

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CELSENTRI 150 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg de maraviroc.

Excipients

Chaque comprimé pelliculé de 150 mg contient 0,84 mg de lécithine de soja.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés ovales, biconvexes et bleus portant les inscriptions « Pfizer » gravée sur une face et « MVC 150 » gravée sur l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

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

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

Adultes : la dose recommandée de CELSENTRI est de 150 mg, 300 mg ou 600 mg deux fois par jour en fonction des interactions avec les traitements antirétroviraux et les autres médicaments co-administrés (voir tableau 2 dans la rubrique 4.5). CELSENTRI peut être pris avec ou sans nourriture.

Enfants : l'utilisation de CELSENTRI n'est pas recommandée chez l'enfant en raison de l'absence de données de tolérance, d'efficacité et de pharmacocinétique (voir rubrique 5.2).

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

Insuffisance rénale : Une adaptation posologique est recommandée uniquement chez les patients présentant une insuffisance rénale et recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que :

- inhibiteurs de la protéase (à l'exception de tipranavir/ritonavir)
- kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, téliithromycine.

CELSENTRI doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale (CLcr < 80 mL/min) et qui reçoivent des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir rubriques 4.4 et 5.2). Le tableau 1 ci-dessous présente des recommandations pour l'ajustement des intervalles de doses basées sur des simulations d'insuffisance rénale croissante chez des patients recevant de façon concomitante des inhibiteurs puissants du CYP3A4. La tolérance et l'efficacité de ces ajustements d'intervalles de dose n'ont pas été cliniquement validées. Par conséquent, la réponse clinique au traitement doit être étroitement surveillée chez ces patients.

Tableau 1. Ajustements des intervalles de doses basés sur des simulations d'insuffisance rénale croissante (pour les doses recommandées, voir la rubrique 4.5 Tableau 2)

Intervalle de dose de CELSENTRI recommandé	Clairance à la créatinine (CLcr) (mL/min)		
	50-80 mL/min	<50-30 mL/min	<30 mL/min
Sans inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou co-administré avec du tipranavir/ritonavir	Pas d'ajustement des intervalles de dose		
Si co-administré avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 par ex : lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, ketoconazole (voir également la rubrique 4.5)	Toutes les 24 heures		
Si co-administré avec saquinavir/ritonavir	Toutes les 24 heures	Toutes les 48 heures	Toutes les 72 heures

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'arachide ou au soja ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

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

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

Informations destinées aux patients : les patients devront être informés que les traitements antirétroviraux actuellement disponibles incluant CELSENTRI n'ont pas démontré leur capacité à prévenir le risque de transmission sexuelle et de contamination sanguine du VIH. Des précautions adaptées doivent être maintenues. Il convient également d'informer les patients que CELSENTRI n'est pas un traitement curatif de l'infection par le VIH-1.

Hypotension orthostatique : lorsque CELSENTRI a été administré dans les études chez des volontaires sains à des doses supérieures aux doses recommandées, des cas d'hypotension orthostatique symptomatique ont été observés à une fréquence supérieure à celle observée sous placebo. Cependant, lorsque CELSENTRI a été administré à la dose recommandée chez des patients infectés par le VIH au cours des études de phase 3, l'hypotension orthostatique a été observée à un taux similaire à celui observé sous placebo (approximativement 0,5 %). La prudence est de rigueur lors de l'administration de CELSENTRI chez des patients présentant des antécédents d'hypotension orthostatique ou recevant des médicaments associés connus pour abaisser la tension artérielle.

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

Tolérance cardiovasculaire : les données d'utilisation de CELSENTRI sont limitées chez les patients présentant une pathologie cardiovasculaire sévère, en conséquence des précautions particulières doivent être prises lors du traitement de ces patients avec CELSENTRI.

Syndrome de restauration immunitaire : chez les patients infectés par le VIH présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles

manifestations ont été observées classiquement dans les premières semaines ou les premiers mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Les exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées et les pneumonies à *Pneumocystis jirovecii* (anciennement nommé *Pneumocystis carinii*). Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être initié si nécessaire.

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

Tolérance hépatique : la tolérance et l'efficacité de CELSENTRI n'ont pas été spécifiquement étudiées chez les patients présentant des troubles hépatiques sous-jacents importants.

Un cas d'hépatotoxicité avec symptômes d'allergie possiblement induit par CELSENTRI a été rapporté au cours d'une étude chez les volontaires sains. De plus, une augmentation des effets indésirables hépatiques avec CELSENTRI a été observée au cours des études chez les patients pré-traités infectés par le VIH, mais il n'y a pas eu globalement d'augmentation des anomalies des tests de la fonction hépatique de grade 3-4 (définies selon les critères ACTG) (voir rubrique 4.8). Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique, incluant une hépatite chronique active, peuvent présenter une fréquence accrue des anomalies de la fonction hépatique au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux et devront faire l'objet d'une surveillance appropriée.

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

Les données chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C étant très limitées, des précautions particulières devront être prises lors du traitement de ces patients avec CELSENTRI. En cas de traitement antiviral concomitant de l'hépatite B et/ou C, se référer également au Résumé des Caractéristiques du Produit correspondant.

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

Insuffisance rénale : la tolérance et l'efficacité de CELSENTRI n'ont pas été spécifiquement étudiées chez les patients présentant une insuffisance rénale, par conséquent, il convient d'utiliser CELSENTRI avec prudence dans cette population.

En l'absence d'inhibiteurs métaboliques, la clairance rénale représente moins de 25% de la clairance totale du maraviroc et de ce fait aucune modification significative de l'exposition au maraviroc n'est attendue en cas d'insuffisance rénale.

En présence d'inhibiteurs métaboliques, la clairance rénale peut représenter jusqu'à 70% de la clairance totale du maraviroc, de ce fait l'exposition au maraviroc peut être augmentée en cas d'insuffisance rénale. Par conséquent, CELSENTRI doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale (CLcr < 80 mL/min) et recevant également des inhibiteurs puissants du CYP3A4. Le tableau 1 présente des recommandations pour l'ajustement des intervalles de doses basées sur des simulations d'insuffisance rénale croissante chez des patients recevant de façon concomitante des inhibiteurs puissants du CYP3A4. La tolérance et l'efficacité de ces ajustements d'intervalles de dose n'ont pas été cliniquement validées. Par conséquent, la réponse clinique au traitement doit être étroitement surveillée chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2).

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

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

Le maraviroc est un substrat du cytochrome P450 CYP3A4. La co-administration de CELSENTRI avec des médicaments inducteurs du CYP3A4 peut diminuer les concentrations de maraviroc et réduire ses effets thérapeutiques. La co-administration de CELSENTRI avec des médicaments inhibiteurs du CYP3A4 peut augmenter les concentrations plasmatiques du maraviroc. Un ajustement de la dose de CELSENTRI est recommandé lorsque CELSENTRI est co-administré avec des inhibiteurs et/ou des inducteurs du CYP3A4. Des informations complémentaires sur les médicaments administrés de façon concomitante sont détaillées ci-dessous (voir tableau 2).

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

La clairance rénale représente approximativement 23 % de la clairance totale du maraviroc quand le maraviroc est administré sans inhibiteurs du CYP3A4. Dans la mesure où des processus passifs et actifs sont impliqués, il existe un risque de compétition avec d'autres substances actives éliminées par voie rénale. Cependant, une co-administration de CELSENTRI avec du ténofovir (substrat pour l'élimination rénale) et du cotrimoxazole (contient du triméthoprime, un inhibiteur du système de transport cationique rénal) n'a montré aucun effet sur la pharmacocinétique du maraviroc. De plus, une co-administration de CELSENTRI avec l'association lamivudine/zidovudine n'a montré aucun effet du maraviroc sur la pharmacocinétique de la lamivudine (principalement éliminée par voie rénale) ou de la zidovudine (métabolisme indépendant du cytochrome P450 et éliminée par voie rénale). Des résultats *in vitro* indiquent que le maraviroc pourrait inhiber la glycoprotéine-P au niveau intestinal et pourrait de ce fait modifier la biodisponibilité de certains médicaments.

Tableau 2. Interactions et recommandations posologiques avec les autres médicaments

Médicaments par classe thérapeutique (dose de CELSENTRI utilisée dans les études)	Effets sur les concentrations de médicaments Moyenne géométrique du ratio (intervalle) sauf si mentionné autrement	Recommandations pour la co-administration
ANTI-INFECTIEUX		
Antirétroviraux		
INTIs		
Lamivudine 150 mg deux fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Lamivudine ASC ₁₂ : ↔ 1,13 (0,82 - 2,09) Lamivudine C _{max} : ↔ 1,16 (0,46 - 2,55) Concentrations de maraviroc non mesurées, aucun effet n'est attendu.	Aucune interaction significative observée/attendue. CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et les INTIs peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.
Ténofovir 300 mg une fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC ₁₂ : ↔ 1,03 (0,83 - 1,19) Maraviroc C _{max} : ↔ 1,03 (0,68 - 1,45) Concentrations de tenofovir non mesurées, aucun effet n'est attendu.	
Zidovudine 300 mg deux fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Zidovudine ASC ₁₂ : ↔ 0,98 (0,45 - 1,88) Zidovudine C _{max} : ↔ 0,93 (0,38 - 2,70) Concentrations de maraviroc non mesurées, aucun effet n'est attendu.	

INNTIs		
Efavirenz 600 mg une fois par jour (maraviroc 100 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC ₁₂ : ↓ 0,55 (90% IC: 0,49 -0,62) Maraviroc C _{max} : ↓ 0,49 (90% IC : 0,38 – 0,63) Concentrations d'efavirenz non mesurées, aucun effet n'est attendu.	La dose de CELSENTRI doit être augmentée à 600 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec l'efavirenz en l'absence d'IP ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4. Pour l'administration avec l'efavirenz + IP, voir ci-dessous.
Névirapine 200 mg deux fois par jour (maraviroc 300 mg Dose unique)	Maraviroc ASC ₁₂ : ↔ comparée aux données bibliographiques Maraviroc C _{max} : ↑ comparée aux données bibliographiques Concentrations de névirapine non mesurées, aucun effet n'est attendu.	La comparaison aux données bibliographiques suggère que CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et névirapine peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.
IPs		
Atazanavir 400 mg une fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC ₁₂ : ↑ 3,57 (2,55 – 4,45) Maraviroc C _{max} : ↑ 2,09 (1,31 – 4,19) Concentrations d'atazanavir non mesurées, aucun effet n'est attendu.	La dose de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec un IP; à l'exception de
Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg une fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC ₁₂ : ↑ 4,88 (3,28 – 6,49) Maraviroc C _{max} : ↑ 2,67 (1,52 - 3,90) Concentrations d'atazanavir/ritonavir non mesurées, aucun effet n'est attendu.	<u>tipranavir/ritonavir ou fosamprenavir/ritonavir</u> où la dose doit être de 300 mg deux fois par jour.
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg deux fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC ₁₂ : ↑ 3,95 (2,32 – 5,52) Maraviroc C _{max} : ↑ 1,97 (1,26 - 2,70) Concentrations de lopinavir/ritonavir non mesurées, aucun effet n'est attendu.	Maraviroc ne modifie pas de façon significative les taux d'IP.
Saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg deux fois par jour (maraviroc 100 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC ₁₂ : ↑ 9,77 (5,42 – 20,5) Maraviroc C _{max} : ↑ 4,78 (2,11 - 9,88) Concentrations de saquinavir/ritonavir non mesurées, aucun effet n'est attendu.	
Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg deux fois par jour (maraviroc 150 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC ₁₂ : ↑ 4,05 (2,10 – 21,2) Maraviroc C _{max} : ↑ 2,29 (0,74 - 17,8) Les concentrations de darunavir et ritonavir étaient cohérentes avec les données bibliographiques.	
Nelfinavir	Les données concernant la co-administration avec le nelfinavir sont limitées. Le nelfinavir est un inhibiteur puissant du CYP3A4 et pourrait augmenter les concentrations de maraviroc.	
Indinavir	Les données concernant la co-administration avec l'indinavir sont limitées. L'indinavir est un inhibiteur puissant du CYP3A4. L'analyse pharmacocinétique de population au cours des études de phase 3 suggère qu'une diminution de la dose de maraviroc en cas de co-administration avec l'indinavir résulterait en une exposition appropriée au maraviroc.	
Fosamprenavir /ritonavir	Fosamprenavir est considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4. Les études de pharmacocinétique de population suggèrent qu'un ajustement des doses de maraviroc n'est pas nécessaire.	CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et l'association <u>tipranavir/ritonavir ou fosamprenavir /ritonavir</u> peuvent être co-administrés sans adaptation

Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg deux fois par jour (maraviroc 150 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC ₁₂ : ↔ 1,02 (0,65 – 1,87) Maraviroc C _{max} : ↔ 0,86 (0,37 - 3,20) Les concentrations de tipranavir/ritonavir concordaient avec les données bibliographiques.	posologique.
INNTI + IP		
Efavirenz 600 mg une fois par jour + lopinavir/ritonavir 400mg/100 mg deux fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC ₁₂ : ↑ 2,53 (1,71 – 3,15) Maraviroc C _{max} : ↑ 1,25 (0,87 - 2,82) Concentrations d'efavirenz et de lopinavir/ritonavir non mesurées, aucun effet n'est attendu.	La dose de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec l'efavirenz et en présence d'un IP (excepté pour fosamprenavir /ritonavir où la dose doit être de 300mg deux fois par jour)
Efavirenz 600 mg une fois par jour + saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg deux fois par jour (maraviroc 100 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC ₁₂ : ↑ 5,00 (3,04 – 6,31) Maraviroc C _{max} : ↑ 2,26 (0,68 - 4,09) Concentrations d'efavirenz et de saquinavir/ritonavir non mesurées, aucun effet n'est attendu.	
Efavirenz et atazanavir /ritonavir ou darunavir/ritonavir	Non étudié. Au vu de l'importance de l'inhibition entraînée par atazanavir /ritonavir ou darunavir/ritonavir en absence d'efavirenz, une augmentation de l'exposition est attendue.	
Antibiotiques		
Sulfaméthoxazole/ Triméthoprim 800 mg/160 mg deux fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC ₁₂ : ↔ 1,11 (0,84 – 1,53) Maraviroc C _{max} : ↔ 1,19 (0,69 - 1,73) Concentrations de sulfaméthoxazole/ triméthoprim non mesurées, aucun effet n'est attendu.	CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et sulfaméthoxazole/ triméthoprim peuvent être co- administrés sans adaptation posologique.
Rifampicine 600 mg une fois par jour (maraviroc 100 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC: ↓ 0,37 (90% IC: 0,33 – 0,41) Maraviroc C _{max} : ↓ 0,34 (90% IC: 0,26 - 0,43) Concentrations de rifampicine non mesurées, aucun effet n'est attendu.	La dose de CELSENTRI doit être augmentée à 600 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec la rifampicine en l'absence d'inhibiteur puissant du CYP3A4. Cet ajustement de dose n'a pas été étudié chez des patients VIH. Voir aussi la rubrique 4.4.
Rifampicine + éfavirenz	L'association avec deux inducteurs n'a pas été étudiée. Il pourrait y avoir un risque de concentrations sous-optimales qui conduiraient à une perte de la réponse virologique et au développement d'une résistance.	L'utilisation concomitante de CELSENTRI et rifampicine + efavirenz n'est pas recommandée.
Rifabutine + IP	Non étudié. La rifabutine est considérée comme étant un inducteur plus faible que la rifampicine. Un effet inhibiteur net sur le maraviroc est attendu, en cas d'association de la rifabutine avec des inhibiteurs de la protéase qui sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4.	La dose de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec la rifabutine et en présence d'un IP (à l'exception de l'association tipranavir/ritonavir ou fosamprenavir/ritonavir où la dose doit être de 300 mg deux fois par jour). Voir aussi rubrique 4.4
Clarithromycine, Télithromycine	Non étudié, mais ce sont deux inhibiteurs puissants du CYP3A4 et une augmentation des concentrations de maraviroc est attendue.	La dose de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec la clarithromycine et la télithromycine.

Antifongiques		
Kétoconazole 400 mg une fois par jour (maraviroc 100 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC _{tau} : ↑ 5,00 (2,40 – 9,62) Maraviroc C _{max} : ↑ 3,38 (1,11 - 7,68) Concentrations de kétoconazole non mesurées, aucun effet n'est attendu.	La dose de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec le kétoconazole.
Itraconazole	Non étudié. L'itraconazole est un inhibiteur puissant du CYP3A4 et il est attendu une augmentation de l'exposition au maraviroc.	La dose de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec l'itraconazole.
Fluconazole	Le fluconazole est considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4. Les études de pharmacocinétique de population suggèrent qu'un ajustement des doses de maraviroc n'est pas nécessaire.	CELSENTRI 300 mg deux fois par jour doit être administré avec prudence en cas de co-administration avec le fluconazole.
Antiviraux		
Agents VHC	L'interféron pégylé et la ribavirine n'ont pas été étudiés, aucune interaction n'est attendue.	CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et l'interféron pégylé ou la ribavirine peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.
ABUS MEDICAMENTEUX		
Méthadone	Non étudié, aucune interaction n'est attendue.	CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et la méthadone peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.
Buprénorphine	Non étudié, aucune interaction n'est attendue.	CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et la buprénorphine peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.
AGENTS HYPOLIPEMIANTS		
Statines	Non étudié, aucune interaction n'est attendue.	CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et les statines peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.
CONTRACEPTIFS ORAUX		
Ethinylestradiol 30 µg une fois par jour (maraviroc 100 mg deux fois par jour)	Ethinylestradiol. ASC ₁ : ↔ 1,00 (0,79 – 1,20) Ethinylestradiol. C _{max} : ↔ 0,99 (0,61 - 1,32) Concentrations de maraviroc non mesurées, aucune interaction n'est attendue.	CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et l'éthinylestradiol peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.
Lévonorgestrel 150 µg une fois par jour (maraviroc 100 mg deux fois par jour)	Lévonorgestrel. ASC ₁₂ : ↔ 0,99 (0,70 – 1,31) Lévonorgestrel. C _{max} : ↔ 1,01 (0,66 - 1,51) Concentrations de maraviroc non mesurées, aucune interaction n'est attendue.	CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et le lévonorgestrel peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.
SEDATIFS		
Benzodiazépines		
Midazolam 7,5 mg Dose unique (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Midazolam. ASC: ↔ 1,18 (0,68 – 1,77) Midazolam. C _{max} : ↔ 1,21 (0,51 - 2,97) Concentrations de maraviroc non mesurées, aucune interaction n'est attendue.	CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et le midazolam peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.
MEDICAMENTS A BASE DE PLANTE		
Millepertuis	Une diminution substantielle des concentrations de maraviroc est attendue en cas de co-administration avec le millepertuis avec risque de concentrations sous-optimales pouvant conduire à une perte de la réponse virologique et à une résistance possible au	L'utilisation concomitante de CELSENTRI et de millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) ou de produits contenant du millepertuis n'est pas recommandée.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune donnée clinique significative concernant l'exposition au cours de la grossesse n'est disponible. Les études chez le rat et le lapin ont montré une toxicité sur la reproduction à des doses élevées. L'activité pharmacologique principale (affinité pour le récepteur CCR5) était limitée chez ces espèces (voir rubrique 5.3). CELSENTRI ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel chez le fœtus.

Des études menées chez le rat ont montré que le maraviroc était largement excrété dans le lait. L'activité pharmacologique principale (affinité pour le récepteur CCR5) était limitée chez ces espèces. On ignore si le maraviroc est sécrété dans le lait maternel humain. Les mères devront être informées de ne pas allaiter leurs enfants si elles reçoivent CELSENTRI en raison de la possibilité d'une transmission du VIH ainsi que des effets indésirables possibles chez les nourrissons nourris au sein.

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

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

4.8 Effets indésirables

Le profil de tolérance de CELSENTRI est basé sur le suivi de 1 349 patients infectés par le VIH-1 ayant reçu au moins une dose de CELSENTRI au cours d'études cliniques. Parmi ces patients, 427 ont reçu la dose recommandée de 300 mg deux fois par jour et 401 autres ont reçu 300 mg une fois par jour pendant au moins 24 semaines. L'évaluation des événements indésirables liés au traitement est basée sur les données combinées obtenues à la dose recommandée provenant des deux études de phase 3 (MOTIVATE-1 et MOTIVATE-2) chez des patients infectés par le VIH-1 à tropisme CCR5.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études de phase 3 à la dose recommandée, indépendamment de l'incidence comparée à un TFO (Traitement de Fond Optimisé) seul, ont été des diarrhées, des nausées et des céphalées. Ces effets indésirables étaient fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$). Les fréquences rapportées pour ces événements ainsi que les taux de sortie d'essai pour tout effet indésirable ont été similaires chez les patients recevant CELSENTRI 300 mg deux fois par jour + TFO et chez les patients recevant un TFO seul.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés survenus dans les essais de phase III sont listés ci-dessous par classe-organe et fréquence conformément aux catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent (de $\geq 1/100$ à $< 1/10$) et peu fréquent (de $\geq 1/1000$ à $< 1/100$). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables et les anomalies de laboratoire présentés ci-dessous n'ont pas été ajustés selon l'exposition.

Le tableau 3 suivant présente les effets indésirables rapportés à un taux numériquement plus élevé parmi les patients recevant CELSENTRI 300 mg deux fois par jour + TFO que chez les patients sous TFO seul avec une incidence $\geq 1\%$.

Tableau 3. Effets indésirables survenant à un taux numériquement supérieur chez les patients recevant CELSENTRI 300 mg deux fois par jour + TFO que chez les patients recevant le TFO seul avec une incidence $\geq 1\%$.

Classes de systèmes organes	Effet indésirable	Fréquence
Investigations	élévation de l'alanine-	fréquent

	aminotransférase, de l'aspartate-aminotransférase, de la gamma-glutamyltransférase, diminution du poids	
Affections du système nerveux	vertige, paresthésie, dysgueusie, somnolence	fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	toux	fréquent
Affections gastro-intestinales	nausée vomissement, douleur abdominale, distension abdominale, dyspepsie, constipation	très fréquent fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	rash, prurit	fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	spasmes musculaires, dorsalgie	fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	asthénie	fréquent
Affections psychiatriques	insomnie	fréquent

Les effets indésirables cliniquement importants survenus chez moins de 1% des patients adultes recevant CELSENTRI au cours des études de phase 3 sont présentés ci-dessous dans le tableau 4.

Tableau 4. Effets indésirables cliniquement importants survenant chez moins de 1% des patients adultes recevant CELSENTRI au cours des études de phase 3

Classes de systèmes organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections cardiaques	infarctus du myocarde, ischémie myocardique	peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	pancytopénie, neutropénie, adénopathie	peu fréquent
Affections du système nerveux	perte de conscience, épilepsie, petit mal, convulsion, paralysie faciale, neuropathie multiple, aréflexie	peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	détresse respiratoire, bronchospasme	peu fréquent
Affections gastro-intestinales	pancréatite, hémorragie rectale	peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	insuffisance rénale, polyurie	peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	myosite	peu fréquent
Infections et infestations	pneumonie	peu fréquent
Affections hépatobiliaires	cirrhose hépatique	peu fréquent
Affections psychiatriques	hallucination	peu fréquent

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire (voir rubrique 4.4).

Anomalies biologiques

Le tableau 5 décrit l'incidence $\geq 1\%$ des anomalies de grade 3-4 (critères ACTG) basée sur la variation maximale des paramètres biologiques sans tenir compte des valeurs initiales.

Tableau 5: Incidence $\geq 1\%$ des anomalies de grade 3-4 (critères ACTG) basée sur la variation maximale des paramètres biologiques sans tenir compte des valeurs initiales études MOTIVATE 1 et MOTIVATE 2 (analyse combinée, jusqu'à 48 semaines)

Paramètre biologique	Limite	Celsentri 300 mg deux fois par jour + TFO N = 421* (%)	TFO seul N = 207* (%)
Aspartate-aminotransférase	> 5,0 x LSN	4,5	2,9
Alanine-aminotransférase	> 5,0 x LSN	2,4	3,4
Bilirubine totale	> 5,0 x LSN	5,7	5,3
Amylase	> 2,0 x LSN	5,5	5,8
Lipase	> 2,0 x LSN	4,9	6,3
Nombre absolu de neutrophiles	< 750/mm ³	3,8	1,9

LSN : Limite supérieure de la normale

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

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

4.9 Surdosage

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

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

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

Si elle est indiquée, l'élimination du maraviroc actif non absorbé doit se faire par vomissements provoqués ou lavage gastrique. Du charbon actif peut aussi être administré pour aider à l'élimination de la substance active non absorbée. Dans la mesure où le maraviroc n'est que modérément lié aux protéines, une dialyse pourrait se révéler bénéfique pour l'élimination de ce médicament.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action :

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

Activité antivirale *in vitro* :

Le maraviroc ne possède pas d'activité antivirale *in vitro* contre les virus qui peuvent utiliser le co-récepteur d'entrée CXCR4 (virus à tropisme double ou à tropisme CXCR4, regroupés ci-dessous sous le nom de virus « utilisant le récepteur CXCR4 »). La valeur sérique ajustée de la CE90 dans 43 isolats cliniques primaires du VIH-1 était de 0,57 (0,06 -10,7) ng/mL sans modification significative entre les différents sous-types testés. L'activité antivirale du maraviroc contre le VIH-2 n'a pas été évaluée. Pour plus de détails, veuillez consulter <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/eparintro>.

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

Résistance :

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

In vitro :

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

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

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

Résistance croisée *in vitro* :

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

In vivo :

Patients naïfs

Le profil de résistance chez les patients naïfs n'a pas été caractérisé.

Patients pré-traités

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

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

Un virus utilisant le CXCR4 a été détecté au moment de l'échec chez environ 60% des sujets en échec au traitement par CELSENTRI, et chez 6% des sujets en échec au traitement dans le bras TFO seul. Afin de rechercher l'origine probable des virus utilisant le CXCR4 émergeant en cours de traitement,

une analyse clonale détaillée a été conduite à partir du virus de 20 sujets représentatifs (16 sujets du bras CELSENTRI et 4 sujets du bras TFO seul) chez lesquels un virus utilisant le CXCR4 a été détecté au moment de l'échec. Cette analyse indiquait que les virus CXCR4 émergeaient d'un réservoir préexistant CXCR4 non détecté à l'inclusion, plutôt que d'une mutation des virus à tropisme CCR5 présents à l'inclusion. Une analyse du tropisme suite à un échec du traitement par CELSENTRI avec des virus utilisant le CXCR4 a démontré que la population virale revenait à un tropisme CCR5 chez la majorité des patients au cours de la période de suivi après arrêt du CELSENTRI. Sur 44 patients étudiés, la population virale est revenue à un tropisme exclusivement CCR5 chez 30 patients au cours d'une période de suivi d'une durée médiane de 203 jours ; 14 patients avaient toujours un virus utilisant le CXCR4 détectable. Cependant, la période de suivi chez ces patients était plus courte (médiane de 16 jours).

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

Echec en présence d'un virus à tropisme CCR5 :

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

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

Résultats cliniques

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

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

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

Tableau 6: Caractéristiques démographiques à l'inclusion des patients dans les études MOTIVATE-1 et MOTIVATE-2 (analyse combinée des données)

Caractéristiques démographiques à l'inclusion	CELSENTRI 300 mg deux fois par	TFO seul
---	-----------------------------------	-------------

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

Test de résistance GeneSeq

Un nombre limité de patients d'origine ethnique autre que caucasienne a été inclus dans les essais cliniques pivots, par conséquent les données disponibles sont limitées chez ces populations de patients.

L'augmentation moyenne du nombre de cellules CD4+ par rapport à l'inclusion chez les patients en échec avec une modification du tropisme vers un tropisme double/mixte ou CXCR4, était plus importante dans le groupe CELSENTRI 300 mg deux fois par jour + TFO (+56 cellules/mm³) que celle observée chez les patients en échec sous TFO seul (+13,8 cellules/mm³) indépendamment du tropisme.

Tableau 7. Résultats à la semaine 48 en fonction du groupe de randomisation (études combinées MOTIVATE-1 et MOTIVATE-2)

Résultats	CELSENTRI 300 mg deux fois par jour + TFO N = 426	TFO seul N = 209	Différence entre les traitements ¹ (Intervalle de confiance ²)
Variation de l'ARN VIH-1 plasmatique par rapport à l'inclusion (log ₁₀ copies/mL)	-1,84	-0,78	-1,05 (-1,33 ; -0,78)
Pourcentage de patients avec un ARN VIH-1 < 400 copies/mL	56,1%	22,5 %	Odds ratio : 4,76 (3,24 ; 7,00)
Pourcentage de patients avec un ARN VIH-1 < 50 copies/mL	45,5 %	16,7 %	Odds ratio : 4,49 (2,96 ; 6,83)
Variation du nombre de CD4+ par rapport à l'inclusion (cellules/mm ³)	124,07	60,93	63,13 (44,28 ; 81,99)

¹ p < 0,0001

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

CELSENTRI 300 mg deux fois par jour + TFO était supérieur au TFO seul dans tous les sous-groupes de patients analysés (voir Tableau 8). Les patients avec un taux de CD4 très bas à l'inclusion (c'est-à-dire <50 cellules/μL) avaient un résultat moins favorable. Ce sous groupe avait un haut degré de marqueurs de mauvais pronostic, c'est-à-dire résistance importante et forte charge virale à l'inclusion. Cependant, un bénéfice significatif du traitement avec CELSENTRI en comparaison au TFO seul a toujours été démontré (voir tableau 8).

Tableau 8. Pourcentage de patients atteignant un ARN VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 48 par sous-groupe (études combinées MOTIVATE-1 et MOTIVATE -2, ITT)

Sous-groupes	ARN VIH-1 < 50 copies/mL	
	CELSENTRI 300 mg deux fois par jour + TFO N = 426	TFO seul N = 209
ARN VIH-1 à l'inclusion < 5,0 log ₁₀ copies/mL	58,4 %	26,0 %
≥ 5,0 log ₁₀ copies/mL	34,7 %	9,5 %
Nombre de CD4+ (cellules/μL) à l'inclusion :		
< 50	16,5 %	2,6 %
50-100	36,4 %	12,0 %
101-200	56,7 %	21,8 %
201-350	57,8 %	21,0 %
≥ 350	72,9 %	38,5 %
Nombre d'ARV actif dans le traitement de fond ^{1,2} :		
0	32,7 %	2,0 %
1	44,5 %	7,4 %
2	58,2 %	31,7 %
≥ 3	62 %	38,6 %

¹Les arrêts ou les échecs virologiques sont considérés comme des échecs.

²D'après le score GSS.

Études chez des patients pré-traités par antirétroviraux et infectés par un VIH-1 à tropisme non-CCR5:
L'étude A4001029 était un essai exploratoire, avec un design similaire à celui des essais MOTIVATE 1 et MOTIVATE 2, chez des patients infectés par un VIH-1 à tropisme double/mixte ou CXCR4. Au cours de cet essai, la supériorité ou la non-infériorité sur le TFO seul n'ont pas été démontrées et il n'y a pas eu de résultat défavorable sur la charge virale ou sur le taux de CD4+.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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

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

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

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

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

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

Insuffisance rénale : le profil pharmacocinétique du maraviroc n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale. Cependant, la clairance rénale contribuant pour moins de 25 % de la clairance totale du maraviroc en l'absence d'inhibiteur du CYP3A4, l'influence de l'insuffisance rénale sur l'élimination du maraviroc devrait être minime. En présence d'inhibiteurs métaboliques, la clairance rénale peut représenter jusqu'à 70% de la clairance totale du maraviroc et de ce fait une insuffisance rénale peut conduire à une exposition augmentée au maraviroc dans ce cas (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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

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

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

5.3 Données de sécurité précliniques

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

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

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

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

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

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

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé nu :

Cellulose microcristalline
Phosphate d'hydrogène de calcium anhydre
Glycolate d'amidon sodique
Stéarate de magnésium

Enrobage :

Alcool polyvinylique

Dioxyde de titane

Macrogol 3350

Talc

Lécithine de soja

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

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/07/418/001
EU/1/07/418/002
EU/1/07/418/003
EU/1/07/418/004
EU/1/07/418/005

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

18 septembre 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CELSENTRI 300 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg de maraviroc.

Excipients

Chaque comprimé pelliculé de 300 mg contient 1,68 mg de lécithine de soja.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés ovales, biconvexes et bleus portant les inscriptions « Pfizer » gravée sur une face et « MVC 300 » gravée sur l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

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

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

Adultes : la dose recommandée de CELSENTRI est de 150 mg, 300 mg ou 600 mg deux fois par jour en fonction des interactions avec les traitements antirétroviraux et les autres médicaments co-administrés (voir tableau 2 dans la rubrique 4.5). CELSENTRI peut être pris au cours avec ou sans nourriture.

Enfants : l'utilisation de CELSENTRI n'est pas recommandée chez l'enfant en raison de l'absence de données de tolérance, d'efficacité et de pharmacocinétique (voir rubrique 5.2).

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

Insuffisance rénale : Une adaptation posologique est recommandée uniquement chez les patients présentant une insuffisance rénale et recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que :

- inhibiteurs de la protéase (à l'exception de tipranavir/ritonavir)
- kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, téliithromycine.

CELSENTRI doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale (CLcr < 80 mL/min) et qui reçoivent des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir rubriques 4.4 et 5.2). Le tableau 1 ci-dessous présente des recommandations pour l'ajustement des intervalles de doses basées sur des simulations d'insuffisance rénale croissante chez des patients recevant de façon concomitante des inhibiteurs puissants du CYP3A4. La tolérance et l'efficacité de ces ajustements d'intervalle de dose n'ont pas été cliniquement validées. Par conséquent, la réponse clinique au traitement doit être étroitement surveillée chez ces patients.

Tableau 1. Ajustements des intervalles de doses basés sur des simulations d'insuffisance rénale croissante (pour les doses recommandées, voir la rubrique 4.5 Tableau 2)

Intervalle de dose de CELSENTRI recommandé	Clairance à la créatinine (CLcr) (mL/min)		
	50-80 mL/min	<50-30 mL/min	<30 mL/min
Sans inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou co-administré avec du tipranavir/ritonavir	Pas d'ajustement des intervalles de dose		
Si co-administré avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 par ex : lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, ketoconazole (voir également la rubrique 4.5)	Toutes les 24 heures		
Si co-administré avec saquinavir/ritonavir	Toutes les 24 heures	Toutes les 48 heures	Toutes les 72 heures

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'arachide ou au soja ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

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

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

Informations destinées aux patients : les patients devront être informés que les traitements antirétroviraux actuellement disponibles incluant CELSENTRI n'ont pas démontré leur capacité à prévenir le risque de transmission sexuelle et de contamination sanguine du VIH. Des précautions adaptées doivent être maintenues. Il convient également d'informer les patients que CELSENTRI n'est pas un traitement curatif de l'infection par le VIH-1.

Hypotension orthostatique : lorsque CELSENTRI a été administré dans les études chez des volontaires sains à des doses supérieures aux doses recommandées, des cas d'hypotension orthostatique symptomatique ont été observés à une fréquence supérieure à celle observée sous placebo. Cependant, lorsque CELSENTRI a été administré à la dose recommandée chez des patients infectés par le VIH au cours des études de phase 3, l'hypotension orthostatique a été observée à un taux similaire à celui observé sous placebo (approximativement 0,5 %). La prudence est de rigueur lors de l'administration de CELSENTRI chez des patients présentant des antécédents d'hypotension orthostatique ou recevant des médicaments associés connus pour abaisser la tension artérielle.

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

Tolérance cardiovasculaire : les données d'utilisation de CELSENTRI sont limitées chez les patients présentant une pathologie cardiovasculaire sévère, en conséquence des précautions particulières doivent être prises lors du traitement de ces patients avec CELSENTRI.

Syndrome de restauration immunitaire : chez les patients infectés par le VIH présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles

manifestations ont été observées classiquement dans les premières semaines ou les premiers mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Les exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées et les pneumonies à *Pneumocystis jirovecii* (anciennement nommé *Pneumocystis carinii*). Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être initié si nécessaire.

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

Tolérance hépatique : la tolérance et l'efficacité de CELSENTRI n'ont pas été spécifiquement étudiées chez les patients présentant des troubles hépatiques sous-jacents importants.

Un cas d'hépatotoxicité avec symptômes d'allergie possiblement induit par CELSENTRI a été rapporté au cours d'une étude chez les volontaires sains. De plus, une augmentation des effets indésirables hépatiques avec CELSENTRI a été observée au cours des études chez les patients pré-traités infectés par le VIH, mais il n'y a pas eu globalement d'augmentation des anomalies des tests de la fonction hépatique de grade 3-4 (définies selon les critères ACTG) (voir rubrique 4.8). Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique, incluant une hépatite chronique active, peuvent présenter une fréquence accrue des anomalies de la fonction hépatique au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux et devront faire l'objet d'une surveillance appropriée.

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

Les données chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C étant très limitées, des précautions particulières devront être prises lors du traitement de ces patients avec CELSENTRI. En cas de traitement antiviral concomitant de l'hépatite B et/ou C, se référer également au Résumé des Caractéristiques du Produit correspondant.

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

Insuffisance rénale : la tolérance et l'efficacité de CELSENTRI n'ont pas été spécifiquement étudiées chez les patients présentant une insuffisance rénale, par conséquent, il convient d'utiliser CELSENTRI avec prudence dans cette population.

En l'absence d'inhibiteurs métaboliques, la clairance rénale représente moins de 25% de la clairance totale du maraviroc et de ce fait aucune modification significative de l'exposition au maraviroc n'est attendue en cas d'insuffisance rénale.

En présence d'inhibiteurs métaboliques, la clairance rénale peut représenter jusqu'à 70% de la clairance totale du maraviroc, de ce fait l'exposition au maraviroc peut être augmentée en cas d'insuffisance rénale. Par conséquent, CELSENTRI doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale (CLcr < 80 mL/min) et recevant également des inhibiteurs puissants du CYP3A4. Le tableau 1 présente des recommandations l'ajustement des intervalles de doses basées sur des simulations d'insuffisance rénale croissante chez des patients recevant de façon concomitante des inhibiteurs puissants du CYP3A4. La tolérance et l'efficacité de ces ajustements d'intervalle de dose n'ont pas été cliniquement validées. Par conséquent, la réponse clinique au traitement doit être étroitement surveillée chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2).

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

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

Le maraviroc est un substrat du cytochrome P450 CYP3A4. La co-administration de CELSENTRI avec des médicaments inducteurs du CYP3A4 peut diminuer les concentrations de maraviroc et réduire ses effets thérapeutiques. La co-administration de CELSENTRI avec des médicaments inhibiteurs du CYP3A4 peut augmenter les concentrations plasmatiques du maraviroc. Un ajustement de la dose de CELSENTRI est recommandé lorsque CELSENTRI est co-administré avec des inhibiteurs et/ou des inducteurs du CYP3A4. Des informations complémentaires sur les médicaments administrés de façon concomitante sont détaillées ci-dessous (voir tableau 2).

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

La clairance rénale représente approximativement 23 % de la clairance totale du maraviroc quand le maraviroc est administré sans inhibiteurs du CYP3A4. Dans la mesure où des processus passifs et actifs sont impliqués, il existe un risque de compétition avec d'autres substances actives éliminées par voie rénale. Cependant, une co-administration de CELSENTRI avec du ténofovir (substrat pour l'élimination rénale) et du cotrimoxazole (contient du triméthoprime, un inhibiteur du système de transport cationique rénal), n'a montré aucun effet sur la pharmacocinétique du maraviroc. De plus, une co-administration de CELSENTRI avec l'association lamivudine/zidovudine n'a montré aucun effet du maraviroc sur la pharmacocinétique de la lamivudine (principalement éliminée par voie rénale) ou de la zidovudine (métabolisme indépendant du cytochrome P450 et éliminée par voie rénale). Des résultats *in vitro* indiquent que le maraviroc pourrait inhiber la glycoprotéine-P au niveau intestinal et pourrait de ce fait modifier la biodisponibilité de certains médicaments.

Tableau 2. Interactions et recommandations posologiques avec les autres médicaments

Médicaments par classe thérapeutique (dose de CELSENTRI utilisée dans les études)	Effets sur les concentrations de médicaments Moyenne géométrique du ratio (intervalle) sauf si mentionné autrement	Recommandations pour la co-administration
ANTI-INFECTIEUX		
Antirétroviraux		
INTIs		
Lamivudine 150 mg deux fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Lamivudine ASC ₁₂ : ↔ 1,13 (0,82 - 2,09) Lamivudine C _{max} : ↔ 1,16 (0,46 - 2,55) Concentrations de maraviroc non mesurées, aucun effet n'est attendu.	Aucune interaction significative observée/attendue. CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et les INTIs peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.
Ténofovir 300 mg une fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC ₁₂ : ↔ 1,03 (0,83 - 1,19) Maraviroc C _{max} : ↔ 1,03 (0,68 - 1,45) Concentrations de tenofovir non mesurées, aucun effet n'est attendu.	
Zidovudine 300 mg deux fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Zidovudine ASC ₁₂ : ↔ 0,98 (0,45 - 1,88) Zidovudine C _{max} : ↔ 0,93 (0,38 - 2,70) Concentrations de maraviroc non mesurées, aucun effet n'est attendu.	

INNTIs		
Efavirenz 600 mg une fois par jour (maraviroc 100 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC ₁₂ : ↓ 0,55 (90% IC: 0,49 -0,62) Maraviroc C _{max} : ↓ 0,49 (90% IC : 0,38 – 0,63) Concentrations d'efavirenz non mesurées, aucun effet n'est attendu.	La dose de CELSENTRI doit être augmentée à 600 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec l'efavirenz en l'absence d'IP ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4. Pour l'administration avec l'efavirenz + IP, voir ci-dessous.
Névirapine 200 mg deux fois par jour (maraviroc 300 mg Dose unique)	Maraviroc ASC ₁₂ : ↔ comparée aux données bibliographiques Maraviroc C _{max} : ↑ comparée aux données bibliographiques Concentrations de névirapine non mesurées, aucun effet n'est attendu.	La comparaison aux données bibliographiques suggère que CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et névirapine peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.
IPs		
Atazanavir 400 mg une fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC ₁₂ : ↑ 3,57 (2,55 – 4,45) Maraviroc C _{max} : ↑ 2,09 (1,31 – 4,19) Concentrations d'atazanavir non mesurées, aucun effet n'est attendu.	La dose de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec un IP; à l'exception de
Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg une fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC ₁₂ : ↑ 4,88 (3,28 – 6,49) Maraviroc C _{max} : ↑ 2,67 (1,52 - 3,90) Concentrations d'atazanavir/ritonavir non mesurées, aucun effet n'est attendu.	<u>tipranavir/ritonavir ou fosamprenavir/ritonavir</u> où la dose doit être de 300 mg deux fois par jour.
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg deux fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC ₁₂ : ↑ 3,95 (2,32 – 5,52) Maraviroc C _{max} : ↑ 1,97 (1,26 - 2,70) Concentrations de lopinavir/ritonavir non mesurées, aucun effet n'est attendu.	Maraviroc ne modifie pas de façon significative les taux d'IP.
Saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg deux fois par jour (maraviroc 100 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC ₁₂ : ↑ 9,77 (5,42 – 20,5) Maraviroc C _{max} : ↑ 4,78 (2,11 - 9,88) Concentrations de saquinavir/ritonavir non mesurées, aucun effet n'est attendu.	
Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg deux fois par jour (maraviroc 150 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC ₁₂ : ↑ 4,05 (2,10 – 21,2) Maraviroc C _{max} : ↑ 2,29 (0,74 - 17,8) Les concentrations de darunavir et ritonavir étaient cohérentes avec les données bibliographiques.	
Nelfinavir	Les données concernant la co-administration avec le nelfinavir sont limitées. Le nelfinavir est un inhibiteur puissant du CYP3A4 et pourrait augmenter les concentrations de maraviroc.	
Indinavir	Les données concernant la co-administration avec l'indinavir sont limitées. L'indinavir est un inhibiteur puissant du CYP3A4. L'analyse pharmacocinétique de population au cours des études de phase 3 suggère qu'une diminution de la dose de maraviroc en cas de co-administration avec l'indinavir résulterait en une exposition appropriée au maraviroc.	
Fosamprenavir /ritonavir	Fosamprenavir est considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4. Les études de pharmacocinétique de population suggèrent qu'un ajustement des doses de maraviroc n'est pas nécessaire.	CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et l'association <u>tipranavir/ritonavir ou fosamprenavir /ritonavir</u> peuvent être co-administrés sans adaptation

Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg deux fois par jour (maraviroc 150 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC ₁₂ : ↔ 1,02 (0,65 – 1,87) Maraviroc C _{max} : ↔ 0,86 (0,37 - 3,20) Les concentrations de tipranavir/ritonavir concordaient avec les données bibliographiques.	posologique.
INNTI + IP		
Efavirenz 600 mg une fois par jour + lopinavir/ritonavir 400mg/100 mg deux fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC ₁₂ : ↑ 2,53 (1,71 – 3,15) Maraviroc C _{max} : ↑ 1,25 (0,87 - 2,82) Concentrations d'efavirenz et de lopinavir/ritonavir non mesurées, aucun effet n'est attendu.	La dose de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec l'efavirenz et en présence d'un IP (excepté pour fosamprenavir /ritonavir où la dose doit être de 300mg deux fois par jour)
Efavirenz 600 mg une fois par jour + saquinavir/ritonavir 1000 mg/100 mg deux fois par jour (maraviroc 100 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC ₁₂ : ↑ 5,00 (3,04 – 6,31) Maraviroc C _{max} : ↑ 2,26 (0,68 - 4,09) Concentrations d'efavirenz et de saquinavir/ritonavir non mesurées, aucun effet n'est attendu.	
Efavirenz et atazanavir /ritonavir ou darunavir/ritonavir	Non étudié. Au vu de l'importance de l'inhibition entraînée par atazanavir /ritonavir ou darunavir/ritonavir en absence d'efavirenz, une augmentation de l'exposition est attendue.	
Antibiotiques		
Sulfaméthoxazole/ Triméthoprim 800 mg/160 mg deux fois par jour (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC ₁₂ : ↔ 1,11 (0,84 – 1,53) Maraviroc C _{max} : ↔ 1,19 (0,69 - 1,73) Concentrations de sulfaméthoxazole/ triméthoprim non mesurées, aucun effet n'est attendu.	CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et sulfaméthoxazole/ triméthoprim peuvent être co- administrés sans adaptation posologique.
Rifampicine 600 mg une fois par jour (maraviroc 100 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC: ↓ 0,37 (90% IC: 0,33 – 0,41) Maraviroc C _{max} : ↓ 0,34 (90% IC: 0,26 - 0,43) Concentrations de rifampicine non mesurées, aucun effet n'est attendu.	La dose de CELSENTRI doit être augmentée à 600 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec la rifampicine en l'absence d'inhibiteur puissant du CYP3A4. Cet ajustement de dose n'a pas été étudié chez des patients VIH. Voir aussi la rubrique 4.4.
Rifampicine + éfavirenz	L'association avec deux inducteurs n'a pas été étudiée. Il pourrait y avoir un risque de concentrations sous-optimales qui conduiraient à une perte de la réponse virologique et au développement d'une résistance.	L'utilisation concomitante de CELSENTRI et rifampicine + éfavirenz n'est pas recommandée.
Rifabutine + IP	Non étudié. La rifabutine est considérée comme étant un inducteur plus faible que la rifampicine. Un effet inhibiteur net sur le maraviroc est attendu, en cas d'association de la rifabutine avec des inhibiteurs de la protéase qui sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4.	La dose de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec la rifabutine et en présence d'un IP (à l'exception de l'association tipranavir/ritonavir ou fosamprenavir/ritonavir où la dose doit être de 300 mg deux fois par jour). Voir aussi rubrique 4.4
Clarithromycine, Télithromycine	Non étudié, mais ce sont deux inhibiteurs puissants du CYP3A4 et une augmentation des concentrations de maraviroc est attendue.	La dose de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec la clarithromycine et la télithromycine.

Antifongiques		
Kétoconazole 400 mg une fois par jour (maraviroc 100 mg deux fois par jour)	Maraviroc ASC _{tau} : ↑ 5,00 (2,40 – 9,62) Maraviroc C _{max} : ↑ 3,38 (1,11 - 7,68) Concentrations de kétoconazole non mesurées, aucun effet n'est attendu	La dose de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec le kétoconazole.
Itraconazole	Non étudié. L'itraconazole est un inhibiteur puissant du CYP3A4 et il est attendu une augmentation de l'exposition au maraviroc.	La dose de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec l'itraconazole.
Fluconazole,	Le fluconazole est considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4. Les études de pharmacocinétique de population suggèrent qu'un ajustement des doses de maraviroc n'est pas nécessaire.	CELSENTRI 300 mg deux fois par jour doit être administré avec prudence en cas de co-administration avec le fluconazole.
Antiviraux		
Agents VHC	L'interféron pégylé et la ribavirine n'ont pas été étudiés, aucune interaction n'est attendue.	CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et l'interféron pégylé ou la ribavirine peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.
ABUS MEDICAMENTEUX		
Méthadone	Non étudié, aucune interaction n'est attendue.	CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et la méthadone peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.
Buprénorphine	Non étudié, aucune interaction n'est attendue.	CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et la buprénorphine peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.
AGENTS HYPOLIPEMIANTS		
Statines	Non étudié, aucune interaction n'est attendue.	CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et les statines peuvent être co-administrés sans adaptation de dose.
CONTRACEPTIFS ORAUX		
Ethinylestradiol 30 µg une fois par jour (maraviroc 100 mg deux fois par jour)	Ethinylestradiol. ASC ₁ : ↔ 1,00 (0,79 – 1,20) Ethinylestradiol. C _{max} : ↔ 0,99 (0,61 - 1,32) Concentrations de maraviroc non mesurées, aucune interaction n'est attendue.	CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et l'éthinylestradiol peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.
Lévonorgestrel 150 µg une fois par jour (maraviroc 100 mg deux fois par jour)	Lévonorgestrel. ASC ₁₂ : ↔ 0,99 (0,70 – 1,31) Lévonorgestrel. C _{max} : ↔ 1,01 (0,66 - 1,51) Concentrations de maraviroc non mesurées, aucune interaction n'est attendue.	CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et le lévonorgestrel peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.
SEDATIFS		
Benzodiazépines		
Midazolam 7,5 mg Dose unique (maraviroc 300 mg deux fois par jour)	Midazolam. ASC: ↔ 1,18 (0,68 – 1,77) Midazolam. C _{max} : ↔ 1,21 (0,51 - 2,97) Concentrations de maraviroc non mesurées, aucune interaction n'est attendue.	CELSENTRI 300 mg deux fois par jour et le midazolam peuvent être co-administrés sans adaptation posologique.
MEDICAMENTS A BASE DE PLANTE		
Millepertuis	Une diminution substantielle des concentrations de maraviroc est attendue en cas de co-administration avec le millepertuis avec risque de concentration sous-optimales pouvant conduire à une perte de la réponse virologique et à une résistance possible au	L'utilisation concomitante de CELSENTRI et de millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) ou de produits contenant du millepertuis n'est pas recommandée.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune donnée clinique significative concernant l'exposition au cours de la grossesse n'est disponible. Les études chez le rat et le lapin ont montré une toxicité sur la reproduction à des doses élevées. L'activité pharmacologique principale (affinité pour le récepteur CCR5) était limitée chez ces espèces (voir rubrique 5.3). CELSENTRI ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel chez le fœtus.

Des études menées chez le rat ont montré que le maraviroc était largement excrété dans le lait. L'activité pharmacologique principale (affinité pour le récepteur CCR5) était limitée chez ces espèces. On ignore si le maraviroc est sécrété dans le lait maternel humain. Les mères devront être informées de ne pas allaiter leurs enfants si elles reçoivent CELSENTRI en raison de la possibilité d'une transmission du VIH ainsi que des effets indésirables possibles chez les nourrissons nourris au sein.

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

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

4.8 Effets indésirables

Le profil de tolérance de CELSENTRI est basé sur le suivi de 1 349 patients infectés par le VIH-1 ayant reçu au moins une dose de CELSENTRI au cours d'études cliniques. Parmi ces patients, 427 ont reçu la dose recommandée de 300 mg deux fois par jour et 401 autres ont reçu 300 mg une fois par jour pendant au moins 24 semaines. L'évaluation des événements indésirables liés au traitement est basée sur les données combinées obtenues à la dose recommandée provenant des deux études de phase 3 (MOTIVATE-1 et MOTIVATE-2) chez des patients infectés par le VIH-1 à tropisme CCR5.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études de phase 3 à la dose recommandée, indépendamment de l'incidence comparée à un TFO (Traitement de Fond Optimisé) seul, ont été des diarrhées, des nausées et des céphalées. Ces effets indésirables étaient fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$). Les fréquences rapportées pour ces événements ainsi que les taux de sortie d'essai pour tout effet indésirable ont été similaires chez les patients recevant CELSENTRI 300 mg deux fois par jour + TFO et chez les patients recevant un TFO seul.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés survenus dans les essais de phase III sont listés ci-dessous par classe-organe et fréquence conformément aux catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent (de $\geq 1/100$ à $< 1/10$) et peu fréquent (de $\geq 1/1000$ à $< 1/100$). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables et les anomalies de laboratoire présentés ci-dessous n'ont pas été ajustés selon l'exposition.

Le tableau 3 suivant présente les effets indésirables rapportés à un taux numériquement plus élevé parmi les patients recevant CELSENTRI 300 mg deux fois par jour + TFO que chez les patients sous TFO seul avec une incidence $\geq 1\%$.

Tableau 3. Effets indésirables survenant à un taux numériquement supérieur chez les patients recevant CELSENTRI 300 mg deux fois par jour + TFO que chez les patients recevant le TFO seul avec une incidence $\geq 1\%$.

Classes de systèmes organes	Effet indésirable	Fréquence
Investigations	élévation de l'alanine-	fréquent

	aminotransférase, de l'aspartate-aminotransférase, de la gamma-glutamyltransférase, diminution du poids	
Affections du système nerveux	vertigine, paresthésie, dysgueusie, somnolence	fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	toux	fréquent
Affections gastro-intestinales	nausée vomissement, douleur abdominale, distension abdominale, dyspepsie, constipation	très fréquent fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	rash, prurit	fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	spasmes musculaires, dorsalgie	fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	asthénie	fréquent
Affections psychiatriques	insomnie	fréquent

Les effets indésirables cliniquement importants survenus chez moins de 1% des patients adultes recevant CELSENTRI au cours des études de phase 3 sont présentés ci-dessous dans le tableau 4.

Tableau 4. Effets indésirables cliniquement importants survenant chez moins de 1% des patients adultes recevant CELSENTRI au cours des études de phase 3

Classes de systèmes organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections cardiaques	infarctus du myocarde, ischémie myocardique	peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	pancytopénie, neutropénie, adénopathie	peu fréquent
Affections du système nerveux	perte de conscience, épilepsie, petit mal, convulsion, paralysie faciale, neuropathie multiple, aréflexie	peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	détresse respiratoire, bronchospasme	peu fréquent
Affections gastro-intestinales	pancréatite, hémorragie rectale	peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	insuffisance rénale, polyurie	peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	myosite	peu fréquent
Infections et infestations	pneumonie	peu fréquent
Affections hépatobiliaires	cirrhose hépatique	peu fréquent
Affections psychiatriques	hallucination	peu fréquent

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire (voir rubrique 4.4).

Anomalies biologiques

Le tableau 5 décrit l'incidence $\geq 1\%$ des anomalies de grade 3-4 (critères ACTG) basée sur la variation maximale des paramètres biologiques sans tenir compte des valeurs initiales.

Tableau 5: Incidence $\geq 1\%$ des anomalies de grade 3-4 (critères ACTG) basée sur la variation maximale des paramètres biologiques sans tenir compte des valeurs initiales études MOTIVATE 1 et MOTIVATE 2 (analyse combinée, jusqu'à 48 semaines)

Paramètre biologique	Limite	Celsentri 300 mg deux fois par jour + TFO N = 421* (%)	TFO seul N = 207* (%)
Aspartate-aminotransférase	> 5,0 x LSN	4,5	2,9
Alanine-aminotransférase	> 5,0 x LSN	2,4	3,4
Bilirubine totale	> 5,0 x LSN	5,7	5,3
Amylase	> 2,0 x LSN	5,5	5,8
Lipase	> 2,0 x LSN	4,9	6,3
Nombre absolu de neutrophiles	< 750/mm ³	3,8	1,9

LSN : Limite supérieure de la normale

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

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

4.9 Surdosage

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

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

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

Si elle est indiquée, l'élimination du maraviroc actif non absorbé doit se faire par vomissements provoqués ou lavage gastrique. Du charbon actif peut aussi être administré pour aider à l'élimination de la substance active non absorbée. Dans la mesure où le maraviroc n'est que modérément lié aux protéines, une dialyse pourrait se révéler bénéfique pour l'élimination de ce médicament.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action :

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

Activité antivirale *in vitro* :

Le maraviroc ne possède pas d'activité antivirale *in vitro* contre les virus qui peuvent utiliser le co-récepteur d'entrée CXCR4 (virus à tropisme double ou à tropisme CXCR4, regroupés ci-dessous sous le nom de virus « utilisant le récepteur CXCR4 »). La valeur sérique ajustée de la CE90 dans 43 isolats cliniques primaires du VIH-1 était de 0,57 (0,06 -10,7) ng/mL sans modification significative entre les différents sous-types testés. L'activité antivirale du maraviroc contre le VIH-2 n'a pas été évaluée. Pour plus de détails, veuillez consulter <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/eparintro>.

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

Résistance :

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

***In vitro* :**

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

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

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

Résistance croisée *in vitro* :

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

***In vivo* :**

Patients naïfs

Le profil de résistance chez les patients naïfs n'a pas été caractérisé.

Patients pré-traités

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

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

Un virus utilisant le CXCR4 a été détecté au moment de l'échec chez environ 60% des sujets en échec au traitement par CELSENTRI, et chez 6% des sujets en échec au traitement dans le bras TFO seul. Afin de rechercher l'origine probable des virus utilisant le CXCR4 émergeant en cours de traitement,

une analyse clonale détaillée a été conduite à partir du virus de 20 sujets représentatifs (16 sujets du bras CELSENTRI et 4 sujets du bras TFO seul) chez lesquels un virus utilisant le CXCR4 a été détecté au moment de l'échec. Cette analyse indiquait que les virus CXCR4 émergeaient d'un réservoir préexistant CXCR4 non détecté à l'inclusion, plutôt que d'une mutation des virus à tropisme CCR5 présents à l'inclusion. Une analyse du tropisme suite à un échec du traitement par CELSENTRI avec des virus utilisant le CXCR4 a démontré que la population virale revenait à un tropisme CCR5 chez la majorité des patients au cours de la période de suivi après arrêt du CELSENTRI. Sur 44 patients étudiés, la population virale est revenue à un tropisme exclusivement CCR5 chez 30 patients au cours d'une période de suivi d'une durée médiane de 203 jours ; 14 patients avaient toujours un virus utilisant le CXCR4 détectable. Cependant, la période de suivi chez ces patients était plus courte (médiane de 16 jours).

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

Echec en présence d'un virus à tropisme CCR5 :

Résistance phénotypique : chez les patients avec un virus à tropisme CCR5 au moment de l'échec au traitement par CELSENTRI, 22 des 58 patients avaient un virus à sensibilité réduite au maraviroc. Chez les 21 patients restant, il n'y a pas eu de preuve de présence de virus à sensibilité réduite tel qu'identifié par analyses virologiques exploratoires sur un groupe représentatif. Le dernier groupe avait des marqueurs de faible compliance (niveaux faibles et irréguliers des concentrations de médicament et souvent un score de sensibilité résiduelle du TFO élevé). Chez les patients en échec au traitement avec un virus R5 uniquement, le maraviroc pourrait être considéré encore actif si la valeur du pourcentage d'inhibition maximale (MPI ou « maximal percentage inhibition ») est $\geq 95\%$ (test « Phenosense Entry »). L'activité résiduelle in vivo pour les virus avec des valeurs de MPI $< 95\%$ n'a pas été définie.

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

Résultats cliniques

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

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

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

Tableau 6: Caractéristiques démographiques à l'inclusion des patients dans les études MOTIVATE-1 et MOTIVATE -2 (analyse combinée des données)

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

Test de résistance GeneSeq

Un nombre limité de patients d'origine ethnique autre que caucasienne a été inclus dans les essais cliniques pivots, par conséquent les données disponibles sont limitées chez ces populations de patients.

L'augmentation moyenne du nombre de cellules CD4+ par rapport à l'inclusion chez les patients en échec avec une modification du tropisme vers un tropisme double/mixte ou CXCR4, était plus importante dans le groupe CESENTRI 300 mg deux fois par jour + TFO (+56 cellules/mm³) que celle observée chez les patients en échec sous TFO seul (+13,8 cellules/mm³) indépendamment du tropisme.

Tableau 7. Résultats à la semaine 48 en fonction du groupe de randomisation (études combinées MOTIVATE-1 et MOTIVATE-2)

Résultats	CESENTRI 300 mg deux fois par jour + TFO N = 426	TFO seul N = 209	Différence entre les traitements ¹ (Intervalle de confiance ²)
Variation de l'ARN VIH-1 plasmatique par rapport à l'inclusion (log ₁₀ copies/mL)	-1,84	-0,78	-1,05 (-1,33 ; -0,78)
Pourcentage de patients avec un ARN VIH-1 < 400 copies/mL	56,1%	22,5 %	Odds ratio : 4,76 (3,24 ; 7,00)
Pourcentage de patients avec un ARN VIH-1 < 50 copies/mL	45,5 %	16,7 %	Odds ratio : 4,49 (2,96 ; 6,83)

Variation du nombre de CD4+ par rapport à l'inclusion initiale (cellules/mm ³)	124,07	60,93	63,13 (44,28 ; 81,99)
--	--------	-------	--------------------------

¹p < 0,0001

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

CELSENTRI 300 mg deux fois par jour + TFO était supérieur au TFO seul dans tous les sous-groupes de patients analysés (voir Tableau 8). Les patients avec un taux de CD4 très bas à l'inclusion (c'est-à-dire <50 cellules/μL) avaient un résultat moins favorable. Ce sous groupe avait un haut degré de marqueurs de mauvais pronostic, c'est-à-dire résistance importante et forte charge virale à l'inclusion. Cependant, un bénéfice significatif du traitement avec CELSENTRI en comparaison au TFO seul a toujours été démontré (voir tableau 8).

Tableau 8. Pourcentage de patients atteignant un ARN VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 48 par sous-groupe (études combinées MOTIVATE-1 et MOTIVATE -2, ITT)

Sous-groupes	ARN VIH-1 < 50 copies/mL	
	CELSENTRI 300 mg deux fois par jour + TFO N = 426	TFO seul N = 209
ARN VIH-1 à l'inclusion		
< 5,0 log ₁₀ copies/mL	58,4 %	26,0 %
≥ 5,0 log ₁₀ copies/mL	34,7 %	9,5 %
Nombre de CD4+ (cellules/μL) à l'inclusion :		
< 50	16,5 %	2,6 %
50-100	36,4 %	12,0 %
101-200	56,7 %	21,8 %
201-350	57,8 %	21,0 %
≥ 350	72,9 %	38,5 %
Nombre d'ARV actif dans le traitement de fond ^{1,2} :		
0	32,7 %	2,0 %
1	44,5 %	7,4 %
2	58,2 %	31,7 %
≥ 3	62 %	38,6 %

¹ Les arrêts ou les échecs virologiques sont considérés comme des échecs.

² D'après le score GSS.

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

L'étude A4001029 était un essai exploratoire, avec un design similaire à celui des essais MOTIVATE 1 et MOTIVATE 2, chez des patients infectés par un VIH-1 à tropisme double/mixte ou CXCR4.

Au cours de cet essai, la supériorité ou la non-infériorité sur le TFO seul n'ont pas été démontrées et il n'y a pas eu de résultat défavorable sur la charge virale ou sur le taux de CD4+.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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

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

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

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

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

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

Insuffisance rénale : le profil pharmacocinétique du maraviroc n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale. Cependant, la clairance rénale contribuant pour moins de 25 % de la clairance totale du maraviroc en l'absence d'inhibiteur du CYP3A4, l'influence de l'insuffisance rénale sur l'élimination du maraviroc devrait être minime. En présence d'inhibiteurs métaboliques, la clairance rénale peut représenter jusqu'à 70% de la clairance totale du maraviroc et de ce fait une insuffisance rénale peut conduire à une exposition augmentée au maraviroc dans ce cas (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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

chez ces patients. Les résultats doivent donc être interprétés avec prudence. La pharmacocinétique du maraviroc n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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

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

5.3 Données de sécurité précliniques

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

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

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

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

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

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

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé nu:

Cellulose microcristalline
Phosphate d'hydrogène de calcium anhydre
Glycolate d'amidon sodique
Stéarate de magnésium

Enrobage :

Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane
Macrogol 3350
Talc
Lécithine de soja
Laque d'aluminium de carmin d'indigo (E132)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons de polyéthylène haute densité (PEHD) contenant 180 comprimés pelliculés, avec fermeture de sécurité en polypropylène et un film en aluminium/polyéthylène scellé par chaleur à induction.
Plaquettes thermoformées en chlorure de polyvinyle (PVC) renforcé par un film d'aluminium dans une boîte contenant 30, 60, 90 comprimés pelliculés et des conditionnements multiples contenant 180 (2 boîtes de 90) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/07/418/006

EU/1/07/418/007

EU/1/07/418/008

EU/1/07/418/009

EU/1/07/418/010

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

18 septembre 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHE**

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Gödecke GmbH
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Allemagne

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Sans objet.

• AUTRES CONDITIONS

Système de Pharmacovigilance

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, tel que décrit dans la version 1.1 présentée dans le module 1.8.1 de la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché, est en place et fonctionnel avant et pendant la mise sur le marché du produit.

Plan de Gestion du Risque

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché s'est engagé à effectuer les études et les activités complémentaires de pharmacovigilance telles que spécifiées dans le Plan de Pharmacovigilance, comme convenu dans la version 1.4 du Plan de Gestion du Risque (PGR) présenté dans le module 1.8.2 de la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché et dans toute mise à jour du PGR approuvée par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP).

Conformément aux recommandations du CHMP (Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use), le PGR mis à jour devra être soumis avec les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR).

De plus, une version actualisée du PGR devra être soumise

- Dès réception d'une nouvelle information pouvant impacter les spécifications en cours relatives à la tolérance, le Plan de Pharmacovigilance, ou les activités de minimisation du risque
- Dans un délai de 60 jours à compter d'une étape importante (de pharmacovigilance ou de minimisation du risque)
- A la demande de l'EMA

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Etiquette pour flacon – comprimés pelliculés de maraviroc à 150 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CELSENTRI 150 mg, comprimés pelliculés
maraviroc

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

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg de maraviroc

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

180 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/07/418/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Celsentri 150 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Etiquette pour flacon – comprimés pelliculés de maraviroc à 300 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CELSENTRI 300 mg, comprimés pelliculés
maraviroc

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

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg de maraviroc

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

180 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/07/418/006

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Celsentri 300 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Carton pour plaquettes thermoformées contenant des comprimés pelliculés de maraviroc à 150 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CELSENTRI 150 mg comprimés pelliculés
maraviroc

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

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg de maraviroc

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés
Conditionnement multiple de 180 (2 boîtes de 90) comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

Emballage scellé
Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte

8. DATE DE PEREMPTION

EXP :

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/07/418/002
EU/1/07/418/003
EU/1/07/418/004
EU/1/07/418/005

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Celsentri 150 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CELSENTRI 300 mg comprimés pelliculés
maraviroc

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

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg de maraviroc

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés
Conditionnement multiple de 180 (2 boîtes de 90) comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

Emballage scellé
Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte

8. DATE DE PEREMPTION

EXP :

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/07/418/007
EU/1/07/418/008
EU/1/07/418/009
EU/1/07/418/010

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Celsentri 300 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE INTERMEDIAIRE

Conditionnement multiple de 180 (2 boîtes de 90 comprimés pelliculés) - comprimés pelliculés de maraviroc à 150 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CELSENTRI 150 mg comprimés pelliculés
maraviroc

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

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg de maraviroc

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Composant du conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, chacune contenant 90 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

Emballage scellé
Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte

8. DATE DE PEREMPTION

EXP :

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/07/418/005

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Celsentri 150 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE INTERMEDIAIRE

Conditionnement multiple de 180 (2 boîtes de 90 comprimés pelliculés) - comprimés pelliculés de maraviroc à 300 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CELSENTRI 300 mg comprimés pelliculés
maraviroc

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

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg de maraviroc

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Composant du conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, chacune contenant 90 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

Emballage scellé
Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte

8. DATE DE PEREMPTION

EXP :

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/07/418/010

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Celsentri 300 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE EXTERIEUR

Etiquette de suremballage sur le conditionnement multiple de 180 (2 boîtes de 90 comprimés pelliculés) emballé dans un film transparent - comprimés pelliculés de maraviroc à 150 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CELSENTRI 150 mg comprimés pelliculés
maraviroc

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

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg de maraviroc

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, chacune contenant 90 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

Emballage scellé
Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte

8. DATE DE PEREMPTION

EXP :

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/07/418/005

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE EXTERIEUR

Etiquette de suremballage sur le conditionnement multiple de 180 (2 boîtes de 90 comprimés pelliculés) emballé dans un film transparent - comprimés pelliculés de maraviroc à 300 mg

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CELSENTRI 300 mg comprimés pelliculés
maraviroc

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

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg de maraviroc

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, chacune contenant 90 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

Emballage scellé
Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte

8. DATE DE PEREMPTION

EXP :

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/07/418/010

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

Plaquettes thermoformées 10 x 150 mg maraviroc comprimés pelliculés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CELSENTRI 150 mg comprimés pelliculés
maraviroc

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

Pfizer (logo)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

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

Plaquettes thermoformées 10 x 300 mg maraviroc comprimés pelliculés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CELSENTRI 300 mg comprimés pelliculés
maraviroc

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

Pfizer (logo)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

CELSENTRI 150 mg comprimés pelliculés CELSENTRI 300 mg comprimés pelliculés maraviroc

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que CELSENTRI et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CELSENTRI
3. Comment prendre CELSENTRI
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver CELSENTRI
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE CELSENTRI ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

CELSENTRI est un médicament antirétroviral utilisé dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type-1 (VIH-1). Son principe actif, le maraviroc, appartient à la classe des médicaments appelés antagonistes du récepteur CCR5.

CELSENTRI empêche l'entrée du VIH-1 dans les cellules de votre sang auxquelles s'attaque le VIH (appelées cellules CD4 ou cellules T). CELSENTRI agit en bloquant un récepteur appelé CCR5 qui est utilisé par le VIH pour entrer dans ces cellules. CELSENTRI réduit la quantité de VIH présent dans votre organisme et améliore votre système immunitaire.

CELSENTRI doit être pris en association avec d'autres médicaments utilisés pour traiter le VIH (antirétroviraux).

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE CELSENTRI

Ne prenez jamais CELSENTRI si vous êtes allergique (hypersensible) au maraviroc ou à l'arachide ou au soja ou à l'un des autres composants contenus dans CELSENTRI (voir rubrique 2, Informations importantes concernant certains composants de CELSENTRI).

Faites attention avec CELSENTRI

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

Avant de prendre ce médicament, prévenez votre médecin si vous:

- Présentez des problèmes hépatiques incluant une hépatite B ou C chronique car l'expérience est limitée chez les patients présentant des problèmes hépatiques. Une surveillance étroite de votre fonction hépatique pourra être nécessaire. Si vous remarquez les symptômes d'une hépatite (perte de l'appétit, fièvre, sensation de nausée/vomissement et/ou jaunissement de la

peau ou des yeux), d'une éruption cutanée et/ou de démangeaisons vous devez arrêter de prendre CELSENTRI et en informer immédiatement votre médecin.

- Présentez ou avez des antécédents de pression artérielle faible et/ou si vous prenez un médicament destiné à abaisser la pression artérielle
- Avez une tuberculose ou une infection fongique grave étant donné le mode d'action de CELSENTRI sur certaines cellules immunitaires, CELSENTRI pourrait potentiellement augmenter le risque de développement d'infections. Toutefois, il n'a pas été mis en évidence dans les études cliniques une augmentation de l'incidence des infections opportunistes du SIDA associée à l'utilisation de CELSENTRI.
- Présentez ou avez des antécédents de problèmes rénaux en particulier si vous prenez certains antibiotiques (clarithromycine, télichromycine), des médicaments antifongiques (kétoconazole, itraconazole) et/ou des inhibiteurs de la protéase (à l'exception de tipranavir/ritonavir)
- Présentez des problèmes cardiaques ou de circulation car l'expérience est limitée chez les patients présentant des problèmes graves de ce type.

L'efficacité de CELSENTRI chez les enfants n'est pas connue. C'est pourquoi l'utilisation de CELSENTRI n'est pas recommandée chez les enfants.

L'utilisation de CELSENTRI chez les patients âgés de 65 ans et plus est limitée. Si vous faites partie de cette classe d'âge, discutez avec votre médecin pour savoir si vous pouvez utiliser CELSENTRI.

CELSENTRI ne permet pas de guérir d'une infection par le VIH ou du SIDA (infection par le VIH à un stade avancé). CELSENTRI ne réduit pas le risque de transmission du VIH à d'autres personnes par le biais d'un contact sexuel, d'un partage d'aiguilles ou d'une exposition à votre sang. Il est essentiel de continuer à prendre les précautions qui s'imposent afin d'éviter de transmettre le VIH à une autre personne.

Chez certains patients atteints du SIDA et présentant des antécédents d'infection opportuniste (infection susceptible de se produire lorsque le système immunitaire est altéré), les signes et symptômes inflammatoires dus à des infections antérieures peuvent survenir peu de temps après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse du système immunitaire, permettant à l'organisme de lutter contre des infections qui peuvent avoir été présentes sans symptôme apparent. Si vous remarquez des symptômes d'infection, veuillez en informer votre médecin immédiatement.

Certains patients prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os). La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé, peuvent faire partie des nombreux facteurs de risque de développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin et à votre pharmacien. Certains médicaments peuvent modifier les concentrations de CELSENTRI dans le corps quand ils sont pris en même temps que CELSENTRI. Pour cette raison, la dose de CELSENTRI peut avoir besoin d'être ajustée. Veuillez

informer votre médecin si vous prenez d'autres médicaments incluant ceux pour traiter l'infection par le VIH (par ex éfavirenz, lopinavir, saquinavir, darunavir, atazanavir, nelfinavir, indinavir), des antibiotiques (clarithromycine, tétracycline, rifampicine) et des médicaments antifongiques (kétoconazole, itraconazole). Cette information permettra à votre médecin de vous prescrire la dose de CELSENTRI la plus appropriée à votre cas.

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

Aliments et boissons

CELSENTRI peut être pris avec ou sans nourriture.

Grossesse

Indiquez à votre médecin si vous êtes enceinte, si vous envisagez d'être enceinte ou si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant votre traitement par ce médicament. Si vous êtes enceinte, CELSENTRI ne doit être pris qu'après une discussion approfondie avec votre médecin. La sécurité d'emploi de CELSENTRI pendant la grossesse n'a pas été établie.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Allaitement

On ignore si le principe actif contenu dans CELSENTRI peut passer dans le lait maternel. Par conséquent, les mères ne doivent pas allaiter pendant un traitement par CELSENTRI. En général, les femmes infectées par le VIH ne doivent pas allaiter, le virus étant susceptible d'être transmis par l'intermédiaire du lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Informations importantes concernant certains composants de CELSENTRI

CELSENTRI contient de la lécithine de soja. Ne prenez pas ce médicament si vous êtes allergique à l'arachide ou au soja.

3. COMMENT PRENDRE CELSENTRI

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

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

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

Continuez à prendre CELSENTRI aussi longtemps que votre médecin vous l'indiquera.

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

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

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

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

Si vous oubliez de prendre CELSENTRI

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

Si vous arrêtez de prendre CELSENTRI

Il a été démontré que le fait de prendre toutes les doses aux heures appropriées peut considérablement accroître l'efficacité de vos médicaments antirétroviraux. Par conséquent, à moins que votre médecin ne vous indique d'arrêter le traitement, il est important de continuer à prendre correctement CELSENTRI, comme décrit ci-dessus.

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

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, CELSENTRI est susceptible d'entraîner des effets indésirables, bien que tous les patients n'y soient pas sujets.

Lors du traitement d'une infection par le VIH, il n'est pas toujours simple d'identifier quels sont les effets indésirables dus à CELSENTRI de ceux dus aux autres médicaments que vous prenez ou de ceux dus à l'infection par le VIH elle-même. Veuillez indiquer à votre médecin si vous remarquez quelque chose d'inhabituel à propos de votre état de santé.

Un effet indésirable très fréquent (pouvant apparaître chez plus de 1 patient sur 10) est la nausée.

Les effets indésirables fréquents (pouvant apparaître chez moins de 1 patient sur 10) incluent :

- diarrhée, sensation de nausée (vomissements), maux d'estomac, impression d'estomac gonflé, indigestion, constipation, perte de poids
- maux de tête, vertige, altération du goût, somnolence, problème de sommeil, sensations anormales dans le corps telles que picotements et aiguilles
- éruption cutanée, démangeaisons, spasmes musculaires, douleur dans le dos, sensation de faiblesse, toux.
- augmentation du taux sanguin des substances permettant d'évaluer la fonction du foie et celle du pancréas. Ceci peut être évalué grâce aux résultats d'analyses de sang et peut être le signe d'un fonctionnement réduit ou d'une détérioration de ces organes. Si vous ressentez des symptômes tels que perte de l'appétit, sensation de nausée/vomissements et/ou jaunissement de la peau ou des yeux, vous devez en informer votre médecin.

Les effets indésirables peu fréquents (pouvant apparaître chez moins de 1 patient sur 100) incluent :

- diminution du nombre de globules blancs et rouges, gonflement des glandes lymphatiques, crise cardiaque, circulation sanguine réduite vers le cœur
- inflammation du pancréas, saignement rectal, maladie du foie, douleurs musculaires
- perte de connaissance, épilepsie, convulsions, incapacité à bouger les muscles du visage, sensation de picotement ou de brûlure dans les mains ou les pieds, perte des réflexes, hallucination
- insuffisance rénale, production d'une quantité d'urine plus importante que la normale
- pneumonie, difficultés respiratoires telles que l'essoufflement.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5 COMMENT CONSERVER CELSENTRI

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser CELSENTRI après la date de péremption mentionnée sur la boîte, les plaquettes thermoformées ou le flacon. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
- Ce médicament ne requiert aucune précaution particulière de conservation.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient CELSENTRI

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

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

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

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

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

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

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

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Royaume-Uni.

Fabricant

Gödecke GmbH (site de production de Pfizer GmbH), Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Allemagne.

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

België/Belgique/Belgien

Pfizer S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

тел.: +3592 970 43 33

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel. + 36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer s.r.o.

Tel: +420-283-004-111

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel : +356 21 22 01 74

Danmark

Pfizer ApS

Tel: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 4064 301

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 550055 51000

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel.: +372 6 405 328

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.

Τηλ: +30 210 6785 800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.:+48 22 335 61 00

España

Pfizer S.A.

Tel: +34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda

Tel: + 351 214 235 500

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer România S.R.L.

Tel: + 40 (0)21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1 800 633 363

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD
Τηλ: +35722818087

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL
Filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL, filialas Lietuvoje
Tel: +3705 2514000

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: + 44 (0)1737 331111

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.