

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Fuzeon 90 mg/ml poudre et solvant pour solution injectable

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque flacon contient 108 mg d'enfuvirtide.

Chaque ml de la solution reconstituée contient 90 mg d'enfuvirtide.

Excipient à effet notoire : sodium. Contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire essentiellement « sans sodium ».

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre et solvant pour solution injectable.

Poudre lyophilisée blanche à blanchâtre.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Fuzeon est indiqué, en association avec d'autres antirétroviraux, dans le traitement des patients infectés par le VIH-1, exposés et en échec à un traitement comprenant au moins un médicament de chacune des classes antirétrovirales suivantes : inhibiteurs de protéase, analogues non nucléosidiques de la transcriptase inverse et analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse, ou présentant une intolérance aux traitements précédemment cités (voir rubrique 5.1).

Pour déterminer une nouvelle association thérapeutique chez les patients en échec d'un traitement antirétroviral, une attention toute particulière doit être portée à l'histoire thérapeutique du patient ainsi qu'aux mutations associées aux différentes molécules. Des tests de résistance pourront, le cas échéant, se révéler utiles (voir rubriques 4.4 et 5.1).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Fuzeon doit être prescrit par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

#### Posologie

*Adultes et adolescents <sup>3</sup> 16 ans* : la dose recommandée de Fuzeon est de 90 mg deux fois par jour, en injection sous-cutanée dans la partie haute du bras, la face antérieure de la cuisse ou l'abdomen.

Si une dose est oubliée, les patients doivent être informés de prendre la dose dès que possible.

Néanmoins, s'il reste moins de 6 heures avant la prochaine dose habituelle, la dose oubliée ne doit pas être prise.

*Sujets âgés* : il n'y a pas de données disponibles chez les patients âgés de plus de 65 ans.

*Enfants <sup>3</sup> 6 ans et adolescents* : les données disponibles chez l'enfant sont limitées (voir rubrique 5.2). Le schéma posologique qui a été utilisé pour les études cliniques est décrit dans le Tableau 1 ci-dessous :

**Tableau 1: Posologie pédiatrique**

Poids (kg)	Dose par injection bi-quotidienne (mg/dose)	Volume injecté (90 mg d'enfuvirtide par ml)
11,0 à 15,5	27	0,3 ml
15,6 à 20,0	36	0,4 ml
20,1 à 24,5	45	0,5 ml
24,6 à 29,0	54	0,6 ml
29,1 à 33,5	63	0,7 ml
33,6 à 38,0	72	0,8 ml
38,1 à 42,5	81	0,9 ml
≥ 42,6	90	1,0 ml

Fuzeon n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 6 ans suite à l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité (voir rubrique 5.2).

*Insuffisance rénale* : il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez l'insuffisant rénal, y compris sous dialyse (voir rubriques 4.4 et 5.2).

*Insuffisance hépatique* : les données disponibles ne permettent pas d'établir des recommandations posologiques chez l'insuffisant hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### Mode d'administration

Fuzeon doit être administré uniquement par injection sous-cutanée.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

#### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Fuzeon doit être administré dans le cadre d'une association thérapeutique. Veuillez également vous reporter au résumé des caractéristiques du produit des autres médicaments antirétroviraux associés. Comme pour les autres antirétroviraux, l'enfuvirtide doit être associé de façon optimale à d'autres antirétroviraux auxquels le virus du patient est sensible (voir rubrique 5.1).

Les patients doivent être informés que Fuzeon ne guérit pas de l'infection à VIH-1. Bien qu'il ait été démontré qu'un traitement antirétroviral efficace sur le plan virologique réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Afin de prévenir toute transmission, des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales.

Des études chez l'animal ont montré que l'enfuvirtide pouvait perturber certaines fonctions immunes (voir rubrique 5.3). Dans les essais cliniques, une augmentation de la fréquence de certaines infections bactériennes, notamment un taux plus élevé de pneumonie, a été observée chez des patients traités par Fuzeon ; toutefois, un risque accru de pneumonie bactérienne lié à l'utilisation de Fuzeon n'a pas été confirmé par les données épidémiologiques ultérieures.

Des réactions d'hypersensibilité ont été occasionnellement associées au traitement par enfuvirtide et, dans de rares cas, les manifestations d'hypersensibilité sont réapparues après la réadministration du produit. Ces réactions pouvaient se manifester sous la forme de : rash, fièvre, nausées et vomissements, frissons, raideur, hypotension et élévation des transaminases hépatiques sériques, ainsi qu'une éventuelle réaction à complexes immuns, une détresse respiratoire et une glomérulonéphrite. Les patients présentant des signes/symptômes d'une réaction d'hypersensibilité systémique doivent interrompre le traitement par enfuvirtide et consulter immédiatement un médecin. Le traitement par enfuvirtide ne doit pas être réadministré chez les patients ayant arrêté le traitement en raison de signes systémiques et de symptômes d'hypersensibilité imputables à l'enfuvirtide. Il n'a pas été identifié de facteurs de risque prédictifs de la survenue ou de l'intensité des réactions d'hypersensibilité à l'enfuvirtide.

Pathologie hépatique : la tolérance et l'efficacité de l'enfuvirtide n'ont pas été spécifiquement étudiées chez les patients présentant des troubles hépatiques sous-jacents significatifs. Le risque d'événements indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals est augmenté chez les patients porteurs d'une hépatite chronique B et C et traités par une association antirétrovirale. Quelques patients inclus dans les études cliniques de phase III étaient co-infectés par les hépatites B et C. Chez ces patients, l'ajout de Fuzeon n'a pas augmenté l'incidence des événements hépatiques. En cas de traitement antiviral concomitant pour les hépatites B ou C, veuillez vous référer également à l'information produit correspondante pour ces médicaments.

L'administration de Fuzeon à des sujets non infectés par le VIH-1 peut induire la formation d'anticorps anti-enfuvirtide donnant des réactions croisées avec la gp-41 du VIH. Cela peut entraîner un test ELISA de sérologie VIH faussement positif.

Il n'y a pas de données chez les patients à fonction hépatique altérée. Les données sont limitées chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère, ainsi que chez les patients dialysés. Fuzeon doit être utilisé avec précaution dans ces populations (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Syndrome de Restauration Immunitaire : chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis carinii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire.

Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune), ont également été observées dans le cadre de la restauration immunitaire ; cependant le délai rapporté d'apparition de ces maladies est plus variable, ces maladies pouvant survenir plusieurs mois suivant l'instauration du traitement.

#### Ostéonécrose :

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

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

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'est attendue entre l'enfuvirtide et les médicaments métabolisés par les enzymes du CYP450 administrés en association.

Influence de l'enfuvirtide sur le métabolisme des médicaments associés : dans une étude métabolique *in vivo* chez l'homme, l'enfuvirtide, administré à la posologie recommandée de 90 mg deux fois par jour, n'a pas inhibé le métabolisme des substrats du CYP3A4 (dapsone), du CYP2D6 (débrisoquine), du CYP1A2 (caféine), du CYP2C19 (méphénytoïne) et du CYP2E1 (chlorzoxazone).

Influence des médicaments associés sur le métabolisme de l'enfuvirtide : dans des études distinctes d'interactions pharmacocinétiques, l'administration concomitante de ritonavir (inhibiteur puissant du CYP3A4) ou de saquinavir en association à de faibles doses de ritonavir et de rifampicine (inducteur puissant du CYP3A4) n'a pas entraîné de modifications cliniquement significatives de la pharmacocinétique de l'enfuvirtide.

#### **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

**Grossesse** : Il n'existe pas d'étude adaptée et standardisée chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères sur le développement fœtal. L'enfuvirtide ne doit être administré à la femme enceinte que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus.

**Allaitement** : Chez l'homme, on ignore si l'enfuvirtide est sécrété dans le lait maternel. Il doit être déconseillé aux mères qui reçoivent de l'enfuvirtide d'allaiter leur enfant, en raison du risque potentiel de transmission du VIH et d'éventuels effets indésirables de l'enfuvirtide chez l'enfant allaité.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Il n'y a pas de preuve que l'enfuvirtide puisse altérer la capacité à conduire les véhicules ou à utiliser des machines, toutefois il convient de tenir compte du profil d'effets indésirables du produit (voir rubrique 4.8).

#### **4.8 Effets indésirables**

##### *a. Résumé du profil de sécurité*

Les données de tolérance font principalement référence aux résultats combinés des études TORO 1 et TORO 2 à 48 semaines (voir le paragraphe 5.1). Les résultats de tolérance sont exprimés par le nombre de patients présentant une réaction indésirable pour une exposition de 100 patients années (à l'exception des réactions au site d'injection).

Les événements les plus fréquemment rapportés ont été les réactions au site d'injection, les diarrhées et les nausées. L'ajout de Fuzeon à un traitement antirétroviral n'a généralement pas augmenté la fréquence ou la sévérité de la plupart des réactions indésirables.

##### *b. Tableau récapitulatif des effets indésirables*

Le Tableau 2 présente les événements observés avec un taux plus élevé chez les patients sous Fuzeon + TO que chez les patients sous TO seul et ce avec une différence d'exposition d'au moins 2 patients pour 100 patients années. Une augmentation statistiquement significative a été observée pour les pneumonies et les lymphadénopathies. La plupart des réactions indésirables étaient d'intensité légère ou modérée. Les effets indésirables sont classés par classe de systèmes organes et par catégorie de fréquence.

Les catégories de fréquence sont définies de la manière suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ ); très rare ( $< 1/10000$ ); et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

**Tableau 2: Effets indésirables attribués au traitement avec Fuzeon dans les études combinées TORO 1 et TORO 2**

<i>Classe de systèmes d'organes</i> <b>Fréquence</b>	<i>Effet indésirable</i>
<i>Infections et infestations</i> Fréquent	Sinusite, papillome cutané, grippe, pneumonie, infection de l'oreille
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i> Fréquent	Lymphadénopathie
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i> Fréquent	Perte d'appétit, anorexie, hypertriglycémie, augmentation des triglycérides dans le sang, diabète sucré,
<i>Affections psychiatriques</i> Fréquent	Anxiété, cauchemars, irritabilité
<i>Affections du système nerveux</i> Très fréquent Fréquent	Neuropathie périphérique Hypoesthésie, troubles de l'attention, tremblements
<i>Affections oculaires</i> Fréquent	Conjonctivite
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i> Fréquent	Vertiges
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i> Fréquent	Congestion nasale
<i>Affections gastro-intestinales</i> Fréquent	Pancreatite, reflux gastro-oesophagien
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i> Fréquent	Sécheresse cutanée, eczéma séborrhéique, erythème, acné
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i> Fréquent	Myalgie
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i> Fréquent	Néphrolithiase, hématurie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i> Très fréquent Fréquent	Perte de poids Syndrome pseudo-grippal, faiblesse

### c. Description d'effets indésirables particuliers

#### Réactions au site d'injection

Les réactions au site d'injection (RSIs) ont été les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, survenant chez 98 % des patients (Tableau 3). La grande majorité des RSIs est apparue au cours de la première semaine d'administration de Fuzeon et a été associée à une douleur ou une gêne légère à modérée au site d'injection, sans limitation des activités courantes. L'intensité de la douleur et de la gêne n'a pas augmenté avec la durée du traitement. Les signes et les symptômes ont généralement duré 7 jours au maximum. Des infections au site d'injection (incluant abcès et cellulite) ont été observées chez 1,5 % des patients.

**Tableau 3 : Tableau récapitulatif des signes/symptômes individuels caractéristiques des réactions locales au site d'injection rapportés dans les études combinées TORO 1 et TORO 2 (% de patients)**

		n = 663	
Pourcentage d'arrêt de traitement pour RSI		4%	
Type d'événement	Fuzeon + Traitement Optimisé <sup>a</sup>	% d'événements comprenant des réactions de grade 3	% d'événements comprenant des réactions de grade 4
Douleur / gêne	96,1%	11,0% <sup>b</sup>	0% <sup>b</sup>
Erythème	90,8%	23,8% <sup>c</sup>	10,5% <sup>c</sup>
Induration	90,2%	43,5% <sup>d</sup>	19,4% <sup>d</sup>
Nodules et kystes	80,4%	29,1% <sup>e</sup>	0,2% <sup>e</sup>
Prurit	65,2%	3,9% <sup>f</sup>	ND
Ecchymoses	51,9%	8,7% <sup>g</sup>	4,7% <sup>g</sup>

<sup>a</sup>Tout grade de sévérité.

<sup>b</sup>Grade 3 = douleur intense nécessitant des antalgiques (ou des morphiniques pendant ≤ 72 heures) et/ou limitant les activités courantes ; Grade 4 = douleur intense nécessitant une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation, entraînant le décès ou une incapacité/invalidité significative ou persistante, ou mettant en jeu le pronostic vital, ou médicalement significative.

<sup>c</sup>Grade 3 = diamètre moyen <sup>3</sup> 50 mm mais < 85 mm ; Grade 4 = diamètre moyen <sup>3</sup> 85 mm.

<sup>d</sup>Grade 3 = diamètre moyen <sup>3</sup> 25 mm mais < 50 mm ; Grade 4 = diamètre moyen <sup>3</sup> 50 mm.

<sup>e</sup>Grade 3 = <sup>3</sup> 3 cm ; Grade 4 = si écoulement.

<sup>f</sup>Grade 3 = réfractaire à un traitement local ou nécessitant un traitement par voie générale (oral ou parentéral); Grade 4 = non défini.

<sup>g</sup>Grade 3 = > 3 cm mais ≤ 5 cm ; Grade 4 = > 5 cm

Par ailleurs, un faible nombre de réactions d'hypersensibilité ont été attribuées à l'enfuvirtide et, dans certains cas, ces réactions sont réapparues lors de la réintroduction du produit. (voir rubrique 4.4).

#### Autres effets indésirables

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune), ont également été observées dans le cadre de la restauration immunitaire ; cependant le délai rapporté d'apparition de ces maladies est plus variable, ces maladies pouvant survenir plusieurs mois suivant l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

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

L'enfuvirtide peut, comme un peptide, provoquer une amylose cutanée au site d'injection.

## Anomalies biologiques

La majorité des patients n'ont présenté aucune modification du grade de toxicité des paramètres biologiques au cours des études à l'exception de ceux listés dans le Tableau 4.

A la semaine 48, l'hyperéosinophilie [nombre d'éosinophiles dépassant la limite supérieure de la normale soit  $> 0,7 \times 10^9/l$ ] a été observée avec un taux plus élevé dans le groupe Fuzeon (12,4 patients pour 100 patients années) que dans le groupe TO seul (5,6 patients pour 100 patients années). Pour un seuil d'hyperéosinophilie plus élevé ( $> 1,4 \times 10^9/l$ ), le taux d'hyperéosinophilie ajusté en fonction de l'exposition est identique dans les deux groupes (1,8 patients pour 100 patients années).

**Tableau 4: Anomalies biologiques de grade 3 et 4 ajustées par rapport à l'exposition parmi les patients sous Fuzeon + TO et sous TO seul ( $> 2$  patients pour 100 patients années)**

Grade des paramètres de laboratoire	Groupe Fuzeon + TO Pour 100 patients années	Groupe TO seul Pour 100 patients années
<b>n</b> (Exposition totale en patients années)	<b>663</b> (557,0)	<b>334</b> (162,1)
ALAT		
Gr.3 ( $> 5-10$ x Limite Supérieure de la Normale)	4,8	4,3
Gr.4 ( $> 10$ x Limite Supérieure de la Normale)	1,4	1,2
Hémoglobine		
Gr.3 (6,5-7,9 g/dl)	2,0	1,9
Gr.4 ( $< 6,5$ g/dl)	0,7	1,2
Créatinine phosphokinase		
Gr.3 ( $> 5-10$ x Limite Supérieure de la Normale)	8,3	8,0
Gr.4 ( $> 10$ x Limite Supérieure de la Normale)	3,1	8,6

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration- voir [Annexe V\\*](#).

## 4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. La plus forte dose administrée dans un essai clinique à 12 patients était de 180 mg, en une seule injection sous-cutanée. Ces patients n'ont présenté aucune réaction indésirable qui n'ait été observée avec la posologie recommandée. Dans le cadre d'un programme d'accès compassionnel (Early Access Program), un patient s'est administré, en une seule fois, une dose de 180 mg de Fuzeon. Aucune réaction indésirable n'a été notée.

Il n'existe pas d'antidote spécifique de l'enfuvirtide en cas de surdosage. Le traitement du surdosage consiste en un traitement symptomatique.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres antiviraux, Code ATC : J05A X07

Mécanisme d'action : l'enfuvirtide appartient à la classe thérapeutique des inhibiteurs de fusion. C'est un inhibiteur du réarrangement structural de la gp41 du VIH-1, qui agit en se liant spécifiquement à



cette protéine virale dans le milieu extracellulaire, bloquant ainsi la fusion entre la membrane virale et la membrane de la cellule cible, et empêchant l'ARN viral d'entrer dans la cellule cible.

Activité antivirale *in vitro* : dans un test recombinant phénotypique d'entrée du VIH réalisé chez des patients issus des études cliniques de phase III, 612 échantillons du virus VIH recombinant contenant les gènes env de l'ARN du VIH ont été prélevés à l'inclusion, la sensibilité à l'enfuvirtide a montré une moyenne géométrique de la CE<sub>50</sub> égale à 0,259 µg/ml (moyenne géométrique + 2 CV = 1,96 µg/ml). L'enfuvirtide a également inhibé la fusion intercellulaire médiée par l'enveloppe du VIH-1. Des études d'associations médicamenteuses combinant l'enfuvirtide à des molécules représentatives de différentes classes d'antirétroviraux ont mis en évidence des activités antivirales additives à synergiques et une absence d'antagonisme. La relation entre la sensibilité *in vitro* du VIH-1 à l'enfuvirtide et l'inhibition de la réplication du VIH-1 chez l'homme n'a pas été démontrée.

Résistance aux antirétroviraux : une suppression virale incomplète peut entraîner le développement d'une résistance à une ou plusieurs molécules de l'association antivirale.

Résistance *in vitro* à l'enfuvirtide : des isolats du VIH-1 de sensibilité réduite à l'enfuvirtide présentant des substitutions d'acides aminés (aa) en position aa 36-38 de l'ectodomaine de la gp41 ont été sélectionnés *in vitro*. Ces substitutions étaient corrélées à différents niveaux de réduction de la sensibilité à l'enfuvirtide sur les souches virales mutées pour ces positions.

Résistance *in vivo* à l'enfuvirtide : lors des essais cliniques de phase III, des échantillons de VIH recombinant contenant les gènes env de l'ARN du VIH ont été prélevés jusqu'à la semaine 24 ; 187 échantillons ont montré une réduction de la sensibilité à l'enfuvirtide de plus de 4 fois par rapport aux échantillons correspondants avant traitement. Parmi ceux-là, 185 (98,9%) des gènes env portaient des substitutions spécifiques des régions aa 36-45 de la gp 41. Les substitutions observées, par ordre décroissant de fréquence, étaient en positions aa 38, 43, 36, 40, 42 et 45. Les substitutions isolées de ces acides aminés de la gp41 ont entraîné chacune un niveau variable de diminution de la sensibilité du recombinant viral à l'enfuvirtide par rapport à l'inclusion. Les moyennes géométriques de cette décroissance allaient de 15,2 fois pour V38M à 41,6 fois pour V38A. Les exemples de substitutions multiples étaient trop peu nombreux pour définir des combinaisons de substitutions multiples et leurs conséquences sur la sensibilité virale à l'enfuvirtide par rapport à la valeur initiale. La relation entre ces substitutions et l'efficacité de l'enfuvirtide *in vivo* n'a pas été établie. La décroissance de la sensibilité virale était corrélée au degré de résistance au traitement associé (voir Tableau6).

Résistances croisées : puisque sa cible sur le VIH est différente, l'enfuvirtide est tout aussi actif *in vitro* sur les souches expérimentales de type sauvage ou les souches cliniques que sur les souches résistantes à 1, 2 ou 3 autres classes d'antirétroviraux (analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse, inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et inhibiteurs de protéase). Inversement, les mutations en positions 36-45 de la gp41 qui confèrent une résistance à l'enfuvirtide ne devraient pas donner lieu à des résistances croisées aux autres classes d'antirétroviraux.

### Données de pharmacodynamie clinique

Etudes chez des patients déjà traités par antirétroviraux : l'efficacité de Fuzeon (en association avec d'autres antirétroviraux) sur l'évolution de la charge virale (ARN viral plasmatique) et du nombre de CD4 a été étudiée dans deux essais randomisés multicentriques contrôlés (TORO-1 et TORO-2) d'une durée de 48 semaines. La population en intention de traiter (ITT) était composée de 995 patients. Les patients à l'inclusion des bras de traitement Fuzeon + TO et TO seul avaient respectivement une charge virale médiane de 5,2 log<sub>10</sub> et 5,1 log<sub>10</sub> copies/ml et un taux médian de CD4 de 88 et 97 cellules/mm<sup>3</sup>. Les patients ont été exposés à un nombre médian de 12 antirétroviraux pendant une médiane de 7 ans. Tous les patients ont reçu un traitement optimisé (TO) comportant 3 à 5 antirétroviraux choisis en fonction de l'histoire thérapeutique du patient ainsi que de l'évaluation à l'inclusion des résistances génotypiques et phénotypiques.

La proportion de patients ayant une charge virale < 400 copies/ml à la semaine 48 était de 30,4% chez les patients sous Fuzeon + TO versus 12% chez les patients sous TO seul. L'augmentation moyenne du taux de CD4 était plus grande chez les patients traités par Fuzeon + TO que chez les patients sous TO seul (voir Tableau 5).

**Tableau 5 Résultats à la semaine 48 du traitement randomisé (Etudes TORO 1 et TORO 2 poolées, ITT)**

Résultats	Fuzeon +TO 90 mg 2xj (n = 661)	TO (n = 334)	Différence entre les groupes	Intervalle de confiance 95%	p
Variation de la charge virale par rapport à l'inclusion (log <sub>10</sub> copies/ml)*	-1,48	-0,63	LSM -0,85	-1,073, - 0,628	<0,0001
Variation du taux de CD4 par rapport à l'inclusion (cellules/mm <sup>3</sup> )#	+91	+45	LSM 46,4	25,1; 67,8	<0,0001
Diminution de la charge virale ≥ 1 log par rapport à l'inclusion**	247 (37,4%)	57 (17,1%)	Odds Ratio 3,02	2,16; 4,20	<0,0001
Charge virale < 400 copies/ml**	201 (30,4%)	40 (12,0%)	Odds Ratio 3,45	2,36; 5,06	<0,0001
Charge virale < 50 copies/ml**	121 (18,3%)	26 (7,8%)	Odds Ratio 2,77	1,76; 4,37	<0,0001
Arrêt de traitement pour réactions indésirables / maladie intercurrente / anomalies biologiques†	9%	11%			
Arrêt du traitement pour réactions au site d'injection†	4%	N/A			
Arrêt du traitement pour d'autres raisons†Φ§	13%	25%			

\* Charge virale à la semaine 48, basée sur les résultats poolés des études TORO 1 et TORO 2 sur la population en ITT ; pour les sujets perdus de vue, ayant interrompu leur traitement ou ayant eu un échec virologique, la valeur retenue est la dernière valeur disponible (LOCF)

# Dernière valeur disponible

\*\* Test de Mantel-Haenszel : les arrêts de traitement ou les échecs virologiques sont considérés comme des échecs

† Pourcentages calculés sur la population évaluée pour la tolérance des groupes Fuzeon + TO (n = 663) et TO (n = 334). 112 patients du bras de traitement TO n'ont pas changé de bras.

Φ Selon le jugement de l'investigateur.

§ Inclue les arrêts de traitement (perdus de vue, refus de traitement et autres raisons).

Le traitement par Fuzeon + TO a été associé à une plus forte proportion de patients ayant une charge virale < 400 copies/ml (ou < 50 copies/ml) quels que soient les sous-groupes définis par les caractéristiques suivantes : le taux de CD4, la charge virale, le nombre d'antirétroviraux (ARV) précédemment administrés ou le nombre d'ARV actifs dans le groupe TO seul. Cependant, les sujets ayant à l'inclusion un taux de CD4 > 100 cellules/mm<sup>3</sup>, une charge virale < 5,0 log<sub>10</sub> copies/ml, un nombre d'ARV précédemment administrés ≤ 10, et/ou d'autres ARV actifs dans leur TO, avaient une plus grande probabilité d'atteindre une charge virale < 400 copies/ml (ou < 50 copies/ml), quel que soit le bras. (voir Tableau 6).

**Tableau 6 Proportion de patients < 400 copies/ml et < 50 copies/ml à la Semaine 48 par sous-groupe (TORO 1 et TORO 2 poolées, ITT)**

Sous-groupes	Charge virale < 400 copies/ml		Charge virale < 50 copies/ml	
	Fuzeon + TO 90 mg 2xj (n = 661)	TO (n = 334)	Fuzeon + TO 90 mg 2xj (n = 661)	TO (n = 334)
Charge virale < 5,0 log <sub>10</sub> <sup>1</sup> copies/ml	118/269 (43,9%)	26/144 (18,1%)	77/269 (28,6%)	18/144 (12,5%)
Charge virale ≥ 5,0 log <sub>10</sub> <sup>1</sup> copies/ml	83/392 (21,2%)	14/190 (7,4%)	44/392 (11,2%)	8/190 (4,2%)
Nombre total d'ARV précédemment administrés ≤ 10 <sup>1</sup>	100/215 (46,5%)	29/120 (24,2%)	64/215 (29,8%)	19/120 (15,8%)
Nombre total d'ARV précédemment pris > 10 <sup>1</sup>	101/446 (22,6%)	11/214 (5,1%)	57/446 (12,8%)	7/214 (3,3%)
0 ARV actif dans le TO <sup>1,2</sup>	9/112 (8,0%)	0/53 (0%)	4/112 (3,5%)	0/53 (0%)
1 ARV actif dans le TO <sup>1,2</sup>	56/194 (28,9%)	7/95 (7,4%)	34/194 (17,5%)	3/95 (3,2%)
≥ 2 ARV actif dans le TO <sup>1,2</sup>	130/344 (37,8%)	32/183 (17,5%)	77/334 (22,4%)	22/183 (12,0%)

<sup>1</sup> Les arrêts de traitement ou les échecs virologiques sont considérés comme des échecs.

<sup>2</sup> Basés sur le score de sensibilité génotypique (GSS).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de l'enfuvirtide ont été évaluées chez l'adulte et chez l'enfant infectés par le VIH-1.

**Absorption :** la biodisponibilité absolue après une administration sous-cutanée de 90 mg d'enfuvirtide dans l'abdomen était de 84,3 ± 15,5%. La C<sub>max</sub> moyenne (± CV) était de 4,59 ± 1,5 µg/ml et l'AUC de 55,8 ± 12,1 µg\*hr/ml. Dans un intervalle de dose allant de 45 à 180 mg, l'absorption sous-cutanée de l'enfuvirtide est proportionnelle à la dose administrée. A la dose de 90 mg, l'absorption sous-cutanée est comparable, que l'injection soit faite dans l'abdomen, la cuisse ou le bras. Dans quatre études distinctes (n = 9 à 12), la concentration plasmatique résiduelle moyenne allait de 2,6 à 3,4 µg/ml.

**Distribution :** après administration intraveineuse d'une dose de 90 mg d'enfuvirtide, le volume de distribution à l'équilibre était de 5,5 ± 1,1 l. Dans le plasma de patients infectés par le VIH, l'enfuvirtide est lié à 92% aux protéines plasmatiques et ce sur une plage de concentrations de 2 à 10 µg/ml. Il se lie majoritairement à l'albumine et, dans une moindre mesure, à la glycoprotéine α-1 acide. Dans des études *in vitro* l'enfuvirtide n'a pas été déplacé de ses sites de liaison par d'autres médicaments ni n'a déplacé les autres médicaments de leurs sites de liaison. Chez les patients VIH, les concentrations d'enfuvirtide dans le liquide céphalo-rachidien ont été rapportées comme étant négligeables.

**Biotransformation :** en tant que peptide, l'enfuvirtide devrait être catabolisé en ses acides aminés constitutifs, avec un recyclage ultérieur des acides aminés dans l'ensemble de l'organisme. Des études *in vitro* sur microsomes humains et des études *in vivo* ont montré que l'enfuvirtide n'est pas un inhibiteur des enzymes du CYP450. Dans des études *in vitro* sur microsomes et hépatocytes humains, l'hydrolyse du groupe amide de la phénylalanine C-terminale forme un métabolite désamidé et la formation de ce métabolite n'est pas dépendante du NADPH. Ce métabolite est détecté dans le plasma

humain après l'administration d'enfuvirtide, avec une AUC allant de 2,4% à 15% de l'AUC de l'enfuvirtide.

Élimination : la clairance de l'enfuvirtide après administration intraveineuse de 90 mg était de  $1,4 \pm 0,28$  l/h et la demi-vie d'élimination était de  $3,2 \pm 0,42$  h. Après une dose de 90 mg d'enfuvirtide par voie SC, la demi-vie de l'enfuvirtide est de  $3,8 \pm 0,6$  h. Aucun bilan massique n'a été réalisé pour déterminer les voies d'élimination de l'enfuvirtide chez l'homme.

Insuffisance hépatique : la pharmacocinétique de l'enfuvirtide n'a pas été étudiée chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique.

Insuffisance rénale : l'analyse des concentrations plasmatiques au cours des essais cliniques a montré que la clairance de l'enfuvirtide n'est pas modifiée de façon cliniquement significative chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Dans une étude chez l'insuffisant rénal, l'ASC de l'enfuvirtide a été augmentée en moyenne de 43 - 62% chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale terminale comparé aux patients ayant une fonction rénale normale. L'hémodialyse n'a pas significativement modifié la clairance de l'enfuvirtide. Moins de 13% de la dose a été éliminé durant l'hémodialyse. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Sujets âgés : la pharmacocinétique de l'enfuvirtide n'a pas fait l'objet d'études spécifiques chez les patients de plus de 65 ans.

Sexe et poids : l'analyse des concentrations plasmatiques chez les patients des essais cliniques a montré que la clairance de l'enfuvirtide est inférieure de 20% chez les femmes, comparé aux hommes, indépendamment du poids, et qu'elle augmente avec le poids, indépendamment du sexe (supérieure de 20% chez un sujet de 100 kg et inférieure de 20% chez un sujet de 40 kg, comparée à un poids de référence de 70 kg). Toutefois, ces variations ne sont pas cliniquement significatives et il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie.

Race : l'analyse des concentrations plasmatiques chez les sujets des essais cliniques a montré que la clairance de l'enfuvirtide n'était pas différente entre les patients afro-américains ou caucasiens. D'autres études pharmacocinétiques ne font apparaître aucune différence entre les patients de race asiatique et les patients caucasiens, après correction de l'exposition en fonction du poids corporel.

Population pédiatrique : la pharmacocinétique de l'enfuvirtide a été étudiée chez 37 enfants. Une dose de 2 mg/kg administrée deux fois par jour (maximum 90 mg deux fois par jour) a donné des concentrations plasmatiques d'enfuvirtide comparables à celles obtenues chez des patients adultes recevant 90 mg deux fois par jour. Chez 25 patients âgés de 5 à 16 ans recevant la dose de 2 mg/kg deux fois par jour dans la partie haute du bras, la face antérieure de la cuisse ou l'abdomen, l'AUC moyenne à l'équilibre était de  $54,3 \pm 23,5$   $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , la  $C_{\text{max}}$  de  $6,14 \pm 2,48$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  et la  $C_{\text{resid.}}$  de  $2,93 \pm 1,55$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Il n'a pas été conduit d'études au long cours sur le potentiel carcinogène chez l'animal.

Des études chez le cobaye ont montré que l'enfuvirtide pouvait produire une réaction d'hypersensibilité de contact retardée. Dans un modèle de résistance à l'infection grippale chez le rat, une altération de la production d'IFN- $\gamma$  a été observée. La résistance aux infections grippale et streptococcique chez le rat n'était que seulement faiblement perturbée. Les implications cliniques de ces résultats restent encore inconnues.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Poudre

Carbonate de sodium  
Mannitol  
Hydroxyde de sodium  
Acide chlorhydrique

#### Solvant

Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

#### Poudre

4 ans

#### Solvant

4 ans

#### Durée de conservation après reconstitution

Après reconstitution : A conserver au réfrigérateur (entre 2° et 8°C).

Les stabilités chimique et physique en cours d'utilisation ont été démontrées sur 48 heures à 5°C et à l'abri de la lumière.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les conditions de durée de conservation avant utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2 et 8°C, sous réserve que la reconstitution ait été effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

#### Poudre

Garder le flacon dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière. Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

#### Solvant

Pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

#### Poudre

Flacon : de 3 ml, en verre incolore de type 1  
Système de fermeture : bouchon de lyophilisation, en caoutchouc (sans latex)  
Sertissage : bague en aluminium avec opercule rabattable

#### Solvant

Flacon : de 2 ml, en verre incolore de type 1  
Système de fermeture : bouchon en caoutchouc (sans latex)  
Sertissage : bague en aluminium avec opercule rabattable

### Taille du conditionnement

60 flacons de poudre pour solution injectable  
60 flacons de solvant  
60 seringues de 3 ml  
60 seringues de 1 ml  
180 tampons alcoolisés

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Tout médicament non utilisé doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Avant la première utilisation, les patients doivent être formés par un professionnel de santé à l'utilisation et l'administration de Fuzeon.

Fuzeon doit uniquement être reconstitué avec 1,1 ml d'eau pour préparations injectables. Les patients doivent apprendre la façon d'ajouter l'eau pour préparations injectables et de tapoter doucement avec leur index jusqu'à ce que la poudre commence à se dissoudre. **Ils ne doivent jamais secouer le flacon ou le renverser pour mélanger. Cela entraînerait la formation d'un excès de mousse.** Lorsque la poudre commence à se dissoudre, ils peuvent laisser reposer le flacon afin de permettre la dissolution complète. La poudre peut mettre jusqu'à 45 minutes à se dissoudre en une solution. Le patient peut faire rouler doucement le flacon entre ses mains après avoir ajouté l'eau pour préparations injectables jusqu'à dissolution complète car cela peut réduire le temps que prend la poudre à se dissoudre. Avant d'utiliser la solution pour son injection, le patient doit effectuer un contrôle visuel du flacon afin de vérifier que le contenu est entièrement dissous et que la solution est claire, sans bulles ni particules. Si des particules en suspension sont visibles, le flacon ne doit pas être utilisé : il faut le jeter ou le retourner à la pharmacie.

Les flacons de solvant contiennent 2 ml d'eau pour préparations injectables dont 1,1 ml doivent être prélevés pour la reconstitution de la poudre. Les patients doivent être informés que le reste du solvant doit être éliminé.

Fuzeon ne contient aucun conservateur. Une fois reconstituée, la solution doit être injectée immédiatement. Si la solution reconstituée ne peut être injectée immédiatement, elle doit être conservée au réfrigérateur et utilisée dans un délai de 24 heures. La solution reconstituée conservée au froid doit être ramenée à température ambiante avant d'être injectée.

1 ml de la solution reconstituée sera injecté par voie sous-cutanée dans le haut du bras, l'abdomen ou la face antérieure de la cuisse. Chaque injection doit être pratiquée à un site différent du précédent et qui ne présente aucun signe de réaction locale. Les flacons sont à usage unique ; toute fraction inutilisée doit être jetée.

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

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Allemagne

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

EU/1/03/252/001

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 27 mai 2003

Date de dernier renouvellement : 27 mai 2008

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

11 octobre 2018

**N° CIP DU MÉDICAMENT ET CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE SPÉCIFIQUES A LA FRANCE**

3400936221857 : FUZEON 90 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable, boîte de 60 flacons de poudre + 60 flacons de solvant + 60 seringues de 3 ml + 60 seringues de 1 ml + 180 tampons imbibés d'alcool.

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.

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