

Septembre 2009

Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique CELSENTRI® – Pfizer

Dénomination

Celsentri® 150 mg, comprimé pelliculé
Celsentri® 300 mg, comprimé pelliculé

Substance active

Maraviroc

Statut d'enregistrement

Procédure centralisée (Rapporteur/Co-Rapporteur : Suède/Portugal)

AMM : 17 novembre 2008

Date de commercialisation en France : décembre 2008

Indications, contre-indications et posologie

Celsentri®, antagoniste du récepteur CCR5 est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5 chez l'adulte prétraité par des antirétroviraux.

Avant le traitement par Celsentri®, il est nécessaire de confirmer que seul le virus VIH-1 à tropisme CCR5 est détecté sur un échantillon sanguin récemment prélevé en utilisant une méthode de détection sensible validée de façon adéquate. Le test de tropisme Trofile de Monogram a été utilisé au cours des essais cliniques Celsentri®.

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH. Chez l'adulte, la dose recommandée de Celsentri® est de 150 mg, 300 mg ou 600 mg deux fois par jour en fonction des interactions avec les traitements antirétroviraux et les autres médicaments co-administrés.

En raison d'une insuffisance de données chez le sujet âgé et l'insuffisant hépatique, Celsentri® doit être utilisé avec prudence dans ces populations.

Une adaptation posologique est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale et recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A4.

L'utilisation de CELSENTRI n'est pas recommandée chez l'enfant en raison de l'absence de données de tolérance, d'efficacité et de pharmacocinétique.

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

On ignore si le maraviroc est sécrété dans le lait maternel humain. Les mères devront être informées de ne pas allaiter leurs enfants si elles reçoivent Celsentri®.

Celsentri® est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au principe actif ou à l'arachide ou au soja ou à l'un des excipients

Profil de sécurité d'emploi

Le profil de sécurité d'emploi de Celsentri® est basé sur le suivi de 1 349 patients infectés par le VIH-1 ayant reçu au moins une dose de Celsentri® au cours des études cliniques.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études de phase 3 à la dose recommandée, indépendamment de l'incidence comparée à un Traitement de Fond Optimisé (TFO) seul, ont été des diarrhées, des nausées et des céphalées.

Les principaux risques potentiels liés à l'utilisation de Celsentri® sont les suivants :

- Le risque d'atteinte hépatique
- Le risque d'altération potentielle du système immunitaire et de survenue d'infections, affections malignes, maladies auto-immunes
- Le risque d'utilisation hors AMM chez les enfants et les adolescents
- Le risque de modification du tropisme
- Le risque de troubles cardiaques ischémiques
- Le risque de troubles musculaires tels que rhabdomyolyses et myosites.

D'autres aspects du profil de sécurité de Celsentri® doivent être surveillés :

- Le risque d'hypotension orthostatique. La prudence est de rigueur lors de l'administration de Celsentri® chez des patients présentant des antécédents d'hypotension orthostatique ou recevant des médicaments associés connus pour abaisser la tension artérielle.
- Le risque d'allongement de l'intervalle QTc en cas de surdosage, observé à ce jour seulement chez l'animal à forte dose
- Le risque d'interactions médicamenteuses, notamment avec les inducteurs et/ou inhibiteurs du CYP3A4.
- Le risque lors de l'administration de Celsentri chez la femme enceinte

Mesures mises en place dans le cadre du plan de gestion de risque (PGR)

Le PGR européen comprend, en complément de la pharmacovigilance classique:

1/ Une surveillance renforcée des effets indésirables suivants : infections, affections malignes, maladies auto-immunes, troubles hépatiques, troubles ischémiques cardiaques et cérébrovasculaires, rhabdomyolyses et myosites.

2/ La mise en place d'une étude observationnelle internationale afin d'évaluer la sécurité d'emploi de Celsentri® à long terme. Il est prévu d'inclure environ 3000 patients provenant de 13 pays dont la France.

3/ Une surveillance spécifique des cas de grossesse survenant chez les femmes traitées par Celsentri®, avec la participation au registre international des grossesses sous traitement antirétroviral.

4/ La mise à disposition de matériel d'éducation relatif au tropisme et au test de tropisme, destiné aux professionnels de santé.

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à la prise de Celsentri® doit être déclaré par professionnels de santé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de rattachement géographique (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps www.afssaps.fr, ou dans le dictionnaire Vidal).

Lien avec le RCP :

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/celsentri/H-811-PI-fr.pdf>

Lien avec l'EPAR (European Public Assessment Report) :

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/celsentri/H-811-en6.pdf>

Ont participé à la rédaction de la fiche :
V Bacquet, J-P Fagot, V Hernando (Afssaps)