

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr**CELSENTRI

maraviroc

Comprimés à 150 et à 300 mg

**Antagoniste du CCR5**

ViiV Soins de santé ULC  
245, boulevard Armand-Frappier  
Laval (Québec)  
H7V 4A7

Date de révision :  
05 juillet 2019

Numéro de contrôle : 226222

©2019 groupe de sociétés de ViiV Healthcare ou son concédant de licence.  
Les marques de commerce sont détenues par le groupe de sociétés de ViiV Healthcare ou utilisées sous licence par celles-ci.

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	21
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	30
SURDOSAGE .....	33
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	33
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	39
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	39
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>41</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	41
ESSAIS CLINIQUES.....	42
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	53
TOXICOLOGIE .....	56
RÉFÉRENCES .....	60
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>62</b>

Pr**CELSENTRI**  
maraviroc

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

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

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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

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

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

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de CELSENTRI n'ont pas été établies chez l'enfant.

**Personnes âgées (> 65 ans) :** En général, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre CELSENTRI à des patients âgés (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

### CONTRE-INDICATIONS

CELSENTRI est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au maraviroc

ou à l'un des ingrédients du produit. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

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

### Généralités

Le médecin doit veiller à ajuster la dose de CELSENTRI de façon appropriée lorsque CELSENTRI est administré en concomitance avec des inhibiteurs et/ou des inducteurs du CYP3A4, puisque ceux-ci peuvent influencer sur la concentration et les effets thérapeutiques du maraviroc (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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

### **Aptitude à exécuter des tâches demandant jugement, vigilance ou dextérité**

Aucune étude n'a été réalisée concernant les effets de CELSENTRI sur l'aptitude à exécuter des tâches exigeant du jugement, de la vigilance ou de la dextérité. Par contre, on doit informer les patients que des symptômes liés à l'hypotension orthostatique, comme des étourdissements, peuvent survenir pendant le traitement par CELSENTRI. Le cas échéant, les patients doivent éviter d'accomplir des tâches potentiellement dangereuses comme conduire un véhicule ou faire fonctionner des machines.

## **Hépatique/biliaire/pancréatique**

Des cas d'hépatotoxicité et d'insuffisance hépatique, dont certains étaient accompagnés de symptômes d'allergie, ont été signalés en association avec CELSENTRI. Dans les études menées auprès de patients déjà traités contre le VIH, on a noté une augmentation de fréquence des effets indésirables hépatiques avec CELSENTRI, quoiqu'il n'y ait pas eu d'augmentation globale de la fréquence des anomalies des épreuves de la fonction hépatique de grade 3 ou 4 selon la classification de l'ACTG. La fréquence globale des effets indésirables hépatiques et des anomalies des épreuves de la fonction hépatique de grade 3 ou 4 selon la classification de l'ACTG chez les patients qui n'avaient jamais été traités auparavant était semblable chez les groupes ayant reçu CELSENTRI et ceux ayant reçu l'éfavirenz (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**). En outre, des cas semblables ont été observés dans le cadre de la pharmacovigilance de CELSENTRI (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**).

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

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit CELSENTRI à des patients présentant une altération de la fonction hépatique préexistante ou une infection concomitante par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C. Les données sont limitées chez ces patients (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES, Patients aussi infectés par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C**). Il faut envisager l'interruption ou l'arrêt du traitement si des signes d'aggravation de l'atteinte hépatique se manifestent.

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

## **Cardiovasculaire**

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

Dans l'étude de phase IIb/III menée auprès d'une population qui n'avait jamais suivi de traitement auparavant, 3 sujets (0,8 %) traités par CELSENTRI ont présenté des manifestations liées à des

cardiopathies ischémiques de même que 5 sujets (1,4 %) ayant reçu l'éfavirenz (exposition totale de 506 et 508 patients-années pour CELSENTRI et l'éfavirenz, respectivement).

### **Hypotension orthostatique et syncope**

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

Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance rénale terminale courent un risque accru d'hypotension orthostatique en raison d'une exposition accrue au maraviroc. Les patients dont la fonction rénale est altérée présentent fréquemment des affections concomitantes de nature cardiovasculaire et sont donc exposés à un risque accru de subir des événements cardiovasculaires déclenchés par l'hypotension orthostatique. L'emploi de CELSENTRI chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance rénale terminale ne devrait être considéré que si aucune autre option thérapeutique n'est envisageable et si ces patients ne reçoivent pas un inducteur ou un inhibiteur puissant du CYP3A en concomitance. Si les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance rénale terminale présentent des symptômes d'hypotension orthostatique alors qu'ils prennent CELSENTRI à raison de 300 mg 2 fois par jour, la dose doit passer à 150 mg 2 fois par jour (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

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

### **Immunitaire**

#### **Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (SIRI)**

Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire a été signalé chez des patients infectés par le VIH traités par une association d'antirétroviraux, y compris CELSENTRI. Durant la phase initiale du traitement, les patients qui répondent au traitement antirétroviral pourraient présenter une réponse inflammatoire à des infections opportunistes peu évolutives ou résiduelles (p. ex., complexe *Mycobacterium avium* [CMA], cytomégalovirose [CMV], pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* [PPC] ou tuberculose [TB]), lesquelles peuvent nécessiter d'autres évaluations et traitements.

On a également fait état de troubles auto-immuns (comme la maladie de Basedow, la polymyosite, l'hépatite auto-immune et le syndrome de Guillain-Barré) dans le contexte de la reconstitution immunitaire, cependant le moment de leur installation est plus variable. En effet, ils peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement et leur présentation peut parfois être atypique.

## **Risque potentiel d'infection ou de cancer**

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

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

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

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

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

## **Rénale**

### **Altération de la fonction rénale**

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

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

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

Le tableau 7 donne des lignes directrices concernant l'ajustement de l'intervalle posologique en fonction du degré d'atteinte rénale selon si ces derniers prennent ou ne prennent pas des inhibiteurs puissants du CYP3A4 en concomitance (voir les sections **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

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

Des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions sévères pouvant mettre la vie en danger, sont survenues chez des patients recevant du maraviroc; dans la plupart des cas, le maraviroc était administré en concomitance avec d'autres médicaments associés à de telles réactions. Ces réactions étaient caractérisées notamment par une éruption cutanée, par des symptômes constitutionnels et, parfois, par une altération de la fonction d'un organe et une insuffisance hépatique. Des cas de syndrome de Stevens-Johnson, d'épidermolyse bulleuse toxique et d'éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux ont été signalés (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**). Le traitement par le maraviroc et par tout autre médicament suspect doit être cessé immédiatement en présence de signes ou symptômes de réaction cutanée sévère ou d'hypersensibilité sévère. Tout délai entre l'apparition d'éruption cutanée et l'arrêt du traitement par le maraviroc ou par tout autre médicament suspect risque de menacer le pronostic vital. Il convient de surveiller l'état clinique du patient, notamment les taux

d'aminotransférases hépatiques, et d'instaurer tout traitement approprié.

### **Populations particulières**

**Grossesse, fertilité et reproduction :** CELSENTRI n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes. On ne doit pas utiliser CELSENTRI chez la femme enceinte à moins que les bienfaits escomptés pour la mère ne l'emportent sur les risques possibles auxquels est exposé le fœtus.

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

**Registre des patientes prenant un agent antirétroviral pendant la grossesse :** Un registre spécial a été établi, afin de surveiller l'issue de la grossesse chez les femmes enceintes exposées à un traitement antirétroviral, y compris à CELSENTRI. Les professionnels de la santé sont invités à y inscrire leurs patientes :

<http://www.apregistry.com>

Téléphone : 1-800-258-4263

Télécopieur : 1-800-800-1052

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

**Pédiatrie (< 18 ans) :** La pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité du maraviroc chez l'enfant n'ont pas été établies. Par conséquent, le maraviroc ne doit pas être administré aux enfants.

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

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

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

représentatif. La femme représentative présentait une concentration moyenne de 13,7 % supérieure à celle notée chez l'homme représentatif. Dans une étude de phase I menée chez des sujets en bonne santé, les sujets de race noire ont présenté des expositions au maraviroc plus importantes (17 %) que celles observées chez des sujets de race blanche présentant le même génotype CYP3A5 (sans allèle CYP3A5\*1).

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

**Patients aussi infectés par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C :** Les données sur l'innocuité et l'efficacité du médicament sont limitées chez les patients ayant une infection concomitante par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C. Par conséquent, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre CELSENTRI à ces patients.

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

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Les tests appropriés de l'exploration de la fonction hépatique, y compris ALT, AST, bilirubine et GGT doivent être réalisés avant d'instaurer le traitement par CELSENTRI et à tout autre point de référence durant le traitement selon l'indication clinique. Il convient d'obtenir les paramètres hépatiques de laboratoire pour tout patient qui présente une éruption cutanée ou des signes ou symptômes d'hépatite ou de réaction allergique.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Le profil d'innocuité de CELSENTRI a été établi auprès de 1374 sujets infectés par le VIH-1 qui ont reçu au moins 1 dose de CELSENTRI au cours de 3 études cliniques de phase IIb/III. Ce nombre comprend 426 sujets déjà traités et 360 sujets traités pour la première fois qui ont reçu la dose recommandée de 300 mg, 2 fois par jour, de même que 588 autres patients déjà traités et traités pour la première fois qui ont reçu une dose de 300 mg, 1 fois par jour. L'évaluation des manifestations indésirables attribuées au traitement se fonde sur l'analyse de données groupées de 2 études de phase IIb/III sur la dose recommandée menées auprès de sujets déjà traités (MOTIVATE 1 et MOTIVATE 2) et d'une étude menée auprès d'adultes traités pour la première fois (MERIT), infectés par le virus à tropisme CCR5.

Dans ces études, la durée médiane du traitement par CELSENTRI a été de 48 semaines, et l'exposition totale à CELSENTRI administré 2 fois par jour a été de 309 patients-années, comparativement à 111 patients-années pour le placebo.

Durant ces 2 études, environ 50,5 % des patients ayant reçu CELSENTRI ont signalé au moins 1 manifestation indésirable liée au traitement. Les manifestations indésirables les plus fréquentes à la dose recommandée, abstraction faite de leur fréquence lors du traitement de base optimisé administré seul, ont été la diarrhée, les nausées et les céphalées.

La plupart des manifestations indésirables signalées étaient d'intensité légère ou modérée. Les plus fréquentes manifestations indésirables de grade 3 ou 4 chez les patients recevant CELSENTRI à 300 mg 2 fois par jour dans ces 2 études concernaient les résultats d'analyse de la fonction hépatique (5,16 %) et les troubles fébriles (2,58 %). Toutes les autres manifestations indésirables de grade 3 ou 4 sont survenues chez moins de 2 % des patients.

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

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

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

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

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

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

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

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

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

Les manifestations indésirables apparues durant le traitement au cours des études menées auprès de patients déjà traités, peu importe leur cause, sont décrites dans le tableau 1. Celui-ci comprend les manifestations signalées par au moins 2 % des sujets recevant CELSENTRI 2 fois par jour ainsi que celles signalées à une plus grande fréquence que dans le groupe placebo.

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

	<b>CELSENTRI + TBO 2 fois par jour<sup>a</sup> n = 426 (%)</b>	<b>Placebo + TBO n = 209 (%)</b>
<b>TROUBLES OCULAIRES</b>		
Infection, irritation et inflammation de la conjonctive	2,3	1,4
Infection et inflammation oculaires et manifestations connexes	2,1	1,0
<b>TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX</b>		
Constipation	5,9	2,9
Stomatite, ulcères	2,3	1,9
Signes et symptômes gastro-intestinaux	2,3	1,9
<b>TROUBLES GÉNÉRAUX ET ANOMALIES AU POINT D'ADMINISTRATION</b>		
Fièvre	12,9	8,6
Douleur et inconfort	3,8	2,9
Œdème	3,3	2,9
Signes et symptômes généraux	3,1	2,4
Perception de la température corporelle	2,1	1,9
<b>INFECTIONS ET INFESTATIONS<sup>c</sup></b>		
Infection des voies respiratoires supérieures	22,8	12,9
Infection par le virus de l'herpès	7,7	4,3
Sinusite	6,8	3,3
Bronchite	6,6	4,8
Folliculite	3,8	1,9
Pneumonie	2,3	5,3
Verrues anogénitales	2,1	1,4
Grippe	2,1	0,5
Otite moyenne	2,1	0,5
<b>TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION</b>		
Troubles de l'appétit	7,5	6,7
<b>TROUBLES LOCOMOTEURS ET DU TISSU CONJONCTIF</b>		
Signes et symptômes liés aux articulations	6,8	2,9
Douleur musculaire	3,1	0,5

	<b>CELSENTRI + TBO 2 fois par jour<sup>a</sup> n = 426 (%)</b>	<b>Placebo + TBO n = 209 (%)</b>
<b>NÉOPLASIE BÉNIGNE, MALIGNNE OU NON PRÉCISÉE</b>		
Tumeurs bénignes de la peau	3,1	1,4
<b>TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX</b>		
Étourdissements/étourdissements orthostatiques	8,7	8,1
Paresthésie et dysesthésie	4,9	2,9
Anomalies sensorielles	4,0	1,4
Troubles de la conscience	3,8	2,9
Neuropathies périphériques	3,8	2,9
<b>TROUBLES PSYCHIATRIQUES</b>		
Difficulté à s'endormir et à rester endormi	7,7	5,3
Troubles dépressifs	4,2	2,9
Troubles anxieux	3,5	3,3
<b>TROUBLES RÉNAUX ET URINAIRES</b>		
Symptômes relatifs à la vessie ou à l'urètre	4,9	1,4
Signes et symptômes liés à l'appareil urinaire	2,8	1,4
<b>TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX</b>		
Toux et symptômes connexes	13,8	5,3
Signes et symptômes liés aux voies respiratoires supérieures	6,1	3,3
Congestion nasale et inflammation	4,2	2,9
Anomalies de la respiration	3,5	2,4
Bronchospasme et obstruction	2,1	1,9
Troubles des sinus paranasaux	2,8	0,5
<b>TROUBLES DE LA PEAU OU DU TISSU SOUS-CUTANÉ</b>		
Éruption cutanée	10,8	5,3
Troubles des glandes apocrines et eccrines	4,9	3,8
Troubles du derme et de l'épiderme	4,5	4,3
Prurit	3,8	1,9
Lipodystrophie	3,3	0,5
Érythème	2,3	1,0
<b>TROUBLES VASCULAIRES</b>		
Troubles vasculaires hypertensifs	3,1	1,9

<sup>a</sup>Dose équivalant à 300 mg.

<sup>b</sup>TBO : traitement de base optimisé.

<sup>c</sup>On a utilisé dans le tableau les termes de haut niveau du MedDRA (*High Level Terms*) pour regrouper les termes apparentés pour toutes les catégories d'affections sauf pour la catégorie Infections et infestations, où on

a plutôt utilisé les termes privilégiés du MedDRA (*Preferred Terms*), qui comprennent les termes apparentés suivants :

**Bronchite** : Bronchite, bronchite aiguë, bronchite bactérienne.

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

**Grippe** : Grippe, syndrome grippal.

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

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

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

### Expérience après 48 semaines

Dans les études MOTIVATE, l'insu a été levé après 48 semaines de traitement. Ont suivi une phase ouverte jusqu'à la semaine 96 ainsi qu'une phase d'observation en mode ouvert qui s'est prolongée au-delà de la semaine 96. La durée totale de l'étude a été de 5 ans. La durée médiane du traitement a été de 511 jours pour les patients du groupe CELSENTRI et de 144 jours pour ceux du groupe placebo. Les résultats relatifs à l'innocuité, y compris la fréquence des décès, des événements définissant le sida, de l'insuffisance hépatique, de l'IM/ischémie cardiaque, des tumeurs, de rhabdomyolyse et d'autres infections graves, correspondaient à ceux obtenus plus tôt dans l'étude.

### Anomalies des épreuves de laboratoire

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

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

Paramètre (terme privilégié), %	Valeur seuil	CELSENTRI 2 fois par jour + TBO  <i>n</i> = 421 <sup>a</sup> %	Placebo + TBO  <i>n</i> = 207 <sup>a</sup> %
Aspartate aminotransférase	> 5,0 x LSN	4,8	2,9
Alanine aminotransférase	> 5,0 x LSN	2,6	3,4
Bilirubine totale	> 2,5 x LSN	5,5	5,3
Amylase	> 2,0 x LSN	5,7	5,8
Lipase	> 2,0 x LSN	4,9	6,3
Numération absolue des neutrophiles	< 750/mm <sup>3</sup>	4,3	2,4

<sup>a</sup>Pourcentages fondés sur le nombre total de patients évalués pour chaque paramètre de laboratoire.  
LSN = limite supérieure de la normale.

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

### Manifestations indésirables apparues en cours de traitement

La durée médiane du traitement par CELSENTRI chez les patients traités pour la première fois a été de 672 jours, l'exposition totale à CELSENTRI administré 2 fois par jour s'établissant à 506 patients-années, comparativement à 508 patients-années pour l'éfavirenz. Dans une étude comparative et à double insu, menée auprès de 721 patients traités pour la première fois, recevant CELSENTRI à 300 mg 2 fois par jour ( $n = 360$ ) ou l'éfavirenz à 600 mg 1 fois par jour ( $n = 361$ ) en association avec la zidovudine/lamivudine (COMBIVIR) pendant 96 semaines, les manifestations indésirables les plus courantes dont la gravité était au moins modérée (fréquence > 5 %) étaient les manifestations gastro-intestinales, les infections des voies respiratoires supérieures, l'asthénie et les céphalées.

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

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

	<b>CELSENTRI à 300 mg 2 fois par jour + zidovudine/ lamivudine</b>	<b>ÉFAVIRENZ à 600 mg 1 fois par jour + zidovudine/ lamivudine</b>
	<b><i>n</i> = 360 (%)</b>	<b><i>n</i> = 361 (%)</b>
<b>TROUBLES SANGUINS ET LYMPHATIQUES</b>		
Anémies	4,0	2,0
Neutropénies	3,0	3,0
<b>TROUBLES DE L'OREILLE ET DU LABYRINTHE</b>		
Signes et symptômes liés à l'oreille interne	0,6	2,0
<b>TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX</b>		
Symptômes de nausées et vomissements	13,0	10,0
Diarrhée	5,0	7,0
Douleur gastro-intestinale et abdominale	6,0	7,0
Flatulence, ballonnement et distension	3,0	2,0
<b>TROUBLES GÉNÉRAUX ET ANOMALIES AU POINT D'ADMINISTRATION</b>		
Conditions asthéniques	10,0	8,0
Troubles fébriles	3,0	2,0
<b>INFECTIONS ET INFESTATIONS***</b>		
Infection des voies respiratoires supérieures	11,0	7,0
Bronchite	8,0	4,0
Grippe	4,0	3,0

	<b>CELSENTRI à 300 mg 2 fois par jour + zidovudine/ lamivudine</b>	<b>ÉFAVIRENZ à 600 mg 1 fois par jour + zidovudine/ lamivudine</b>
Infection par le virus de l'herpès	2,0	1,0
Infections bactériennes	2,0	0,3
Sinusite	3,0	2,0
Infections abdominales et gastro-intestinales	3,0	4,0
Zona/varicelle	3,0	3,0
Pneumonie	3,0	2,0
Infections des structures cutanées et des tissus mous	1,0	3,0
Tréponématoses	0,8	2,0
<b>BLESSURES, EMPOISONNEMENTS ET COMPLICATIONS D'UNE INTERVENTION</b>		
Blessures ailleurs qu'au point d'administration	0,6	2,0
<b>TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION</b>		
Troubles de l'appétit	2,0	3,0
<b>TROUBLES LOCOMOTEURS ET DU TISSU CONJONCTIF</b>		
Signes et symptômes liés au système musculosquelettique ou au tissu conjonctif	4,0	6,0
Signes et symptômes liés aux articulations	2,0	1,0
<b>TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX</b>		
Céphalées	8,0	9,0
Signes et symptômes neurologiques	3,0	10,0
Troubles de la conscience	3,0	3,0
Affaiblissement intellectuel (excluant la démence et la perte de mémoire)	0,3	2,0
<b>TROUBLES PSYCHIATRIQUES</b>		
Difficulté à s'endormir et à rester endormi	4,0	5,0
Parasomnies	2,0	5,0
Troubles dépressifs	3,0	4,0
Symptômes anxieux	2,0	2,0
<b>TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX</b>		
Toux et symptômes connexes	2,0	2,0
<b>TROUBLES DE LA PEAU OU DU TISSU SOUS- CUTANÉ</b>		
Éruption cutanée	2,0	6,0
Dermite et eczéma	0,6	2,0
Prurit	0,6	2,0
<b>TROUBLES VASCULAIRES</b>		
Troubles vasculaires hypertensifs	2,0	2,0

## Expérience après 48 semaines

L'insu de l'étude MERIT a été levé après 96 semaines de traitement. L'étude a ensuite été prolongée pendant une phase d'observation en mode ouvert portant ainsi la durée totale de l'étude à 5 ans. Les résultats relatifs à l'innocuité correspondaient à ceux obtenus plus tôt dans l'étude.

## Anomalies des épreuves de laboratoire

Le tableau 4 illustre les anomalies des épreuves de laboratoire de grade 3 ou 4 apparues durant le traitement chez au moins 2 % des patients de l'un ou l'autre groupe de traitement.

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

Paramètre de laboratoire (terme privilégié)	Valeur seuil	CELSENTRI à 300 mg 2 fois par jour + zidovudine/lamivudine  <i>n</i> = 353 <sup>a</sup> %	Éfavirenz à 600 mg 1 fois par jour + zidovudine/lamivudine  <i>n</i> = 350 <sup>a</sup> %
Aspartate aminotransférase	> 5,0 x LSN	4,0	4,0
Alanine aminotransférase	> 5,0 x LSN	3,9	4,0
Créatine kinase	> 10,0 x LSN	3,9	4,8
Amylase	> 2,0 x LSN	4,3	6,0
Numération absolue des neutrophiles	< 750/mm <sup>3</sup>	5,7	4,9
Hémoglobine	< 7,0 g/dL	2,9	2,3

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

## Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques

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

**Troubles sanguins et lymphatiques :** aplasie médullaire, insuffisance médullaire, coagulopathie, leucopénie, lymphadénopathie, pancytopénie.

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

**Troubles de l'oreille et du labyrinthe :** surdité.

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

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

**Troubles hépatobiliaires :** cirrhose hépatique, insuffisance hépatique, ictère cholestatique, hypertransaminasémie, ictère, thrombose de la veine porte, hausse des concentrations de gamma-glutamyltransférase.

**Infections et infestations :** colite causée par *Clostridium difficile*, méningite, choc septique, endocardite, myosite d'origine infectieuse.

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

**Troubles locomoteurs et du tissu conjonctif :** myosite, ostéonécrose, rhabdomyolyse, hausse du taux sérique de créatine kinase, spasmes musculaires, douleur aux mains et aux pieds, douleur au cou.

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

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

**Troubles psychiatriques :** hallucinations, hallucinations auditives, idées suicidaires.

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

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

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :** dermatite exfoliatrice, purpura, alopecie.

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

## **Patients aussi infectés par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C**

Dans le cadre d'une étude multicentrique menée à double insu avec répartition aléatoire et contrôle par placebo, on a évalué l'innocuité hépatique de CELSENTRI administré en association avec d'autres antirétroviraux chez des patients infectés par le VIH-1 dont le taux d'ARN du VIH était < 50 copies/mL et également infectés par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C. En tout, 70 patients (classe A de Child-Pugh : n = 64; classe B de Child-Pugh : n = 6) ont été répartis aléatoirement dans le groupe CELSENTRI et 67 (classe A de Child-Pugh : n = 59; classe B de Child-Pugh : n = 8) dans le groupe placebo.

Le principal objectif de l'étude était d'évaluer la fréquence des anomalies de l'ALT de grade 3 et 4 (> 5 x LSN si la valeur initiale de l'ALT était inférieure ou égale à la LSN; ou > 3,5 fois la valeur initiale si cette dernière était supérieure à la LSN) à la 48<sup>e</sup> semaine. Au terme des 48 semaines, le paramètre principal a été atteint par un patient de chaque groupe de traitement (à la 8<sup>e</sup> semaine dans le groupe placebo et à la 36<sup>e</sup> semaine dans le groupe CELSENTRI).

## **Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit**

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

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

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

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

**Réactions cutanées et d'hypersensibilité sévères :** Des réactions d'hypersensibilité sévères ont été signalées, notamment éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux ainsi que réactions cutanées sévères (syndrome de Stevens-Johnson et épidermolyse bulleuse toxique), lipodystrophie acquise.

**Troubles hépatobiliaires :** hépatotoxicité et insuffisance hépatique accompagnées de signes ou symptômes d'allergie.

**Système immunitaire :** syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire**).

**Hypotension orthostatique :** On a fait état d'hypotension orthostatique ayant provoqué une syncope.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

Le maraviroc est métabolisé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). La molécule est un substrat de la glycoprotéine P, du polypeptide transporteur d'anions organiques 1B1 (OATP1B1) et de la protéine associée à la multirésistance médicamenteuse 2 (MRP2) *in vitro*. Les propriétés pharmacocinétiques du maraviroc sont susceptibles d'être modifiées par les inhibiteurs et les inducteurs du CYP3A et de la glycoprotéine P, et possiblement par les inhibiteurs de l'OATP1B1 et de la MRP2. L'administration concomitante de CELSENTRI (maraviroc) et de produits médicaux qui stimulent ces isoenzymes et transporteurs peut diminuer les concentrations de maraviroc et en réduire l'effet thérapeutique, tout comme l'administration concomitante de CELSENTRI et de produits médicaux qui inhibent ces isoenzymes et transporteurs peut faire augmenter les concentrations plasmatiques de maraviroc. Il est donc recommandé d'ajuster la dose de CELSENTRI lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec des inhibiteurs ou des inducteurs puissants du CYP3A4 (voir le tableau 5).

### Interactions médicament-médicament

#### **Effet du maraviroc sur la pharmacocinétique des médicaments concomitants**

Le maraviroc risque peu d'inhiber la biotransformation de médicaments concomitants qui sont métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450 ou par l'OATP1B1 ou la MRP2, puisqu'il n'exerce d'effet inhibiteur sur aucune des 7 principales isoenzymes du cytochrome P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4), ou qui sont transportés par l'OATP1B1 ou la MRP2, car le maraviroc n'a pas inhibé l'activité de ces enzymes et transporteurs à des concentrations cliniquement pertinentes *in vitro* ( $CI_{50} > 30 \mu\text{M}$ ). Le maraviroc ne stimule pas l'activité du CYP1A2 *in vitro*. En outre, des études *in vitro* ont montré que le maraviroc n'est ni un substrat ni un inhibiteur des principaux inhibiteurs de l'absorption rénale (transporteur d'anions organiques [OAT] 1 et 3, transporteur de cations organiques 2 [OCT2], nouveaux transporteurs de cations organiques [OCTN] 1 et 2) à des concentrations cliniquement pertinentes.

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

*In vitro*, le maraviroc inhibe la glycoprotéine P ( $CI_{50} = 183 \mu\text{M}$ ). Cependant, le maraviroc n'influence pas de façon significative la pharmacocinétique de la digoxine *in vivo*, ce qui laisse croire qu'il n'inhibe pas ni ne stimule l'activité de la glycoprotéine P.

### Effet des médicaments concomitants sur la pharmacocinétique du maraviroc

Comme le maraviroc est un substrat du CYP3A4 et de la glycoprotéine P, sa pharmacocinétique risque d'être modifiée par les inhibiteurs et les inducteurs de ces dernières. Le kétoconazole, l'association lopinavir/ritonavir, le ritonavir, l'association darunavir/ritonavir, l'association saquinavir/ritonavir et l'atazanavir (accompagné ou non de ritonavir) – des inhibiteurs du CYP3A4/glycoprotéine P – ont tous fait augmenter la  $C_{max}$  et l'ASC du maraviroc (voir le tableau 5), tandis que la rifampine, l'éfavirenz et l'étravirine – des inducteurs du CYP3A4 – les ont fait diminuer (voir le tableau 5).

L'association tipranavir/ritonavir (effet net d'inhibition du CYP3A4 et de stimulation de la glycoprotéine P) n'a pas modifié la pharmacocinétique à l'état d'équilibre du maraviroc. Les substrats et les inhibiteurs de la clairance rénale (cotrimoxazole et ténofovir) n'ont pas modifié la pharmacocinétique du maraviroc (voir le tableau 5).

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

Classe thérapeutique : médicament	Effets sur les concentrations de médicaments Rapport de moyenne géométrique (intervalle de confiance à 90 %) à moins d'indication contraire	Commentaire d'ordre clinique
<b>Agents antirétroviraux contre le VIH : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)</b>		
Éfavirenz, 600 mg 1 f.p.j. (maraviroc, 100 mg 2 f.p.j.)	ASC <sub>12</sub> du maraviroc : ↓ 0,55 (0,49, 0,62) C <sub>max</sub> du maraviroc : ↓ 0,49 (0,38, 0,63) C <sub>min</sub> du maraviroc : ↓ 0,49 (0,38, 0,63) Concentrations de l'éfavirenz non mesurées; aucun effet n'est à prévoir.  n = 12	Comme une faible exposition pourrait entraîner l'échec du traitement, la posologie de CELSENTRI doit être portée à 600 mg 2 f.p.j. lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec l'éfavirenz et en l'absence d'un traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4.
Névirapine, 200 mg 2 f.p.j. (maraviroc, dose unique de 300 mg)	ASC <sub>12</sub> du maraviroc : ↔ par rapport aux témoins historiques C <sub>max</sub> du maraviroc : ↑ par rapport aux témoins historiques C <sub>min</sub> du maraviroc : n.d. Concentrations de la névirapine non mesurées; aucun effet n'est à prévoir.	CELSENTRI peut donc être administré en concomitance avec la névirapine, la lamivudine et le ténofovir sans ajustement posologique.
Delavirdine	Effets non étudiés	Les données pharmacocinétiques chez des patients infectés par le VIH (n = 10) ont montré que la delavirdine agit comme un inhibiteur du CYP3A4 et ont révélé des concentrations accrues de maraviroc. Par conséquent, la posologie de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg, 2 f.p.j., lorsqu'on administre le maraviroc en concomitance avec la delavirdine.
Étravirine, 200 mg 2 f.p.j. (maraviroc, 300 mg 2 f.p.j.)	ASC <sub>12</sub> du maraviroc : ↓ 0,47 (0,38, 0,58) C <sub>max</sub> du maraviroc : ↓ 0,40 (0,28, 0,57) C <sub>min</sub> du maraviroc : ↓ 0,47 (0,38, 0,58) ASC <sub>12</sub> de l'étravirine : ↔ 1,06 (0,99, 1,14) C <sub>max</sub> de l'étravirine : ↔ 1,05 (0,95, 1,17) C <sub>min</sub> de l'étravirine : ↔ 1,08 (0,98, 1,19)  n = 14	La posologie de CELSENTRI devrait être portée à 600 mg 2 f.p.j. lorsqu'il est administré en concomitance avec l'étravirine et en l'absence d'un traitement par un IP (à l'exception de l'association tipranavir/ritonavir) ou un autre inhibiteur puissant du CYP3A4.

Classe thérapeutique : médicament	Effets sur les concentrations de médicaments Rapport de moyenne géométrique (intervalle de confiance à 90 %) à moins d'indication contraire	Commentaire d'ordre clinique
<b>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)</b>		
Ténofovir, 300 mg 1 f.p.j. (maraviroc, 300 mg 2 f.p.j.)	ASC <sub>12</sub> du maraviroc : ↔ 1,03 (0,98, 1,09) C <sub>max</sub> du maraviroc : ↔ 1,04 (0,90, 1,19) C <sub>min</sub> du maraviroc : ↔ 1,06 (0,94, 1,20) Concentrations du ténofovir non mesurées; aucun effet n'est à prévoir.  n = 12	On peut utiliser CELSENTRI à raison de 300 mg 2 f.p.j.
Lamivudine, 150 mg 2 f.p.j. (maraviroc, 300 mg 2 f.p.j.)	ASC <sub>12</sub> de la lamivudine : ↔ 1,14 (0,98, 1,32) C <sub>max</sub> de la lamivudine : ↔ 1,16 (0,88, 1,54) C <sub>min</sub> de la lamivudine : ↑ 1,35 (1,14, 1,61) Concentrations du maraviroc non mesurées; aucun effet n'est à prévoir.  n = 12	On peut utiliser CELSENTRI à raison de 300 mg 2 f.p.j.
Zidovudine, 300 mg 2 f.p.j. (maraviroc, 300 mg 2 f.p.j.)	ASC <sub>12</sub> de la zidovudine : ↔ 0,98 (0,79, 1,22) C <sub>max</sub> de la zidovudine : ↔ 0,92 (0,68, 1,24) C <sub>min</sub> de la zidovudine : ↔ 1,22 (0,99, 1,49) Concentrations du maraviroc non mesurées; aucun effet n'est à prévoir.  n = 12	On peut utiliser CELSENTRI à raison de 300 mg 2 f.p.j.
<b>Inhibiteurs de l'intégrase</b>		
Elvitégravir/ritonavir, 150 mg/100 mg 1 f.p.j. (maraviroc, 150 mg 2 f.p.j.)	ASC <sub>12</sub> du maraviroc : ↑ 2,86 (2,33, 3,51) C <sub>max</sub> du maraviroc : ↑ 2,15 (1,71, 2,69) C <sub>12</sub> du maraviroc : ↑ 4,23 (3,47, 5,16)  ASC <sub>24</sub> de l'elvitégravir : ↔ 1,07 (0,96, 1,18) C <sub>max</sub> de l'elvitégravir : ↔ 1,01 (0,89, 1,15) C <sub>24</sub> de l'elvitégravir : ↔ 1,09 (0,95, 1,26)  n = 36	L'elvitégravir en monothérapie est indiqué uniquement en association avec certains inhibiteurs de la protéase potentialisés par le ritonavir (atazanavir, lopinavir, darunavir, fosamprénavir et tipranavir). Consulter la section du présent tableau consacrée aux inhibiteurs de la protéase du VIH pour connaître la posologie appropriée de CELSENTRI à utiliser.
Raltégravir, 400 mg 2 f.p.j. (maraviroc, 300 mg 2 f.p.j.)	ASC <sub>12</sub> du maraviroc : ↓ 0,86 (0,80, 0,92) C <sub>max</sub> du maraviroc : ↓ 0,79 (0,67, 0,94) C <sub>min</sub> du maraviroc : ↓ 0,90 (0,85, 0,96) ASC <sub>12</sub> du raltégravir : ↓ 0,63 (0,44, 0,90) C <sub>max</sub> du raltégravir : ↔ 0,67 (0,41, 1,08) C <sub>min</sub> du raltégravir : ↓ 0,72 (0,58, 0,90)  n = 17	CELSENTRI à 300 mg 2 f.p.j. et le raltégravir peuvent être administrés en concomitance sans ajustement posologique.

Classe thérapeutique : médicament	Effets sur les concentrations de médicaments Rapport de moyenne géométrique (intervalle de confiance à 90 %) à moins d'indication contraire	Commentaire d'ordre clinique
<b>Inhibiteurs de la protéase (IP)</b>		
Atazanavir, 400 mg 1 f.p.j. (maraviroc, 300 mg 2 f.p.j.)	ASC <sub>12</sub> du maraviroc : ↑ 3,57 (3,30, 3,87) C <sub>max</sub> du maraviroc : ↑ 2,09 (1,72, 2,55) C <sub>min</sub> du maraviroc : ↑ 4,19 (3,65, 4,80) Concentrations de l'atazanavir non mesurées; aucun effet n'est à prévoir.  n = 12	La posologie de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg, 2 f.p.j. lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec l'atazanavir.
Atazanavir/ritonavir, 300 mg/100 mg 1 f.p.j. (maraviroc, 300 mg 2 f.p.j.)	ASC <sub>12</sub> du maraviroc : ↑ 4,88 (4,40, 5,41) C <sub>max</sub> du maraviroc : ↑ 2,67 (2,32, 3,08) C <sub>min</sub> du maraviroc : ↑ 6,67 (5,78, 7,70) Concentrations de l'atazanavir et du ritonavir non mesurées; aucun effet n'est à prévoir.  n = 12	La posologie de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg, 2 f.p.j. lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec l'association atazanavir/ritonavir.
Fosamprénavir/ ritonavir, 700 mg/100 mg 2 f.p.j. (maraviroc, 300 mg 2 f.p.j.)	ASC <sub>12</sub> du maraviroc : ↑ 2,49 (2,19, 2,82) C <sub>max</sub> du maraviroc : ↑ 1,52 (1,27, 1,82) C <sub>12</sub> du maraviroc : ↑ 4,74 (4,03, 5,57)  ASC <sub>12</sub> de l'amprénavir : ↓ 0,65 (0,59, 0,71) C <sub>max</sub> de l'amprénavir : ↓ 0,66 (0,59, 0,75) C <sub>12</sub> de l'amprénavir : ↓ 0,64 (0,57, 0,73)  ASC <sub>12</sub> du ritonavir : ↓ 0,66 (0,58, 0,76) C <sub>max</sub> du ritonavir : ↓ 0,61 (0,50, 0,73) C <sub>12</sub> du ritonavir : ↔ 0,86 (0,14, 5,28)	La posologie de CELSENTRI doit être réduite à 150 mg, 2 f.p.j. lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec l'association fosamprénavir/ritonavir.
Fosamprénavir/ ritonavir, 1400 mg/100 mg 1 f.p.j. (maraviroc, 300 mg 1 f.p.j.)	ASC <sub>24</sub> du maraviroc : ↑ 2,26 (1,99, 2,58) C <sub>max</sub> du maraviroc : ↑ 1,45 (1,20, 1,74) C <sub>24</sub> du maraviroc : ↑ 1,80 (1,53, 2,13)  ASC <sub>24</sub> de l'amprénavir : ↓ 0,70 (0,64, 0,77) C <sub>max</sub> de l'amprénavir : ↓ 0,71 (0,62, 0,80) C <sub>24</sub> de l'amprénavir : ↓ 0,85 (0,75, 0,97)  ASC <sub>24</sub> du ritonavir : ↓ 0,70 (0,61, 0,80) C <sub>max</sub> du ritonavir : ↓ 0,69 (0,57, 0,84) C <sub>24</sub> du ritonavir : ↔ 2,66 (0,41, 17,23)  n = 14	
Lopinavir/ritonavir, 400 mg/100 mg 2 f.p.j. (maraviroc, 300 mg 2 f.p.j.)	ASC <sub>12</sub> du maraviroc : ↑ 3,95 (3,43, 4,56) C <sub>max</sub> du maraviroc : ↑ 1,97 (1,66, 2,34) C <sub>min</sub> du maraviroc : ↑ 9,24 (7,98, 10,70) Concentrations du lopinavir et du ritonavir non mesurées; aucun effet n'est à prévoir.  n = 11	La posologie de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg, 2 f.p.j. lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec l'association lopinavir/ritonavir.

Classe thérapeutique : médicament	Effets sur les concentrations de médicaments Rapport de moyenne géométrique (intervalle de confiance à 90 %) à moins d'indication contraire	Commentaire d'ordre clinique
	<p>ASC<sub>12</sub> du maraviroc : ↑ 3,83 (2,81, 5,21)  C<sub>max</sub> du maraviroc : ↑ 1,61 (0,99, 2,63)  C<sub>min</sub> du maraviroc : ↑ 6,23 (4,62, 8,41)  Concentrations du lopinavir et du ritonavir non mesurées; aucun effet n'est à prévoir.</p> <p><i>n</i> = 8</p>	
<p>Saquinavir/ritonavir, 1000 mg/100 mg  2 f.p.j.  (maraviroc, 100 mg 2 f.p.j.)</p>	<p>ASC<sub>12</sub> du maraviroc : ↑ 9,77 (7,87, 12,1)  C<sub>max</sub> du maraviroc : ↑ 4,78 (3,41, 6,71)  C<sub>min</sub> du maraviroc : ↑ 11,3 (8,96, 14,1)  Concentrations du saquinavir et du ritonavir non mesurées; aucun effet n'est à prévoir.</p> <p><i>n</i> = 11</p> <p>ASC<sub>12</sub> du maraviroc : ↑ 8,32 (6,11, 11,30)  C<sub>max</sub> du maraviroc : ↑ 4,23 (2,60, 6,88)  C<sub>min</sub> du maraviroc : ↑ 9,10 (6,74, 12,3)  Concentrations du saquinavir et du ritonavir non mesurées; aucun effet n'est à prévoir.</p> <p><i>n</i> = 8</p>	<p>La posologie de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg, 2 f.p.j. lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec l'association saquinavir/ritonavir.</p>
<p>Darunavir/ritonavir, 600 mg/100 mg  2 f.p.j.  (maraviroc, 150 mg 2 f.p.j.)</p>	<p>ASC<sub>12</sub> du maraviroc : ↑ 4,05 (2,94, 5,59)  C<sub>max</sub> du maraviroc : ↑ 2,29 (1,46, 3,59)  C<sub>min</sub> du maraviroc : ↑ 8,00 (6,35, 10,1)  Concentrations de darunavir et de ritonavir conformes aux données historiques.</p> <p><i>n</i> = 15</p>	<p>La posologie de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg, 2 f.p.j. lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec ces agents.</p>
<p>Tipranavir/ritonavir, 500 mg/200 mg  2 f.p.j.  (maraviroc, 150 mg 2 f.p.j.)</p>	<p>ASC<sub>12</sub> du maraviroc : ↔ 1,02 (0,85, 1,23)  C<sub>max</sub> du maraviroc : ↔ 0,86 (0,61, 1,21)  C<sub>min</sub> du maraviroc : ↔ 1,80 (0,85, 1,23)  Concentrations de tipranavir et de ritonavir conformes aux données historiques.</p> <p><i>n</i> = 12</p>	<p>On peut utiliser CELSENTRI à raison de 300 mg 2 f.p.j.</p>
<p>Saquinavir, 1200 mg  3 f.p.j.  (maraviroc, 100 mg 2 f.p.j.)</p>	<p>ASC<sub>12</sub> du maraviroc : ↑ 4,25 (3,47, 5,19)  C<sub>max</sub> du maraviroc : ↑ 3,32 (2,45, 4,49)  C<sub>min</sub> du maraviroc : ↑ 4,50 (3,77, 5,38)  Concentrations du saquinavir non mesurées; aucun effet n'est à prévoir.</p> <p><i>n</i> = 12</p>	<p>La posologie de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg, 2 f.p.j. lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec le saquinavir.</p>
<p>Ritonavir, 100 mg 2 f.p.j.  (maraviroc, 100 mg 2 f.p.j.)</p>	<p>ASC<sub>12</sub> du maraviroc : ↑ 2,61 (1,92, 3,56)  C<sub>max</sub> du maraviroc : ↔ 1,28 (0,79, 2,09)  C<sub>min</sub> du maraviroc : ↑ 4,55 (3,37, 6,13)  Concentrations du ritonavir non mesurées; aucun effet n'est à prévoir.</p> <p><i>n</i> = 8</p>	<p>La posologie de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg, 2 f.p.j. lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec le ritonavir.</p>

Classe thérapeutique : médicament	Effets sur les concentrations de médicaments Rapport de moyenne géométrique (intervalle de confiance à 90 %) à moins d'indication contraire	Commentaire d'ordre clinique
Nelfinavir	Effets non étudiés	Le nelfinavir étant considéré comme un inhibiteur puissant du CYP3A4, on doit s'attendre à ce qu'il augmente la concentration de maraviroc. La posologie de CELSENTRI doit donc être diminuée à 150 mg 2 f.p.j. lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec le nelfinavir.
<b>INNTI + IP</b>		
Éfavirenz, 600 mg 1 f.p.j. + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg 2 f.p.j. (maraviroc, 300 mg 2 f.p.j.)	ASC <sub>12</sub> du maraviroc : ↑ 2,53 (2,24, 2,87) C <sub>max</sub> du maraviroc : ↑ 1,25 (1,01, 1,55) C <sub>min</sub> du maraviroc : ↑ 6,29 (4,72, 8,39) Concentrations de l'éfavirenz, du lopinavir et du ritonavir non mesurées; aucun effet n'est à prévoir.  n = 11	La posologie de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg 2 f.p.j. lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec l'association lopinavir/ritonavir + éfavirenz (le maraviroc doit toutefois être administré à raison de 300 mg 2 f.p.j. avec l'association fosamprénavir/ritonavir ou de 600 mg 2 f.p.j. avec l'association tipranavir/ritonavir).
Éfavirenz, 600 mg 1 f.p.j. + saquinavir/ritonavir, 1000 mg/100 mg 2 f.p.j. (maraviroc, 100 mg 2 f.p.j.)	ASC <sub>12</sub> du maraviroc : ↑ 5,00 (4,26, 5,87) C <sub>max</sub> du maraviroc : ↑ 2,26 (1,64, 3,11) C <sub>min</sub> du maraviroc : ↑ 8,42 (6,46, 10,97) Concentrations de l'éfavirenz, du saquinavir et du ritonavir non mesurées; aucun effet n'est à prévoir.  n = 11	La posologie de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg 2 f.p.j. lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec l'association saquinavir/ritonavir + éfavirenz (le maraviroc doit toutefois être administré à raison de 300 mg 2 f.p.j. avec l'association fosamprénavir/ritonavir ou de 600 mg 2 f.p.j. avec l'association tipranavir/ritonavir).
Étravirine, 200 mg 2 f.p.j. + darunavir/ritonavir, 600 mg/ 100 mg 2 f.p.j. (maraviroc, 150 mg 2 f.p.j.)	ASC <sub>12</sub> du maraviroc : ↑ 3,10 (2,57, 3,74) C <sub>max</sub> du maraviroc : ↑ 1,77 (1,20, 2,60) C <sub>min</sub> du maraviroc : ↑ 5,27 (4,51, 6,15)  ASC <sub>12</sub> de l'étravirine : ↔ 1,00 (0,86, 1,15) C <sub>max</sub> de l'étravirine : ↔ 1,08 (0,98, 1,20) C <sub>min</sub> de l'étravirine : ↓ 0,81 (0,65, 1,01)  ASC <sub>12</sub> du darunavir : ↓ 0,86 (0,76, 0,96) C <sub>max</sub> du darunavir : ↔ 0,96 (0,84, 1,10) C <sub>min</sub> du darunavir : ↓ 0,77 (0,69, 0,85)  ASC <sub>12</sub> du ritonavir : ↔ 0,93 (0,75, 1,16) C <sub>max</sub> du ritonavir : ↔ 1,02 (0,80, 1,30) C <sub>min</sub> du ritonavir : ↓ 0,74 (0,63, 0,86)  n = 10	La posologie de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg 2 f.p.j. lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec l'étravirine + l'association darunavir/ritonavir (le maraviroc doit toutefois être administré à raison de 300 mg 2 f.p.j. avec l'association fosamprénavir/ritonavir ou de 600 mg 2 f.p.j. avec l'association tipranavir/ritonavir).
Éfavirenz, 600 mg 1 f.p.j. + didanosine EC, 250 mg 1 f.p.j. + ténofovir, 300 mg 1 f.p.j. (maraviroc, dose unique de 300 mg)	ASC <sub>12</sub> du maraviroc : ↓ 0,48 <sup>a</sup> (0,31, 0,75) C <sub>max</sub> du maraviroc : ↔ 0,76 <sup>a</sup> (0,47, 1,25) C <sub>min</sub> du maraviroc : n.d.  n = 8	Comme une faible exposition au maraviroc pourrait entraîner l'échec du traitement, la posologie de CELSENTRI doit être portée à 600 mg 2 f.p.j. lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec l'association éfavirenz + didanosine + ténofovir.

Classe thérapeutique : médicament	Effets sur les concentrations de médicaments Rapport de moyenne géométrique (intervalle de confiance à 90 %) à moins d'indication contraire	Commentaire d'ordre clinique
Éfavirenz + atazanavir/ritonavir ou darunavir/ritonavir	Effets non étudiés	Compte tenu du degré d'inhibition par l'association atazanavir/ritonavir ou darunavir/ritonavir en l'absence d'éfavirenz, une augmentation de l'exposition est à prévoir. La posologie de CELSENTRI doit donc être diminuée à 150 mg, 2 f.p.j., lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec l'éfavirenz ou l'étravirine et un inhibiteur de la protéase (le maraviroc doit toutefois être administré à raison de 300 mg 2 f.p.j. avec l'association fosamprenavir/ritonavir ou de 600 mg 2 f.p.j. avec l'association tipranavir/ritonavir).
Étravirine + lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir ou atazanavir/ritonavir	Effets non étudiés	Compte tenu du degré d'inhibition par l'association lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir ou atazanavir/ritonavir en l'absence d'étravirine, une augmentation de l'exposition est à prévoir. La posologie de CELSENTRI doit donc être diminuée à 150 mg, 2 f.p.j., lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec l'éfavirenz ou l'étravirine et un inhibiteur de la protéase (le maraviroc doit toutefois être administré à raison de 300 mg 2 f.p.j. avec l'association fosamprenavir/ritonavir ou de 600 mg 2 f.p.j. avec l'association tipranavir/ritonavir).
<b>Autres associations anti-VIH</b>		
Éfavirenz, 600 mg 1 f.p.j. + lamivudine/zidovudine, 150 mg/300 mg 2 f.p.j. (maraviroc, dose unique de 300 mg)	ASC <sub>12</sub> du maraviroc : ↓ 0,46 <sup>a</sup> (0,30, 0,72) C <sub>max</sub> du maraviroc : ↓ 0,67 <sup>a</sup> (0,41, 1,09) C <sub>min</sub> du maraviroc : n.d.  n = 8	Comme une faible exposition au maraviroc pourrait entraîner l'échec du traitement, la posologie de CELSENTRI doit être portée à 600 mg 2 f.p.j. lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec l'association éfavirenz + lamivudine/zidovudine.
Névirapine, 200 mg 2 f.p.j. + lamivudine, 300 mg 1 f.p.j. + ténofovir, 300 mg 1 f.p.j. (maraviroc, dose unique de 300 mg)	ASC <sub>12</sub> du maraviroc : ↔ 1,01 <sup>a</sup> (0,65, 1,55) C <sub>max</sub> du maraviroc : ↔ 1,54 <sup>a</sup> (0,94, 2,51) C <sub>min</sub> du maraviroc : n.d.  n = 8	On peut utiliser CELSENTRI à raison de 300 mg 2 f.p.j.
Lopinavir/ritonavir, 400/100 mg 2 f.p.j. + lamivudine, 150 mg 2 f.p.j. + stavudine, 40 mg 2 f.p.j. (maraviroc, dose unique de 300 mg)	ASC <sub>12</sub> du maraviroc : ↑ 2,65 <sup>a</sup> (1,61, 4,35) C <sub>max</sub> du maraviroc : ↑ 1,80 <sup>a</sup> (1,03, 3,14) C <sub>min</sub> du maraviroc : n.d.  n = 5	La posologie de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg 2 f.p.j. lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec l'association lopinavir/ritonavir + lamivudine + stavudine.

Classe thérapeutique : médicament	Effets sur les concentrations de médicaments Rapport de moyenne géométrique (intervalle de confiance à 90 %) à moins d'indication contraire	Commentaire d'ordre clinique
<b>Antifongiques et antibactériens</b>		
Kétoconazole, 400 mg 1 f.p.j. (maraviroc, 100 mg 2 f.p.j.)	ASC <sub>12</sub> du maraviroc : ↑ 5,01 (3,98, 6,29) C <sub>max</sub> du maraviroc : ↑ 3,38 (2,38, 4,78) C <sub>min</sub> du maraviroc : ↑ 3,75 (3,01, 4,69) Concentrations du kétoconazole non mesurées; aucun effet n'est à prévoir.  n = 12	La posologie de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg 2 f.p.j. lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec le kétoconazole.
Itraconazole	Effets non étudiés	Tout comme le kétoconazole (voir le tableau 6), l'itraconazole est un puissant inhibiteur du CYP3A4 et on s'attend à ce qu'elle fasse augmenter l'exposition à CELSENTRI. La posologie de CELSENTRI doit donc être diminuée à 150 mg 2 f.p.j. lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec l'itraconazole.
Voriconazole	Effets non étudiés	Le voriconazole est considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4; on doit donc employer la posologie de 300 mg, 2 f.p.j., de CELSENTRI avec prudence lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec le voriconazole.
Fluconazole	Effets non étudiés	Le fluconazole est considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4; on doit donc employer la posologie de 300 mg, 2 f.p.j., de CELSENTRI avec prudence lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec le fluconazole.
Rifampine, 600 mg 1 f.p.j. (maraviroc, 100 mg 2 f.p.j.)	ASC <sub>12</sub> du maraviroc : ↓ 0,37 (0,33, 0,41) C <sub>max</sub> du maraviroc : ↓ 0,34 (0,26, 0,43) C <sub>min</sub> du maraviroc : ↓ 0,22 (0,17, 0,28) Concentrations de la rifampine non mesurées; aucun effet n'est à prévoir.  n = 12	Comme une faible exposition pourrait entraîner l'échec du traitement, la posologie de CELSENTRI doit être portée à 600 mg 2 f.p.j. lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec la rifampine. Cet ajustement posologique n'a pas été étudié auprès de patients infectés par le VIH.
Sulfaméthoxazole/ triméthoprim, 800 mg/160 mg 2 f.p.j. (maraviroc, 300 mg 2 f.p.j.)	ASC <sub>12</sub> du maraviroc : ↔ 1,11 (1,01, 1,21) C <sub>max</sub> du maraviroc : ↔ 1,19 (1,04, 1,37) C <sub>min</sub> du maraviroc : ↔ 0,90 (0,80, 1,00) Concentrations du sulfaméthoxazole et le triméthoprim non mesurées; aucun effet n'est à prévoir.  n = 15	On peut utiliser CELSENTRI à raison de 300 mg 2 f.p.j.
Clarithromycine	Effets non étudiés	Tout comme le kétoconazole (voir le tableau 6), la clarithromycine est un puissant inhibiteur du CYP3A4; on s'attend donc à ce qu'elle fasse augmenter l'exposition au maraviroc. Par conséquent, la posologie de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg 2 f.p.j. lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec la clarithromycine.

<b>Classe thérapeutique : médicament</b>	<b>Effets sur les concentrations de médicaments Rapport de moyenne géométrique (intervalle de confiance à 90 %) à moins d'indication contraire</b>	<b>Commentaire d'ordre clinique</b>
Rifabutine + inhibiteur de la protéase	Effets non étudiés	La rifabutine est considérée comme un inducteur moins puissant que la rifampine. Si la rifabutine est administrée avec un inhibiteur de la protéase qui est un puissant inhibiteur du CYP3A4, un effet inhibiteur net sur le maraviroc est à prévoir. Par conséquent, la posologie de CELSENTRI doit être diminuée à 150 mg 2 f.p.j. lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec la rifabutine et un inhibiteur de la protéase (le maraviroc doit toutefois être administré à raison de 300 mg 2 f.p.j. avec l'association tipranavir/ritonavir).
<b>Analgésiques</b>		
Midazolam, dose unique de 7,5 mg (maraviroc, 300 mg 2 f.p.j.)	ASC du midazolam : ↔ 1,18 (1,04, 1,34) C <sub>max</sub> du midazolam : ↔ 1,21 (0,92, 1,60) C <sub>min</sub> du midazolam : n.d. Concentrations du maraviroc non mesurées; aucune interaction n'est à prévoir.  n = 12	On a observé une augmentation de l'exposition au midazolam (ASC) de 18 % en présence de maraviroc, ce qui indique que le maraviroc n'est pas un inhibiteur du CYP3A4.
Méthadone	Effets non étudiés	Aucune interaction n'est à prévoir.
Buprénorphine	Effets non étudiés	Aucune interaction n'est à prévoir.
<b>Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5</b>		
Sildénafil	Effets non étudiés	Bien qu'aucune interaction pharmacocinétique ne soit à prévoir, CELSENTRI et les inhibiteurs de la PDE5 peuvent tous deux avoir des effets hypotenseurs. Par conséquent, la posologie de 300 mg, 2 f.p.j., de CELSENTRI doit être administrée avec prudence aux patients prenant un inhibiteur de la PDE5 en concomitance.
<b>Contraceptifs oraux</b>		
Éthinylestradiol, 30 µg 1 f.p.j. (maraviroc, 100 mg 2 f.p.j.)	ASC <sub>12</sub> de l'éthinylestradiol : ↔ 1,00 (0,95, 1,05) C <sub>max</sub> de l'éthinylestradiol : ↔ 0,98 (0,91, 1,06) C <sub>min</sub> de l'éthinylestradiol : ↑ 1,16 (1,08, 1,26) Concentrations du maraviroc non mesurées; aucune interaction n'est à prévoir.  n = 15	On n'a observé aucun changement de l'exposition (ASC) à l'éthinylestradiol, ce qui laisse entendre qu'il n'y a pas d'interaction entre ce contraceptif oral et le maraviroc.
Lévonorgestrel, 150 µg 1 f.p.j. (maraviroc, 100 mg 2 f.p.j.)	ASC <sub>12</sub> du lévonorgestrel : ↔ 0,98 (0,92, 1,04) C <sub>max</sub> du lévonorgestrel : ↔ 1,00 (0,93, 1,08) C <sub>min</sub> du lévonorgestrel : ↔ 0,99 (0,93, 1,06) Concentrations du maraviroc non mesurées; aucune interaction n'est à prévoir.  n = 15	On n'a observé aucun changement de l'exposition (ASC) au lévonorgestrel, ce qui laisse entendre qu'il n'y a pas d'interaction entre ce contraceptif oral et le maraviroc.

Classe thérapeutique : médicament	Effets sur les concentrations de médicaments Rapport de moyenne géométrique (intervalle de confiance à 90 %) à moins d'indication contraire	Commentaire d'ordre clinique
<b>Antiviraux</b>		
<b>Agents contre le virus de l'hépatite C</b>		
Peginterféron et ribavirine	Les effets du peginterféron et de la ribavirine n'ont pas été étudiés; aucune interaction n'est à prévoir.	On peut utiliser CELSENTRI à raison de 300 mg 2 f.p.j.
<b>Anticonvulsivants</b>		
Carbamazépine Phénobarbital Phénytoïne	Effets non étudiés. Ces agents sont toutefois de puissants inducteurs du CYP3A et une réduction des concentrations de maraviroc est à prévoir.	La dose de CELSENTRI devrait être augmentée à 600 mg 2 f.p.j. lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec la carbamazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne en l'absence d'un puissant inhibiteur du CYP3A.
<b>Hypolipémiants</b>		
Statines	Effets non étudiés	Aucune interaction n'est à prévoir.
<b>Antiarythmiques</b>		
Digoxine, dose unique de 0,25 mg (maraviroc, 300 mg 2 f.p.j.)	ASC de la digoxine : $\leftrightarrow$ 1,00 (0,88, 1,14) C <sub>max</sub> de la digoxine : $\leftrightarrow$ 1,04 (0,84, 1,29) Concentrations du maraviroc non mesurées; aucun effet n'est à prévoir.  n = 12	On peut utiliser CELSENTRI à raison de 300 mg 2 f.p.j.

<sup>a</sup> Chez les patients infectés par le VIH, par rapport aux témoins historiques.  
n.d. = non déterminé

### Interactions médicament-aliment

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

### Interactions médicament-herbe médicinale

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

### Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

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

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Le traitement doit être amorcé par un professionnel de la santé expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

## **Considérations posologiques**

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

## **Posologie recommandée et modification posologique**

**Adultes :** La dose recommandée de CELSENTRI est de 300 mg 2 fois par jour. Un ajustement posologique peut s'avérer nécessaire en raison des interactions médicamenteuses possibles (*voir le tableau 6 et la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, tableau 5*).

**Tableau 6. Posologie recommandée**

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

**Enfants (< 18 ans) :** La pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité du maraviroc chez l'enfant n'ont pas été établies. Par conséquent, le maraviroc ne doit pas être administré aux enfants.

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

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

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients dont la fonction rénale est altérée, y compris les patients atteints d'insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse qui ne

reçoivent pas un inhibiteur puissant du CYP3A4 en association avec CELSENTRI. Le tableau 7 donne des lignes directrices concernant l'ajustement de l'intervalle posologique en fonction du degré d'atteinte rénale et des médicaments pris en concomitance.

**Tableau 7. Ajustement de l'intervalle posologique dans les cas d'atteinte rénale**

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

NR = non recommandé

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

## **Oubli d'une dose**

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

## **SURDOSAGE**

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

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

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

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

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

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

## Pharmacodynamie

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

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

Dans les études menées auprès d'une population ayant déjà fait l'objet d'un traitement (MOTIVATE 1 et MOTIVATE 2), la relation entre la concentration modélisée de la déplétion plasmatique ( $C_{\min}$ ) du maraviroc (1-9 échantillons par patient, prélevés sur 7 visites au maximum) et la réponse virologique (< 400 copies/mL d'ARN viral à 24 semaines, abandon = échec) a été évaluée auprès de 594 sujets infectés par le VIH-1 et ayant déjà été traités par divers schémas antirétroviraux de base optimisés. Le tableau 8 indique les proportions de sujets ayant obtenu une réponse virologique satisfaisante (%) après 24 semaines de traitement dans chacun des quartiles de  $C_{\min}$  attribuée au maraviroc à 150 mg 2 f.p.j. et à 300 mg 2 f.p.j., comparativement au placebo équivalent administré concomitamment avec un traitement de base optimisé.

**Tableau 8. Sujets ayant déjà fait l'objet d'un traitement qui ont obtenu une réponse virologique satisfaisante, par quartile de  $C_{\min}$  (Q1-Q4)**

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

Les relations entre l'exposition à la  $C_{\min}$  et la réponse au traitement, indiquées au tableau 8, sont spécifiques aux doses de 300 mg administrées 2 f.p.j. en l'absence d'inhibiteurs puissants du CYP3A4/glycoprotéine P et de 150 mg administrées 2 f.p.j. concomitamment avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4/glycoprotéine P. La réponse est quasi maximale lorsque la  $C_{\min}$  se situe dans les quartiles 2 à 4.

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

Dans une étude menée auprès d'une population jamais traitée auparavant (MERIT), la relation entre la concentration modélisée de la déplétion plasmatique ( $C_{\min}$ ) du maraviroc (1-12 échantillons par patient, prélevés sur 8 visites au maximum) et la réponse virologique ( $< 50$  copies/mL d'ARN viral à 48 semaines, abandon = échec) a été évaluée auprès de 294 sujets infectés par le VIH-1 qui étaient traités pour la première fois et qui ont reçu du maraviroc à 300 mg 2 f.p.j. et l'association zidovudine/lamivudine. Le tableau 9 indique les proportions de sujets ayant obtenu une réponse virologique satisfaisante (%) dans chacun des quartiles de  $C_{\min}$ .

**Tableau 9. Sujets traités pour la première fois ayant obtenu une réponse virologique satisfaisante, par quartile de  $C_{\min}$  (Q1-Q4)**

	300 mg 2 fois par jour		
	<i>n</i>	$C_{\min}$ médiane	% de sujets ayant obtenu une réponse virologique satisfaisante
<b>Q1</b>	75	23	57,3
<b>Q2</b>	72	39	72,2
<b>Q3</b>	73	56	74,0
<b>Q4</b>	74	81	83,8

La relation entre une faible  $C_{\min}$  et l'absence de réponse virologique satisfaisante, telle que montrée dans le premier quartile au tableau 9, s'explique par une mauvaise observance du traitement antirétroviral. La concentration de maraviroc a été indécélable à au moins une visite chez 15 des 32 sujets (47 %) qui se situaient dans le Q1 et qui avaient été classés dans la catégorie des échecs (abandon = échec) après 48 semaines de traitement, ce qui révèle une mauvaise observance du traitement.

### Pharmacocinétique

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

**Tableau 10. Paramètres pharmacocinétiques moyens du maraviroc**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

métabolites sont produits par mono-oxydation et ne représentent qu'un faible pourcentage de la radioactivité liée au médicament dans le sang.

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

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

### **Populations particulières et états pathologiques**

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

**Insuffisance rénale :** Une étude a comparé la pharmacocinétique d'une dose unique de 300 mg de CELSENTRI administrée à des sujets atteints d'insuffisance rénale sévère ( $CL_{Cr} < 30$  mL/min,  $n = 6$ ) et d'insuffisance rénale terminale à celle de volontaires en santé ( $n = 6$ ). La dialyse a eu des effets minimes sur l'exposition des sujets atteints d'insuffisance rénale terminale (tableau 11). Les expositions relevées chez des sujets atteints d'insuffisance rénale sévère et d'insuffisance rénale terminale se situaient dans les limites observées dans le cadre d'études sur l'administration de doses uniques de CELSENTRI à 300 mg chez des volontaires en santé présentant une fonction rénale normale (tableau 11). Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte rénale et recevant CELSENTRI sans un inhibiteur puissant du CYP3A4. Si les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou terminale présentent des symptômes d'hypotension orthostatique alors qu'ils prennent CELSENTRI à raison de 300 mg 2 fois par jour, la dose devrait passer à 150 mg 2 fois par jour (voir les sections **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

**Tableau 11. Paramètres pharmacocinétiques moyens du maraviroc (CV %) chez les sujets dont la fonction rénale est normale, chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance rénale terminale traités par une dose unique de 300 mg de maraviroc**

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

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

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

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

**Tableau 12. Paramètres pharmacocinétiques moyens du maraviroc (CV %) chez les sujets dont la fonction rénale est normale, chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère à modérée traités par des doses multiples de maraviroc à 150 mg + saquinavir/ritonavir à 1000/100 mg 2 fois par jour**

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

**Pharmacogénomique :** Une étude a montré que les différences quant au génotype CYP3A5 sur l'exposition au maraviroc de groupes raciaux divers ne sont pas considérées importantes sur le plan clinique et aucun ajustement de la dose de maraviroc n'est donc requis en fonction du génotype CYP3A5 et de la race.

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les comprimés pelliculés CELSENTRI doivent être conservés entre 15 et 30 °C dans un contenant hermétique conforme à la norme USP.

## PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

### Présentation et conditionnement

Présentation :

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

Conditionnement :

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

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

### **Composition**

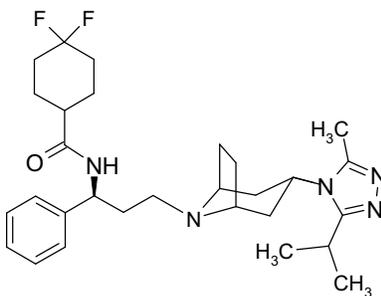
CELSENTRI est offert en comprimés pelliculés pour administration par voie orale contenant 150 ou 300 mg de maraviroc, ainsi que les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, phosphate dibasique de calcium (anhydre), stéarate de magnésium. La pellicule [Opadry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

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

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



#### Propriétés physicochimiques

Description : Poudre de couleur blanche ou pâle.

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

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

## ESSAIS CLINIQUES

### Vue d'ensemble

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

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

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

Dans l'analyse des données groupées issues des études menées auprès de patients ayant déjà été traités, les données démographiques et les caractéristiques initiales des patients de chacun des groupes étaient comparables (tableau 11 et tableau 12). Le tableau 13 fournit les caractéristiques démographiques des patients des groupes CELSENTRI + traitement de base optimisé et placebo + traitement de base optimisé.

**Tableau 13. Données démographiques des patients des études menées auprès d'une population ayant déjà été traitée (MOTIVATE 1 et MOTIVATE 2)**

<b>Études MOTIVATE 1 et MOTIVATE 2 (données groupées)</b>		
<b>Caractéristiques démographiques</b>	<b>CELSENTRI 2 fois par jour<sup>a</sup> + TBO <i>n</i> = 426</b>	<b>Placebo + TBO <i>n</i> = 209</b>
Âge (années) (Intervalle, années)	46,3 21-73	45,7 29-72
Sexe		
Homme	382 (89,7 %)	185 (88,5 %)
Femme	44 (10,3 %)	24 (11,5 %)
Race		
Blanche	363 (85,2 %)	178 (85,2 %)
Noire	51 (12,0 %)	26 (12,4 %)
Autre	12 (2,8 %)	5 (2,4 %)
Sujets ayant déjà pris de l'enfuvirtide	143 (33,6 %)	60 (28,7 %)
Sujets prenant de l'enfuvirtide dans leur TBO	182 (42,7 %)	90 (43,1 %)
Charge plasmatique d'ARN du VIH-1 initiale moyenne (log <sub>10</sub> copies/mL)	4,9	4,9
Nombre de lymphocytes CD4+ initial médian (cellules/mm <sup>3</sup> ) (intervalle, cellules/mm <sup>3</sup> )	166,8 (2,0-820,0)	170,8 (1,0-675,0)
Patients ayant une charge virale ≥ 100 000 copies/mL lors de la visite de sélection	179 (42,0 %)	84 (40,2 %)
Patients ayant un compte de lymphocytes CD4+ initial ≤ 200 cellules/mm <sup>3</sup>	250 (58,7 %)	118 (56,5 %)

<sup>a</sup>Dose équivalent à 300 mg.

Le tableau 14 compare les caractéristiques initiales des patients des groupes CELSENTRI + traitement de base optimisé et placebo + traitement de base optimisé.

**Tableau 14. Caractéristiques initiales des patients participant aux études menées auprès d'une population ayant déjà été traitée (MOTIVATE 1 et MOTIVATE 2)**

Études MOTIVATE 1 et MOTIVATE 2 (données groupées)		
	<b>CELSENTRI 2 fois par jour<sup>c</sup> + TBO n = 426</b>	<b>Placebo + TBO n = 209</b>
Pourcentage de patients ayant un score de sensibilité globale <sup>a</sup> :		
0	57 (13 %)	35 (17 %)
1	136 (32 %)	43 (21 %)
2	103 (24 %)	59 (28 %)
≥ 3	126 (30 %)	67 (32 %)
Pourcentage de patients infectés par un virus avec mutations évoquant une résistance à l'enfuvirtide	90/424 (21 %)	44/209 (21 %)
Nombre médian de mutations entraînant une résistance <sup>b</sup> :		
aux IP	10	10
aux INNTI	1	1
aux INTI	6	6

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

<sup>b</sup>Mutations entraînant une résistance d'après les lignes directrices de l'IAS.

<sup>c</sup>Dose équivalant à 300 mg.

Les résultats groupés à la semaine 48 des études menées auprès de patients ayant déjà été traités sont illustrés dans le tableau 15.

**Tableau 15. Résultats à la semaine 48 du traitement assigné au hasard – données groupées des études menées auprès de patients ayant déjà été traités (MOTIVATE 1 et MOTIVATE 2)**

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

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

<sup>b</sup>Dose équivalant à 300 mg.

<sup>c</sup>Comprend 1 patient retiré du groupe placebo à double insu (en raison d'une réponse insuffisante) ayant amorcé un traitement sans insu par CESENTRI.

Après 48 semaines de traitement, les proportions de sujets recevant CESENTRI et le placebo qui présentaient une charge virale inférieure à 400 copies/mL d'ARN du VIH-1 étaient de 56 et de

22 %, respectivement. La variation moyenne de la charge plasmatique d'ARN du VIH-1 entre le début de l'étude et la 48<sup>e</sup> semaine de traitement était de -1,84 log<sub>10</sub> copies/mL chez les sujets à qui l'association CELSENTRI et TBO a été assignée, comparativement à -0,78 log<sub>10</sub> copies/mL chez ceux suivant un TBO uniquement. La hausse moyenne de la numération de lymphocytes CD4+ était plus importante chez le groupe sous CELSENTRI 2 f.p.j. et TBO (124 cellules/mm<sup>3</sup>) que chez le groupe sous placebo et TBO (60 cellules/mm<sup>3</sup>).

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

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

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

**Tableau 16. Données démographiques et caractéristiques initiales des sujets participant à l'étude menée auprès de patients traités pour la première fois<sup>a</sup> (MERIT)**

	<b>CELSENTRI à 300 mg 2 fois par jour + zidovudine/lamivudine (n = 360)</b>	<b>Éfavirenz à 600 mg 1 fois par jour + zidovudine/lamivudine (n = 361)</b>
<b>Âge (années)</b>		
Moyenne (écart type)	36,7 (9,4)	37,4 (9,8)
Intervalle	20-69	18-77
<b>Sexe, n (%)</b>		
<b>Hommes</b>	256 (71,1)	259 (71,7)
<b>Femmes</b>	104 (28,9)	102 (28,3)
<b>Race, n (%)</b>		
Blanche	204 (56,7)	198 (54,8)
Noire	123 (34,2)	133 (36,8)
Asiatique	6 (1,7)	5 (1,4)
Autre	27 (7,5)	25 (6,9)
<b>Nombre de lymphocytes CD4+ médián (cellules/<math>\mu</math>L)</b>	241 (5-1422)	254 (8-1053)
<b>Charge médiane d'ARN du VIH-1 (log<sub>10</sub> copies/mL)</b>	4,9 (3,1-6,8)	4,9 (2,9-6,7)

<sup>a</sup>Données issues d'une série complète d'analyses. Des résultats semblables ont été obtenus chez la population traitée selon le protocole.

Les résultats thérapeutiques observés à la semaine 48 de l'étude menée auprès de sujets traités pour la première fois (MERIT) figurent dans le tableau 17.

**Tableau 17. Résultats après 48 semaines de traitement assigné au hasard, chez des sujets traités pour la première fois (MERIT)<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Données obtenues à l'aide de l'épreuve de tropisme originale.

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

<sup>c</sup> Ajusté selon la stratification de la répartition aléatoire.

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

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

Le paramètre principal d'évaluation de l'efficacité était le pourcentage de sujets dont la charge d'ARN du VIH-1 ne pouvait être décelée par les méthodes standard et ultra-sensibles (< 400 copies/mL et < 50 copies/mL). Au terme de 48 semaines de traitement en concomitance avec l'association zidovudine/lamivudine, CELSENTRI à 300 mg 2 fois par jour a démontré sa non-infériorité par rapport à l'éfavirenz à 600 mg 1 fois par jour, d'après la proportion de sujets dont la charge virale était indécelable lorsque le critère était de < 400 copies/mL, mais non lorsqu'il était de < 50 copies/mL (limite inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % > -10 % pour la non-infériorité). La hausse médiane de la numération de lymphocytes CD4+ entre le début de l'étude et la 48<sup>e</sup> semaine de traitement était de 157 cellules/mm<sup>3</sup> chez le groupe CELSENTRI et de 127 cellules/mm<sup>3</sup> chez le groupe éfavirenz ( $p < 0,01$ ).

Le tableau 18 présente les résultats obtenus après 96 semaines de traitement dans l'étude menée

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

**Tableau 18. Résultats après 96 semaines de traitement, tels que déterminés par l'épreuve de tropisme à sensibilité améliorée<sup>a</sup>**

Résultats à la semaine 96 <sup>b</sup>	CELSENTRI à 300 mg 2 fois par jour + zidovudine/lamivudine <i>n</i> = 311 <i>n</i> (%)	Éfavirenz à 600 mg 1 fois par jour + zidovudine/lamivudine <i>n</i> = 303 <i>n</i> (%)
Réponses virologiques : (ARN du VIH-1 < 400 copies/mL)	199 (64)	195 (64)
Échecs virologiques :		
• Suppression non durable de l'ARN du VIH-1	39 (13)	22 (7)
• ARN du VIH-1 jamais supprimé	9 (3)	1 (< 1)
Réponses virologiques : (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL)	183 (59)	190 (63)
Échecs virologiques :		
• Suppression non durable de l'ARN du VIH-1	43 (14)	25 (8)
• ARN du VIH-1 jamais supprimé	21 (7)	3 (1)
Abandons en raison :		
• d'effets indésirables	19 (6)	47 (16)
• de décès	2 (1)	2 (1)
• d'une autre raison <sup>c</sup>	43 (14)	36 (12)

<sup>a</sup> Dans le tableau 16, le nombre total de sujets (*n*) désigne les sujets infectés par un virus à tropisme CCR5 selon l'autre analyse des échantillons prélevés au moment de la sélection à l'aide d'une épreuve de tropisme plus sensible. Cette nouvelle analyse a permis de reclasser environ 15 % des sujets du tableau 14 comme étant infectés par un virus utilisant le corécepteur CXCR4. Ces valeurs diffèrent de celles présentées dans le tableau 14 puisque ces dernières comprennent les sujets désignés comme porteurs d'un virus à tropisme CCR5 par l'épreuve de tropisme originale.

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

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

La hausse médiane de la numération de lymphocytes CD4<sup>+</sup> entre le début de l'étude et la 96<sup>e</sup> semaine de traitement était de 184 cellules/mm<sup>3</sup> pour le groupe CELSENTRI et de 155 cellules/mm<sup>3</sup> pour le groupe éfavirenz.

Une autre analyse des échantillons prélevés au moment du recrutement à l'étude qui a été menée auprès de patients jamais traités auparavant (étude MERIT) à l'aide d'une épreuve de tropisme plus sensible (TROFILE-ES) – lancée après l'analyse des résultats à 48 semaines de traitement – a révélé qu'environ 15 % des sujets infectés par un virus à tropisme CCR5 selon l'analyse originale étaient infectés par un autre type de virus que celui-là. L'exclusion de ces patients dans l'analyse des résultats a produit une plus faible limite inférieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 97,5 % de l'écart thérapeutique entre CELSENTRI et l'éfavirenz dépassant -10 %, à la fois pour le critère de < 400 copies/mL et celui de < 50 copies/mL (tableau 19).

**Tableau 19. Paramètres d'évaluation de l'efficacité – pourcentage de sujets présentant une charge virale < 400 et < 50 copies/mL après 48 et 96 semaines de traitement telle que déterminée par l'épreuve TROFILE originale et l'épreuve TROFILE à sensibilité améliorée**

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

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

<sup>a</sup> Ajusté selon la stratification au moment de la répartition aléatoire – les valeurs positives sont en faveur de CELSENTRI.

### **Tropisme**

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

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

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

La détection du virus utilisant le corécepteur CXCR4 avant l'amorce du traitement s'est associée à une réponse virologique réduite au maraviroc. En outre, à la semaine 48, l'augmentation médiane du nombre de lymphocytes CD4<sup>+</sup> par rapport au nombre initial était moins importante chez les sujets infectés par un virus à tropisme CXCR4 pour qui le traitement par CELSENTRI 2 fois par jour avait échoué (+41 cellules/mm<sup>3</sup>) que chez les sujets infectés par un virus à tropisme CCR5 pour qui le même traitement avait échoué (+162 cellules/mm<sup>3</sup>). L'augmentation médiane du nombre de lymphocytes CD4<sup>+</sup> observée chez les patients du groupe placebo pour qui le traitement avait échoué était de +6,5 cellules/mm<sup>3</sup>.

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

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

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

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

Échec dans le cas d'un virus utilisant le corécepteur CXCR4 à la semaine 96 : Dans le cadre de l'analyse des données à la semaine 96, faisant appel au temps écoulé avant la perte de réponse virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) comme paramètre d'évaluation, un virus utilisant le

corécepteur CXCR4 (X4) a été décelé au moment de l'échec thérapeutique chez environ 28 % des sujets qui étaient infectés par un virus à tropisme CCR5 au début de l'étude et chez qui le traitement par CELSENTRI a échoué, ce qui n'a été le cas chez aucun des sujets chez qui le traitement par l'éfavirenz a échoué. Selon la nouvelle analyse des résultats, qui a exclu les sujets infectés par un virus utilisant le corécepteur CXCR4 au début de l'étude, dépistés grâce à une épreuve de tropisme à sensibilité améliorée, obtenus par les sujets qui étaient infectés par un virus à tropisme CCR5 au début de l'étude et qui ont échoué leur traitement par CELSENTRI, un virus utilisant le corécepteur CXCR4 a été décelé chez 17 % d'entre eux, ce qui n'a été le cas pour aucun des sujets du groupe éfavirenz. Le dépistage à l'aide de l'épreuve de tropisme à sensibilité améliorée réduit le nombre d'échecs virologiques sous maraviroc causés par la présence d'un virus utilisant le corécepteur CXCR4. Une analyse clonale approfondie a été menée auprès de deux sujets n'ayant jamais suivi de traitement antirétroviral auparavant, inscrits à une étude de phase II a sur la monothérapie et chez qui la présence du virus utilisant le corécepteur CXCR4 a été observée au terme de 10 jours de traitement par CELSENTRI. Tout comme l'a révélé l'analyse clonale approfondie, effectuée auprès de sujets ayant déjà suivi un traitement, il a été découvert que la variante utilisant le corécepteur CXCR4 était présente avant l'amorce du traitement.

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

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

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

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

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

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Microbiologie

#### **Mode d'action**

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

#### **Effet antiviral en culture cellulaire**

Le maraviroc inhibe la réplication des souches de laboratoire et d'isolats cliniques de virus à tropisme CCR5 du VIH-1 dans des modèles d'infection leucocytaire aiguë du sang périphérique. La  $CI_{50}$  (concentration nécessaire pour réduire la réplication virale de 50 %) *in vitro* de maraviroc contre des isolats de VIH-1 du groupe M (sous-types A à J et recombinant en circulation à partir du sous-type AE) et du groupe O a varié de 0,1 à 4,5 nM (0,05-2,3 ng/mL) dans les cultures cellulaires. Les isolats cliniques du VIH-1 résistants aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), aux inhibiteurs de la protéase (IP) et à l'enfuvirtide étaient tous sensibles au maraviroc en culture cellulaire.

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

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

#### **Résistance en culture cellulaire**

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

## Résistance croisée en culture cellulaire

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

## Résistance clinique

L'échec virologique sous maraviroc peut résulter d'une résistance génotypique et phénotypique à ce médicament, par l'entremise de la prolifération d'un virus utilisant le corécepteur CXCR4 non décelé et présent avant l'amorce du traitement par le maraviroc (voir la **section ESSAIS CLINIQUES, Tropisme**) ou d'une résistance aux médicaments composant le traitement de base (tableau 18), ou encore en raison d'une faible exposition au maraviroc (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

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

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

Dans les cas d'échec chez des patients exclusivement infectés par un virus à tropisme CCR5, le virus pourrait encore présenter une sensibilité au maraviroc si la valeur du pourcentage maximal d'inhibition est  $\geq 95\%$  (épreuve de pénétration PhenoSense). L'activité résiduelle *in vivo* contre les virus présentant un pourcentage maximal d'inhibition  $< 95\%$  n'a pas été établie. La résistance des virus à tropisme CCR5 par l'augmentation du facteur multiplicatif de la  $CE_{50}$  ne semble pas constituer un important mode d'échec.

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

Un nombre relativement faible de sujets ayant reçu un traitement contenant du maraviroc ont subi un échec thérapeutique en raison d'une résistance phénotypique (c.-à-d. de la capacité d'utiliser un virus à tropisme CCR5 lié au médicament avec un pourcentage maximal d'inhibition  $< 95\%$ ). Aucune mutation typique n'a été repérée à ce jour. Les substitutions d'acides aminés de la gp120 observées jusqu'à maintenant dépendent du contexte particulier et sont fondamentalement imprévisibles en ce qui concerne la sensibilité au maraviroc.

### Sujets ayant déjà suivi un traitement antirétroviral

Les données observées après 48 semaines de traitement chez des patients infectés par un virus à tropisme CCR5 qui avaient déjà suivi un traitement auparavant et chez qui un schéma thérapeutique comportant du maraviroc a échoué ( $n = 58$ ) ont permis de repérer 22 virus qui présentaient une

sensibilité réduite au maraviroc, caractérisée dans les dosages médicamenteux phénotypiques par des courbes de réponse en fonction de la concentration qui n'ont pas atteint une inhibition totale (100 %). En outre, chez 2 de ces patients ayant échoué leur traitement, le virus à tropisme CCR5 avait plus que triplé sa CE<sub>50</sub> pour le maraviroc, au moment de l'échec.

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

#### Sujets n'ayant jamais suivi de traitement antirétroviral auparavant

Les sujets qui n'avaient jamais été traités auparavant et qui ont reçu CELSENTRI ont été plus nombreux à connaître un échec virologique et à développer une résistance aux médicaments de base en cours de traitement, comparativement aux patients ayant reçu l'éfavirenz (tableau 20).

**Tableau 20. Développement d'une résistance au maraviroc ou à l'éfavirenz et aux médicaments de base dans l'étude menée auprès de sujets suivant un traitement antirétroviral pour la première fois (MERIT) et infectés par un virus à tropisme CCR5, tel que déterminé à l'étape de sélection par l'épreuve de tropisme TROFILE à sensibilité améliorée**

	Maraviroc	Éfavirenz
<i>n</i> total dans l'ensemble de données (selon le traitement reçu)	273	241
Nombre total d'échecs virologiques (selon le traitement reçu)	85 (31 %)	56 (23 %)
Échecs virologiques ayant pu être analysés en fonction des données génotypiques et phénotypiques recueillies après le début de l'étude	73	43
• Résistance à la lamivudine	39 (53 %)	13 (30 %)
• Résistance à la zidovudine	2 (3 %)	0
• Résistance à l'éfavirenz	–	23 (53 %)
• Résistance phénotypique au maraviroc <sup>a</sup>	19 (26 %)	

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

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

décelable de leur sensibilité au maraviroc n'ont pas fait l'objet d'une analyse de résistance génotypique.

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

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë/chronique**

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

### **Études de toxicité au moyen de doses répétées**

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

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

Chez le chien, le maraviroc a entraîné divers signes cliniques : vomissements à partir de 5 mg/kg; salivation, rougeur de la peau et de la conjonctive et mydriase à partir de 10 mg/kg; protrusion de la membrane nictitante et larmolement à partir de 15 mg/kg; et fermeture partielle des yeux à partir de 40 mg/kg. Les nombreux épisodes de vomissements et la perte de poids survenus à partir de la dose de 150 mg/kg ont servi à établir la dose maximale tolérée, ce qui correspond à une exposition

23 fois ( $C_{max}$ ) ou 28 fois (ASC) supérieure à celle obtenue à la dose thérapeutique. On a observé des réductions irrégulières de la tension artérielle à 50 et à 250 mg/kg chez le chien, ainsi qu'un allongement de l'intervalle QTc à partir de 15 mg/kg. Par conséquent, la DSENO chez le chien a été fixée à 5 mg/kg, soit l'exposition à une  $C_{max}$  2 fois supérieure à celle obtenue à la dose thérapeutique.

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

### **Fertilité et reproduction**

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

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

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

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

### **Carcinogénicité et mutagénicité**

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

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

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

### **Immunotoxicologie**

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

## **Tolérabilité locale**

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

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

## RÉFÉRENCES

1. Brumme ZL, Goodrich J, Mayer HB *et al.* Molecular and clinical epidemiology of CXCR4-using HIV-1 in a large population of antiretroviral-naive individuals. *J Infect Dis* 2005;192:466-74. .
2. Cooper DA, Heera J, Goodrich J *et al.* Maraviroc versus efavirenz, both in combination with zidovudine-lamivudine, for the treatment of antiretroviral-naive subjects with CCR5-tropic HIV-1 infection. *J Infect Dis*. 2010; 201:803-813.
3. de Roda Husman AM, Koot M, Cornelissen M *et al.* Association between CCR5 genotype and the clinical course of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1998;127:882-90.
4. Delobel P, Sandres-Saune K, Cazabat M *et al.* R5 to X4 Switch of the Predominant HIV-1 Population in Cellular Reservoirs During Effective Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Acq Imm Def Syndr* 2005;38:382-92.
5. Fatkenheuer G, Nelson M, Lazzarin A *et al.* Subgroup analyses of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008; 359:1442-1455.
6. Gulick RM, Fatkenheuer G, Burnside R *et al.* 5-year Safety Evaluation of Maraviroc in HIV-1-Infected, Treatment-Experienced Patients. *JAIDS*. 2013; publié avant l'impression.
7. Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J *et al.* Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008; 359:1429-1441.
8. Hardy WD, Gulick RM, Mayer H *et al.* Two-year safety and virologic efficacy of maraviroc in treatment-experienced patients with CCR5-tropic HIV-1 infection: 96-week combined analysis of MOTIVATE 1 and 2. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 55:558-564.
9. Hunt PW, Harrigan PR, Huang W *et al.* Prevalence of CXCR4 Tropism among Antiretroviral-Treated HIV-1-Infected Patients with Detectable Viremia. *J Infect Dis* 2006;194:926-30.
10. Moore JP, Kitchen S, Pugach P *et al.* The CCR5 and CXCR4 coreceptors - central to understanding the transmission and pathogenesis of the human immunodeficiency virus type 1 infection. *AIDS Res Human Retrovir* 2004;20:111-26.
11. Nelson M, Arasteh K, Clotet B *et al.* Durable efficacy of enfuvirtide over 48 weeks in heavily treatment-experienced HIV-1-infected patients in the T-20 versus optimized background regimen only 1 and 2 clinical trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40(4):404-12
12. Philpott S. HIV-1 coreceptor usage, transmission, and disease progression. *Current HIV Res* 2003;1:217-27.
13. Saag M, Goodrich J, Fatkenheuer G *et al.* A double-blind, placebo-controlled trial of maraviroc in treatment-experienced patients infected with non-R5 HIV-1. *J Infect Dis*. 2009; 199:1638-1647.

14. Samson M, Libert F, Doranz BJ *et al.* Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature* 1996;382:722-5. .
15. Sierra-Madero J, Di PG, Wood R *et al.* Efficacy and safety of maraviroc versus efavirenz, both with zidovudine/lamivudine: 96-week results from the MERIT study. *HIV Clin Trials*. 2010; 11:125-132.
16. Walker DK, Abel S, Comby P *et al.* Species differences in the disposition of the CCR5 antagonist, UK-427,857, a new potential treatment for HIV. *Drug Metab Disp* 2005; 33:587-595.
17. Westby M, Lewis M, Whitcomb J *et al.* Emergence of CXCR4-using human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) variants in a minority of HIV-1-infected patients following treatment with the CCR5 antagonist maraviroc is from a pretreatment CXCR4-using virus reservoir. *J Virol* 2006;80:4909-20.
18. Wood A, Armour D. The Discovery of the CCR5 Receptor Antagonist, UK-427,857, a New Agent for the Treatment of HIV Infection and AIDS. *Prog Med Chem* 2005;43:239-71.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

**PrCESENTRI  
(maraviroc)**

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

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

- Conservez ce feuillet, car vous voudrez peut-être le relire.

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

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

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

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

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

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

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

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

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

**L'emploi de CESENTRI n'est pas recommandé chez l'enfant.**

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

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

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

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

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Mises en garde et précautions importantes**

**Troubles du foie**

**Des troubles du foie (hépatotoxicité) sont survenus chez des patients traités par CESENTRI.** Ces troubles peuvent être précédés d'une réaction allergique. Arrêtez de prendre CESENTRI et appelez votre médecin immédiatement si vous présentez l'un des symptômes suivants :

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

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

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

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

**Autres mises en garde :**

- Il est très important de prendre tous vos médicaments anti-VIH comme on vous l'a prescrit et aux bons moments de la journée. Cela leur permet d'agir le mieux possible, tout en réduisant le risque qu'ils deviennent inefficaces (résistance).
- Lorsque vos réserves de CELSENTRI diminuent, demandez un renouvellement à votre médecin ou à votre pharmacien. C'est primordial car, si vous arrêtez de prendre le médicament, même durant une très courte période, la quantité de virus dans votre sang peut augmenter.
- Vous ne devriez pas arrêter de prendre CELSENTRI ni aucun de vos autres médicaments anti-VIH sans d'abord en parler à votre médecin.
- Des réactions cutanées et réactions allergiques sévères pouvant mettre la vie en danger ont été signalées chez certains patients recevant CELSENTRI. Ces réactions étaient caractérisées notamment par une éruption cutanée, de la fièvre et, parfois, par une altération de la fonction d'un organe et une insuffisance hépatique. Si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes suivants pendant que vous prenez CELSENTRI :
  - enflure du visage, des lèvres ou de la langue;
  - difficulté à respirer;
  - éruption cutanée étendue;

- vésicules et desquamation de la peau, particulièrement autour de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales;
- symptômes évoquant un trouble du foie, par exemple sensation de malaise général, sensation de grande fatigue, perte d'appétit, douleurs à l'estomac, démangeaisons, jaunissement de la peau et du blanc des yeux, urines foncées, somnolence et confusion;

appelez un médecin immédiatement et cessez de prendre CELSENTRI.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

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

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

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

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

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

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

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

**Surdose :**

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

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

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

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

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

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

Des changements touchant votre système immunitaire (syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire) peuvent se manifester lorsque vous commencez à prendre des médicaments anti-VIH-1. Votre système immunitaire pourrait devenir plus fort et commencer à lutter contre des infections qui étaient restées latentes depuis longtemps.

Des troubles auto-immuns (où le système immunitaire attaque des tissus sains de l'organisme) peuvent également survenir après le début du traitement contre l'infection par le VIH, par exemple : la maladie de Basedow (qui touche la glande thyroïde), le syndrome de Guillain-Barré (qui touche le système nerveux), la polymyosite (qui touche les muscles) ou une hépatite auto-immune (qui touche le foie). Les troubles auto-immuns peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Soyez à l'affût de tout autre symptôme, tel que :

- une température élevée (fièvre), une rougeur, une éruption cutanée ou une enflure;
- de la fatigue;
- des douleurs articulaires ou musculaires;
- un engourdissement ou une faiblesse débutant au niveau des mains et des pieds et progressant vers le tronc;
- des palpitations (douleur à la poitrine) ou une accélération du rythme cardiaque;
- le jaunissement de la peau ou des yeux.

Si vous observez ces symptômes ou tout symptôme d'inflammation ou d'infection, informez-en votre médecin sans délai.

Si vous avez des étourdissements ou une perte de conscience durant le traitement par CELSENTRI, évitez de conduire ou d'utiliser de la machinerie lourde.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquents	- Risque possible d'infection		√	
	- Anomalies de la respiration		√	
Peu fréquents	- Problèmes cardiaques, y compris crise cardiaque			√
	- Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (votre système immunitaire peut devenir plus fort et commencer à combattre d'autres infections)		√	
	- Baisse de la tension artérielle au moment de se lever (hypotension orthostatique) pouvant causer des étourdissements ou un évanouissement	√		
Rares	- Réaction cutanée sévère ou pouvant mettre la vie en danger (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)			√

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

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

### SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

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

- en ligne à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>
- par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- en remplissant un Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et
  - en l'acheminant par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou
  - en l'envoyant au Programme Canada Vigilance Santé Canada  
Indice de l'adresse : 1908C  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
- Des étiquettes préaffranchies, les formulaires de déclaration et les lignes directrices sur le signalement des effets indésirables de Canada Vigilance sont disponibles sur le site MedEffet Canada au <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>.

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

### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

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

[www.viivhealthcare.com](http://www.viivhealthcare.com)

ou en communiquant avec le promoteur,

ViiV Soins de santé ULC :

245, boulevard Armand-Frappier

Laval (Québec)

H7V 4A7

1-877-393-8448

ViiV Soins de santé ULC a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 05 juillet 2019

©2019 groupe de sociétés de ViiV Healthcare ou son concédant de licence.

Les marques de commerce sont détenues par le groupe de sociétés de ViiV Healthcare ou utilisées sous licence par celles-ci.