang W *et al.* Prevalence of CXCR4 Tropism among Antiretroviral-Treated HIV-1-Infected Patients with Detectable Viremia. *J Infect Dis* 2006;194:926-30.
5. Moore JP, Kitchen S, Pugach P *et al.* The CCR5 and CXCR4 coreceptors - central to understanding the transmission and pathogenesis of the human immunodeficiency virus type 1 infection. *AIDS Res Human Retrovir* 2004;20:111-26.
6. Nelson M, Arasteh K, Clotet B *et al.* Durable efficacy of enfuvirtide over 48 weeks in heavily treatment-experienced HIV-1-infected patients in the T-20 versus optimized background regimen only 1 and 2 clinical trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40(4):404-12
7. Philpott S. HIV-1 coreceptor usage, transmission, and disease progression. *Current HIV Res* 2003;1:217-27.
8. Samson M, Libert F, Doranz BJ *et al.* Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature* 1996;382:722-5.
9. Walker DK, Abel S, Comby P *et al.* Species differences in the disposition of the CCR5 antagonist, UK-427,857, a new potential treatment for HIV. *Drug Metab Disp* 2005; 33:587-595.
10. Westby M, Lewis M, Whitcomb J *et al.* Emergence of CXCR4-using human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) variants in a minority of HIV-1-infected patients following treatment with the CCR5 antagonist maraviroc is from a pretreatment CXCR4-using virus reservoir. *J Virol* 2006;80:4909-20.
11. Wood A, Armour D. The Discovery of the CCR5 Receptor Antagonist, UK-427,857, a New Agent for the Treatment of HIV Infection and AIDS. *Prog Med Chem* 2005;43:239-71.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr CELSENTRI®
(maraviroc)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de CELSENTRI® pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de CELSENTRI®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Lisez ce feuillet attentivement et complètement avant de commencer à prendre le médicament.

- Conservez ce feuillet, car vous voudrez peut-être le relire.
- Si vous avez d'autres questions, posez-les à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament a été prescrit pour vous. N'en donnez pas à une autre personne, car cela pourrait lui faire du tort même si ses symptômes sont semblables aux vôtres.
- Si les effets secondaires deviennent importants, ou si vous éprouvez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés dans le présent feuillet, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament : CELSENTRI® est un comprimé oral pour le traitement de l'infection par le VIH-1 (virus de l'immunodéficience humaine de type 1) chez l'adulte en association avec d'autres médicaments anti-VIH. Le VIH est le virus qui cause le sida (syndrome d'immunodéficience acquise). CELSENTRI® est un médicament anti-VIH qui appartient à la classe de médicaments appelée « antagonistes du CCR5 ».

CELSENTRI® peut réduire la quantité de VIH présent dans le sang (« charge virale ») et faire augmenter le nombre de lymphocytes CD4 (lymphocytes T) pour aider à garder votre système immunitaire en santé et lui permettre de combattre les infections.

CELSENTRI® est administré aux adultes infectés par le VIH-1 à tropisme CCR5 en association avec d'autres médicaments utilisés pour traiter le VIH.

CELSENTRI® ne guérit pas l'infection par le VIH ni le sida. Les personnes qui prennent CELSENTRI® peuvent quand même contracter des infections ou d'autres maladies associées au VIH. Même si CELSENTRI® ne guérit pas le VIH ni le sida, il peut contribuer à réduire le risque de contracter une maladie associée au VIH (sida et infections opportunistes).

CELSENTRI® ne réduit pas le risque de transmission du VIH à d'autres personnes par des contacts sexuels, l'échange d'aiguilles ou l'exposition à du sang contaminé. Pour votre santé et celle des autres, adoptez des pratiques sexuelles sûres en utilisant un condom en latex ou en polyuréthane ou un autre moyen de contraception mécanique qui réduit le risque de contact avec des liquides biologiques tels que le sperme, les sécrétions vaginales ou le sang. Prenez soin de ne jamais échanger ni réutiliser des aiguilles.

Ce médicament a été prescrit pour le traitement de votre affection en particulier. Ne l'utilisez pas pour traiter une autre maladie. N'en donnez pas à d'autres personnes, car il pourrait leur faire du tort même si elles présentent les mêmes symptômes que vous.

Les effets de ce médicament : CELSENTRI® agit en bloquant un récepteur appelé CCR5 qu'un type de VIH utilise pour entrer dans les cellules de votre sang appelées lymphocytes T ou CD4. Ce type de virus est appelé « VIH à tropisme CCR5 ». Votre médecin peut faire une prise de sang pour vérifier si vous avez été infecté par le VIH à tropisme CCR5 et déterminer si CELSENTRI® est un médicament qui vous convient.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament : Vous ne devez pas prendre CELSENTRI® si vous êtes allergique (hypersensible) au maraviroc ou à l'un de ses ingrédients (*voir Les ingrédients non médicinaux importants*).

L'emploi de CELSENTRI® n'est pas recommandé chez l'enfant.

L'ingrédient médicinal : L'ingrédient actif est le maraviroc.

Les ingrédients non médicinaux importants : Les comprimés pelliculés CELSENTRI® renferment les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, phosphate dibasique de calcium, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium.

L'enrobage des comprimés contient les ingrédients suivants : laque d'aluminium (FD&C bleu n° 2), macrogol 3350, alcool polyvinylique, lécithine de soya, talc et dioxyde de titane.

La présentation : Comprimés pelliculés dosés à 150 mg et à 300 mg, de forme ovale et de couleur bleue.

Troubles du foie

Des troubles du foie (hépatotoxicité) sont survenus chez des patients traités par CELSENTRI®. Ces troubles peuvent être précédés d'une réaction allergique.

Arrêtez de prendre CELSENTRI® et appelez votre médecin immédiatement si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- éruption cutanée et démangeaisons (réaction allergique);
- couleur jaunâtre de la peau ou des yeux et/ou urine foncée (comme du thé);
- vomissement et/ou douleur dans le haut du ventre.

Consultez votre médecin sans tarder mais continuez de prendre CELSENTRI® si vous présentez l'un des symptômes suivants : nausées, fièvre, symptômes semblables à ceux de la grippe, fatigue.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser CELSENTRI® si :

- Vous avez des troubles du foie ou vous êtes infecté par l'hépatite B ou C (le fonctionnement de votre foie devra peut-être être surveillé étroitement).
- Vous avez des antécédents d'hypotension (basse pression) et/ou vous prenez des médicaments pour faire baisser votre tension artérielle.
- Vous avez une maladie cardiaque.
- Vous avez des antécédents de troubles des reins.
- Vous êtes enceinte, prévoyez le devenir ou devenez enceinte durant le traitement par CELSENTRI®. On ne sait pas si CELSENTRI® est sans danger pour le bébé à naître. Votre médecin et vous devrez décider si CELSENTRI® vous convient. Si vous prenez CELSENTRI® pendant votre grossesse, demandez à votre médecin si vous pouvez être ajoutée au registre *Antiretroviral Pregnancy Registry*.
- Vous allaitez. Vous ne devriez pas allaiter si vous êtes séropositive puisque vous pouvez transmettre le VIH à votre bébé. On ne sait pas si CELSENTRI® passe dans le lait maternel et s'il peut faire du tort au nourrisson. Consultez votre médecin pour savoir quelle serait la meilleure façon de nourrir votre bébé.

Autres mises en garde :

- Il est très important de prendre tous vos médicaments anti-VIH comme on vous l'a prescrit et aux bons moments de la journée. Cela leur permet d'agir le mieux possible, tout en réduisant le risque qu'ils deviennent inefficaces (résistance).

- Lorsque vos réserves de CELSENTRI® diminuent, demandez un renouvellement à votre médecin ou à votre pharmacien. C'est primordial car, si vous arrêtez de prendre le médicament, même durant une très courte période, la quantité de virus dans votre sang peut augmenter.
- Vous ne devriez pas arrêter de prendre CELSENTRI® ni aucun de vos autres médicaments anti-VIH sans d'abord en parler à votre médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre médecin ou votre pharmacien des autres médicaments que vous prenez ou que vous avez pris récemment. Cela comprend les médicaments d'ordonnance (prescription) et ceux en vente libre, les vitamines et les produits naturels.

Votre médecin devra peut-être ajuster la dose de CELSENTRI® selon les autres médicaments que vous prenez. Vous ne devez ni commencer ni arrêter de prendre un médicament sans d'abord obtenir l'autorisation de votre médecin ou de votre pharmacien.

Les médicaments suivants interagissent ou pourraient interagir avec CELSENTRI®; votre médecin devra peut-être ajuster la posologie de CELSENTRI® si vous en prenez :

- clarithromycine, kétoconazole, itraconazole, rifampine, télithromycine;
- atazanavir, atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, éfavirenz, étravirine, lopinavir/ritonavir, saquinavir, saquinavir/ritonavir, nelfinavir, indinavir et autres associations anti-VIH.
- Vous ne devriez pas prendre de millepertuis (*Hypericum perforatum*), car il peut diminuer la concentration de CELSENTRI® dans le sang et réduire son efficacité.

Si vous prenez du fluconazole, informez-en votre médecin.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle : CELSENTRI® doit être pris tous les jours tel que prescrit, en association avec d'autres médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH. La dose recommandée de CELSENTRI® chez l'adulte est de 300 mg 2 fois par jour. Cependant, il peut être nécessaire d'ajuster la dose en raison des interactions possibles avec les autres médicaments que vous prenez. D'autres ajustements pourraient s'avérer nécessaires si vous présentez aussi des problèmes rénaux. CELSENTRI® peut être pris avec ou sans nourriture. Les comprimés CELSENTRI® doivent être avalés avec une grande quantité de liquide (p. ex., de l'eau) sans être mâchés.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris trop de CELSENTRI[®], communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences de votre hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'éprouvez aucun symptôme.

Oubli d'une dose : Si vous oubliez de prendre une dose de CELSENTRI[®], prenez-la dès que possible et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Toutefois, s'il est presque l'heure de la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée – attendez et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose pour compenser pour la dose oubliée.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, CELSENTRI[®] peut entraîner des effets indésirables. Ce ne sont pas toutes les personnes qui en éprouvent, cependant.

Les effets secondaires les plus fréquents comprennent les suivants : toux, fièvre, infections des voies respiratoires supérieures, éruptions cutanées, symptômes musculaires (douleur musculaire, crampes, endolorissement), douleur abdominale, étourdissements, constipation, démangeaisons et difficulté à dormir.

Informez rapidement votre médecin de tous les symptômes que vous présentez. S'ils persistent ou s'aggravent, consultez un médecin.

Si vous avez des étourdissements durant le traitement par CELSENTRI[®], évitez de conduire ou d'utiliser de la machinerie lourde.

PROCÉDURE À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES GRAVES

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien			Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas		
Fréquents	- Risque possible d'infection		√	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :
FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez
	- Anomalies de la respiration		√	
Peu fréquents	- Problèmes cardiaques, y compris crise cardiaque			√
	- Syndrome de reconstitution immunitaire (votre système immunitaire peut devenir plus fort et commencer à combattre d'autres infections)		√	
	- Baisse de la tension artérielle au moment de se lever (hypotension orthostatique) pouvant causer des étourdissements ou un évanouissement)	√		

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de CELSENTRI[®], veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez CELSENTRI[®] dans son emballage d'origine, entre 15 et 30 °C. **Ne prenez pas CELSENTRI[®] après la date de péremption inscrite sur l'emballage. Gardez-le hors de la portée des enfants. CELSENTRI[®] a été prescrit spécialement pour vous – ne le partagez pas avec personne d'autre. N'hésitez pas à poser à votre médecin toutes les questions que vous pourriez avoir sur votre état de santé. Si vous avez des questions sur CELSENTRI[®], adressez-vous à votre médecin, à une infirmière ou à un pharmacien.**

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES
SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable présumé, associé aux produits de santé, au programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- en ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- en remplissant un Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et
 - en l'acheminant par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou
 - en l'envoyant au Programme Canada Vigilance

Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, les formulaires de déclaration et les lignes directrices sur le signalement des effets indésirables de Canada Vigilance sont disponibles sur le site MedEffet^{MC} Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

*ViiV Soins de santé et le logo ViiV Healthcare sont des marques de commerce utilisées sous licence par ViiV Soins de santé ULC.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse :

www.viivhealthcare.com

ou en communiquant avec le promoteur,

ViiV Soins de santé ULC :

8455, route Transcanadienne

Montréal (Québec)

H4S 1Z1

1-877-393-8448

ViiV Soins de santé ULC a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 22 février 2011

© 2011 ViiV Soins de santé ULC. Tous droits réservés.

® CELSENTRI est une marque déposée, utilisée sous licence par ViiV Soins de santé ULC.