

MONOGRAPHIE

Pr **FUZEON**[®]

enfuvirtide pour injection

Fioles à usage unique : 108 mg/fiole

Antiviral (inhibiteur de la fusion du VIH-1)

Hoffmann-La Roche Limitée
7070, Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 5M8

Date de rédaction :
2 juillet 2003

Date de révision :
25 mars 2020

www.rochecanada.com

Numéro de contrôle de la présentation : 235288

FUZEON[®] est une marque déposée de F. Hoffmann-La Roche SA, utilisée sous licence.
© Copyright 2003-2016, Hoffmann-La Roche Limitée

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE.....	15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE.....	18
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
ESSAIS CLINIQUES	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	24
MICROBIOLOGIE.....	25
TOXICOLOGIE	26
RÉFÉRENCES	34
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	35

PrFUZEON®

enfuvirtide pour injection

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation / concentration	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Injection sous-cutanée	Fiole à usage unique, 108 mg/ fiole	Mannitol <i>Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

FUZEON (enfuvirtide) est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux dans :

- le traitement de l'infection à VIH-1, chez les patients prétraités qui présentent des signes de réplication virale malgré un traitement antirétroviral en cours.

Personnes âgées (> 65 ans) : Les études cliniques sur FUZEON n'ont pas réuni suffisamment de sujets de 65 ans ou plus pour qu'on puisse déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes.

Enfants : L'innocuité et la pharmacocinétique de FUZEON n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 6 ans. Il existe des données limitées sur son administration à des enfants de 6 ans ou plus (voir ESSAIS CLINIQUES : Essais cliniques pédiatriques).

CONTRE-INDICATIONS

- FUZEON (enfuvirtide) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à l'un de ses ingrédients ou à une composante du contenant. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de cette monographie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Des réactions d'hypersensibilité ont été associées au traitement par FUZEON (enfuvirtide) chez < 1 % des sujets étudiés. Voir la section sur les réactions d'hypersensibilité ci-dessous.

Généralités

FUZEON doit toujours être utilisé en association avec d'autres antirétroviraux.

FUZEON ne doit pas être utilisé chez des patients qui en sont à leur premier traitement antirétroviral.

Les tampons d'alcool, nécessaires pour assurer un usage sécuritaire du produit, ne sont pas compris dans la trousse FUZEON. Il faut mentionner aux patients d'acheter des tampons d'alcool quand ils se font prescrire FUZEON (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR).

Personnes non infectées par le VIH

En théorie, la prise de FUZEON peut entraîner la formation d'anticorps anti-enfuvirtide présentant une réaction croisée avec la gp41 du VIH. Un test de détection d'anticorps anti-VIH par la technique ELISA pourrait donner un résultat faussement positif, mais un test de confirmation Western-Blot devrait donner un résultat négatif. FUZEON n'a pas fait l'objet d'études chez les personnes non infectées par le VIH.

Carcinogénèse et mutagenèse

Des études sur le pouvoir cancérogène de l'enfuvirtide chez l'animal sont en cours. L'enfuvirtide ne s'est avéré ni mutagène ni clastogène dans une série d'études *in vivo* et *in vitro* (voir TOXICOLOGIE : Pouvoir mutagène).

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été associées au traitement par FUZEON et sont parfois réapparues à la réadministration. De telles réactions sont survenues chez < 1 % des patients étudiés. Il pouvait s'agir des manifestations suivantes, seules ou en association : éruptions cutanées, fièvre, nausées et vomissements, frissons, raideur, hypotension et élévation des transaminases hépatiques sériques. Une réaction primaire à complexes immuns, une détresse respiratoire, une glomérulonéphrite et un syndrome de Guillain-Barré sont d'autres manifestations qui ont été constatées chez des sujets sous FUZEON et qui étaient peut-être médiées par le système immunitaire. L'apparition de signes ou de symptômes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité générale impose l'arrêt du traitement par FUZEON et la consultation immédiate d'un médecin. Le traitement par FUZEON ne doit pas être repris après la survenue de signes et de symptômes généraux compatibles avec une réaction d'hypersensibilité. On n'a pas cerné de facteurs de risque qui permettraient de prédire l'apparition ou la sévérité d'une hypersensibilité à FUZEON (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Système immunitaire

Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire : Des cas de syndrome de reconstitution immunitaire ont été signalés chez des patients recevant une polythérapie antirétrovirale, y compris FUZEON. Au début de la polythérapie antirétrovirale, un patient dont le système immunitaire répond à la thérapie peut présenter une réponse inflammatoire à des infections opportunistes torpides ou résiduelles (comme une infection par le complexe *Mycobacterium avium* [MAC] ou le cytomégalovirus [CMV], une pneumopathie à *Pneumocystis carinii* [PPC] ou une tuberculose [TB]), ce qui peut nécessiter une évaluation et un traitement supplémentaires.

On a aussi rapporté la survenue de troubles auto-immuns, comme la maladie de Basedow et le syndrome de Guillain-Barré, en contexte de reconstitution immunitaire; toutefois, ces troubles ont un délai d'apparition variable et peuvent se manifester plusieurs mois après l'instauration du traitement.

Appareil respiratoire

Pneumonie : Un taux plus élevé de pneumonie bactérienne a été observé chez les sujets sous FUZEON que chez les sujets témoins des essais cliniques de phase III (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). On ignore si FUZEON en est la cause. Il faut rechercher les signes et symptômes de pneumonie chez les patients infectés par le VIH, surtout en présence d'affections sous-jacentes susceptibles de les prédisposer à la pneumonie. Les facteurs de risque de pneumonie incluaient un faible nombre initial de lymphocytes CD4, une charge virale initiale élevée, la toxicomanie intraveineuse, le tabagisme et des antécédents de maladie pulmonaire.

Peau

Réactions au point d'injection : Les réactions au point d'injection sont les manifestations indésirables qui ont été associées le plus souvent à FUZEON (98 % des sujets des essais cliniques de phase III ont subi au moins une réaction au point d'injection). Il pouvait s'agir d'une douleur et de malaises, d'une induration, d'un érythème, de nodules et de kystes, de prurit ou d'une ecchymose. Des réactions au point d'injection qui nécessitaient un analgésique ou limitaient les activités habituelles ont été rapportées par 11 % des sujets (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Les patients doivent lire le Guide de l'administration de FUZEON pour savoir comment injecter correctement ce produit et comment rechercher l'apparition de signes ou de symptômes de cellulite ou d'infection locale.

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude contrôlée adéquate n'a été réalisée chez la femme enceinte. L'enfuvirtide n'a pas causé d'effets indésirables sur le produit de conception en développement lors d'études de tératologie menées chez la rate et la lapine dont l'exposition était respectivement 8,9 et 3,2 fois plus élevée que l'exposition thérapeutique humaine prévue. FUZEON ne doit être administré durant la grossesse que si les avantages potentiels justifient les risques potentiels pour le fœtus.

Registre sur les antirétroviraux et la grossesse

Le registre sur les antirétroviraux et la grossesse (*Antiretroviral Pregnancy Registry*) a été créé afin de permettre le suivi de l'évolution des fœtus et des mères ayant été exposées à des antirétroviraux au cours de la grossesse. Les médecins sont invités à y inscrire leurs patientes en composant le 1-800-258-4263.

Femmes qui allaitent : On ignore si l'enfuvirtide passe dans le lait humain. Des études ont mis en évidence un taux de radioactivité très faible dans le lait de rates qui avaient reçu de l'enfuvirtide radiomarqué au ³H. Vu le risque de transmission du VIH et les effets indésirables possibles de FUZEON pour le nourrisson, on doit déconseiller l'allaitement aux mères qui reçoivent ce médicament.

Enfants : L'innocuité et la pharmacocinétique de FUZEON n'ont pas été parfaitement établies chez les enfants de moins de 6 ans, car trop peu de patients de ce groupe d'âge ont participé aux études. Il existe des données limitées sur son efficacité chez les enfants de 6 ans ou plus (voir ESSAIS CLINIQUES : Essais cliniques pédiatriques).

Personnes âgées (> 65 ans) : Les études cliniques sur FUZEON n'ont pas réuni suffisamment de sujets de 65 ans ou plus pour qu'on puisse déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables du médicament

Pendant les études cliniques, les réactions indésirables les plus graves qui ont été observées avec FUZEON (enfuvirtide) étaient des réactions d'hypersensibilité et la pneumonie. Les réactions au point d'injection étaient les réactions indésirables le plus souvent associés à l'administration de FUZEON.

Réactions indésirables du médicament observées au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des réactions indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter ceux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détection des réactions indésirables d'un médicament et pour l'approximation des taux.

Le profil d'innocuité global de FUZEON (enfuvirtide) est basé sur 2120 patients qui ont reçu au moins 1 dose de FUZEON dans le cadre de divers essais cliniques. La population de l'analyse d'innocuité consiste en 2051 adultes, y compris 658 adultes qui ont été exposés à la dose recommandée pendant plus de 48 semaines, et 69 enfants.

L'évaluation des manifestations indésirables apparues pendant le traitement repose sur les données réunies des deux études de phase III, TORO-1 et TORO-2. Dans ces études, FUZEON a

été administré par voie sous-cutanée à raison de 90 mg *b.i.d.* en association avec un traitement de base à 663 patients. En tout, 334 patients témoins ont reçu uniquement un traitement antirétroviral de base. Lors des études TORO-1 et TORO-2, après la 8^e semaine d'étude, les patients sous traitement de base seul qui répondaient aux critères d'un échec virologique selon le protocole pouvaient changer leur traitement de base et y ajouter FUZEON. À la 48^e semaine d'étude, l'exposition cumulative à FUZEON + traitement de base était de 557 patients-années, et l'exposition au traitement de base seul, de 162 patients-années. En raison de cette différence d'exposition, les résultats d'innocuité sont exprimés en nombre de patients ayant présenté les diverses manifestations indésirables pour 100 patients-années d'exposition.

Le tableau 1 résume les manifestations indésirables, à l'exclusion des réactions au point d'injection, apparues pendant le traitement chez les sujets adultes des études de phase III (TORO-1 et TORO-2), indépendamment de leur sévérité et causalité. Ce tableau n'énumère que les manifestations qui sont survenues chez ≥ 2 patients pour 100 patients-années et à un taux plus élevé chez les patients traités par FUZEON; les manifestations survenues plus souvent chez les sujets témoins n'y figurent pas.

Tableau 1. Taux (pour 100 patients-années d'exposition) de certaines manifestations indésirables* apparues pendant le traitement chez ≥ 2 patients adultes pour 100 patients-années d'exposition et survenues plus souvent chez les patients sous FUZEON (études TORO-1 et TORO-2 réunies, 48 semaines)

Manifestation indésirable (par système, appareil ou organe)	FUZEON + traitement de base (N = 663)	Traitement de base (N = 334)
Exposition totale (patients-années)	557	162
Troubles du sang et du système lymphatique Lymphadénopathie	5,9	1,2
Troubles de l'oreille et du labyrinthe Vertige	3,6	0,6
Troubles oculaires Conjonctivite	4,1	2,5
Troubles digestifs Pancréatite Syndrome du reflux gastro-œsophagien	3,6 2,7	2,5 2,5
Troubles généraux et affections au point d'administration Maladie d'allure grippale Faiblesse	4,5 2,7	3,7 0,6
Infections et infestations Sinusite Grippe Papillome cutané Pneumonie Otite	9,5 6,5 6,6 3,6 2,2	6,2 6,2 3,1 0,6 1,2
Troubles du système immunitaire Hypersensibilité	2,0	1,9

Manifestation indésirable (par système, appareil ou organe)	FUZEON + traitement de base (N = 663)	Traitement de base (N = 334)
Exposition totale (patients-années)	557	162
Investigations		
Perte de poids	11,1	10,5
Élévation de la triglycémie	2,9	1,9
Hématurie	2,2	1,9
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Perte d'appétit	8,6	4,9
Anorexie	3,8	3,1
Hypertriglycémie	2,0	1,9
Diabète sucré	2,0	0,6
Troubles des muscles, du squelette, des tissus conjonctifs et des os		
Myalgie	7,0	5,6
Troubles du système nerveux		
Neuropathie périphérique	15,4	13,6
Hypoesthésie	2,9	1,9
Trouble d'attention	2,3	1,9
Tremblements	2,2	1,9
Troubles psychiatriques		
Anxiété	7,5	6,8
Irritabilité	2,3	1,9
Cauchemars	2,3	1,2
Troubles rénaux et urinaires		
Calcul rénal	2,3	1,2
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Congestion nasale	3,1	2,5
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Peau sèche	5,0	4,3
Eczéma séborrhéique	2,3	1,9
Érythème	2,2	1,2
Acné	2,0	0,6

* Réactions au point d'injection exclues

Des réactions d'hypersensibilité ont été imputées à FUZEON ($\leq 1\%$) et, dans certains cas, sont réapparues à la réadministration (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les manifestations qui ont été rapportées le plus souvent par les patients sous FUZEON + traitement de base, à l'exclusion des réactions au point d'injection, sont la diarrhée (38 pour 100 patients-années), la nausée (27 pour 100 patients-années) et la fatigue (24 pour 100 patients-années). Elles sont toutes survenues à une incidence plus faible chez ces patients que chez les patients sous traitement de base seul : diarrhée (73 pour 100 patients-années), nausée (50 pour 100 patients-années) et fatigue (38 pour 100 patients-années). En général, l'ajout de FUZEON au traitement antirétroviral de base n'a augmenté ni la fréquence ni la sévérité de la majorité des

manifestations indésirables.

Les taux des manifestations indésirables étaient similaires chez les patients qui sont passés à FUZEON après un échec virologique. La pneumonie et la lymphadénopathie sont les seules manifestations indésirables ayant un risque relatif statistiquement significatif pour le traitement par FUZEON comparativement au traitement de base seul. La majorité des manifestations indésirables étaient d'une intensité légère ou modérée.

L'incidence de pneumonie était de 3,6 épisodes/100 patients-années d'exposition chez les sujets sous FUZEON + traitement de base. D'après l'analyse de tous les diagnostics de pneumonie (pneumonie, pneumonie bactérienne, bronchopneumonie et termes apparentés) posés durant les essais cliniques de phase III, un taux plus élevé de pneumonie bactérienne a été observé chez les sujets sous FUZEON + traitement de base que chez ceux sous traitement de base seul (6,6 épisodes pour 100 patients-années *versus* 0,6 épisode pour 100 patients-années). Environ la moitié des sujets atteints de pneumonie ont dû être hospitalisés. Dans le groupe de FUZEON, trois décès ont été attribués à une pneumonie; ces trois sujets souffraient aussi de graves maladies liées au sida, qui ont contribué à leur décès. Les facteurs de risque de pneumonie incluaient un faible nombre initial de lymphocytes CD4, une charge virale initiale élevée, la toxicomanie intraveineuse, le tabagisme et des antécédents de maladie pulmonaire. On ignore si l'incidence accrue de pneumonie était liée à l'administration de FUZEON, mais elle impose la recherche de signes et symptômes de pneumonie chez les patients infectés par le VIH, surtout en présence d'affections sous-jacentes susceptibles de les prédisposer à la pneumonie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Dans des études non contrôlées durant lesquelles seule l'innocuité du traitement a été surveillée, un taux de 2,1 épisodes de pneumonie pour 100 patients-années a été constaté. La population de ces études d'innocuité comprenait 1166 patients dont l'exposition à FUZEON atteignait 522 patients-années. Trois cas de pneumonie ont entraîné le décès; les facteurs de risque de pneumonie étaient un faible nombre initial de lymphocytes CD4 dans deux de ces cas et des antécédents de pneumonie récurrente chez l'un d'eux.

Réactions au point d'injection

Les réactions au point d'injection sont les manifestations indésirables qui étaient associées le plus souvent à FUZEON. Pendant les études TORO-1 et TORO-2 réunies, 98 % des patients ont subi au moins 1 réaction au point d'injection et 4 % des patients ont cessé le traitement par FUZEON à cause de telles réactions (voir tableau 2). Les réactions au point d'injection sont généralement apparues durant la première semaine du traitement par FUZEON; dans la majorité des cas, il s'agissait d'une légère sensibilité ou d'une douleur modérée au point d'injection sans limitation des activités habituelles. Des réactions nécessitant un analgésique ou limitant les activités habituelles (réactions de grade 3) sont survenues chez 11 % des patients. L'intensité des douleurs et malaises associés aux réactions au point d'injection n'a pas augmenté avec la durée du traitement. Les signes ou symptômes de ces réactions ont duré en général ≤ 7 jours, et le nombre moyen de réactions au point d'injection visibles au moment d'une visite de l'étude était ≤ 5 (chez les patients présentant des réactions au point d'injection visibles, dont la proportion était de 72 %). Chez 24 % des patients, une réaction au point d'injection a duré plus de 7 jours. Le tableau 2 résume les signes et symptômes des réactions au point d'injection. Une infection au point d'injection (y compris un abcès ou une cellulite) a été signalée chez 2,4 patients pour

100 patients-années.

Tableau 2. Résumé des signes et symptômes des réactions au point d'injection à l'enfuvirtide signalées durant les études TORO-1 et TORO-2 réunies, de 48 semaines (% des sujets)

	N = 663		
Taux d'abandon dû à des réactions au point d'injection	4 %		
Catégorie de manifestations	FUZEON + traitement de base ^a	% de manifestations de grade 3	% de manifestations de grade 4
Douleur ou malaise	96 %	11 % ^b	0 % ^b
Induration	90 %	44 % ^c	19 % ^c
Érythème	91 %	24 % ^d	11 % ^d
Nodules et kystes	80 %	29 % ^e	0,2 % ^e
Prurit	65 %	4 % ^f	S.O. ^f
Ecchymose	52 %	9 % ^g	5 % ^g

a Manifestation de grade quelconque

b Grade 3 = douleur intense nécessitant un analgésique (ou un analgésique narcotique pendant ≤ 72 heures) ou limitant les activités habituelles; grade 4 = douleur intense nécessitant une hospitalisation ou sa prolongation, entraînant le décès ou une incapacité persistante ou importante, menaçant la vie ou étant d'une importance médicale.

c Grade 3 = diamètre moyen ≥ 25 mm mais < 50 mm; grade 4 = diamètre moyen ≥ 50 mm.

d Grade 3 = diamètre moyen ≥ 50 mm mais < 85 mm; grade 4 = diamètre moyen ≥ 85 mm.

e Grade 3 = ≥ 3 cm; grade 4 = écoulement.

f Grade 3 = réfractaire à un traitement topique ou nécessitant un traitement oral ou parentéral; grade 4 non défini.

g Grade 3 = > 3 cm mais ≤ 5 cm; grade 4 = > 5 cm.

Une étude randomisée, non à l'insu, en mode croisé et incluant 4 cohortes (n = 66) a été menée pour évaluer les effets de l'application d'un léger massage manuel, d'un linge chaud et humide ou d'hydrocortisone topique (crème à 1 %), ainsi que de l'injection faite par le patient ou par une autre personne. La sévérité des signes et symptômes des réactions au point d'injection a été comparée entre chacune de ces interventions et l'absence d'intervention (groupe témoin), en se basant sur les déclarations des patients et les évaluations cliniques. En règle générale, le léger massage manuel et l'injection faite par une autre personne semblent être les interventions qui, pour certains patients, présentent un léger avantage quant à la réduction de la sévérité des signes et symptômes des réactions au point d'injection.

Manifestations indésirables chez les enfants

FUZEON a été étudié chez 69 patients âgés de 4 à 16 ans, dont l'exposition à FUZEON a varié de 1 dose à 134 semaines. Durant les essais cliniques, les manifestations indésirables qui ont été observées chez les enfants étaient similaires à celles observées chez les patients adultes.

Manifestations indésirables peu courantes apparues au cours des essais cliniques

Les manifestations indésirables suivantes ont été signalées chez au moins 1 patient, mais on ignore si FUZEON en est la cause.

Troubles sanguins et lymphatiques : thrombopénie accompagnée de neutropénie et de fièvre.

Troubles cardiaques : angine de poitrine instable.
Troubles endocriniens et métaboliques : hyperglycémie.
Troubles digestifs : constipation, douleurs abdominales hautes.
Troubles généraux : asthénie.
Troubles hépato-biliaires : hépatite toxique, stéatose hépatique.
Troubles du système immunitaire : réaction d'hypersensibilité croissante à l'abacavir.
Infections : sepsis, herpès.
Investigations : augmentation de l'amylase, de la lipase, de l'AST, de la GGT.
Troubles du système nerveux : perturbation du goût, syndrome de Guillain-Barré (mortel), paralysie du sixième nerf crânien.
Troubles psychiatriques : insomnie, dépression.
Troubles rénaux et urinaires : glomérulonéphrite, nécrose tubulaire, défaillance rénale, insuffisance rénale (parfois mortelle).
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : pneumopathie, détresse respiratoire, toux.
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : prurit.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Le tableau 3 énumère les anomalies biologiques apparues pendant le traitement chez au moins 2 patients pour 100 patients-années et plus souvent chez ceux sous FUZEON + traitement de base que chez ceux sous traitement de base seul, pour les études TORO-1 et TORO-2 réunies.

Tableau 3. Pourcentage des anomalies biologiques apparues pendant le traitement chez ≥ 2 patients adultes pour 100 patients-années d'exposition et plus souvent chez les patients sous FUZEON (études TORO-1 et TORO-2 réunies, 48 semaines)

Paramètre biologique	Grade	FUZEON + traitement de base	Traitement de base
		N = 663	N = 334
ALT			
Gr. 3	> 5-10 x LSN	4,8	4,3
Gr. 4	> 10 x LSN	1,4	1,2
Créatine phosphokinase (U/L)			
Gr. 3	> 5-10 x LSN	8,3	8,0
Gr. 4	> 10 x LSN	3,1	8,6
Éosinophilie			
1-2 X LSN (0,7 x 10 ⁹ /L)	0,7-1,4 x 10 ⁹ /L	10,8	3,7
> 2 X LSN (0,7 x 10 ⁹ /L)	> 1,4 x 10 ⁹ /L	2,2	1,8
Hémoglobine (g/dL)			
Gr. 3	6,5-7,9 g/dL	2,0	1,9
Gr. 4	< 6,5 g/dL	0,7	1,2

Manifestations indésirables signalées après la commercialisation du produit

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : amyloïdose cutanée au point d'injection

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Médicaments métabolisés par le CYP450

Les résultats d'études *in vitro* et *in vivo* permettent de penser que des interactions médicamenteuses importantes sont peu probables entre l'enfuvirtide et les médicaments concomitants métabolisés par les enzymes du CYP450.

Antirétroviraux

Aucune interaction avec un autre antirétroviral qui justifierait un ajustement de la dose de l'enfuvirtide ou de l'autre antirétroviral n'a été trouvée.

Interactions médicament-médicament

Influence de FUZEON (enfuvirtide) sur le métabolisme des médicaments concomitants :

Selon les résultats d'une étude sur des microsomes humains *in vitro*, l'enfuvirtide n'est pas un inhibiteur des enzymes du CYP450. Lors d'une étude sur le métabolisme humain *in vivo* (N = 12), FUZEON à la dose recommandée de 90 mg *b.i.d.* n'a pas modifié l'activité métabolique du CYP3A4, du CYP2D6 et de la N-acétyltransférase, a augmenté l'activité métabolique du CYP2C19 de 13 % (IC à 90 % : -2 % à +28 %) et celle du CYP2E1 de 8 % (IC à 90 % : -13 % à +29 %) et a réduit l'activité métabolique du CYP1A2 de 6 % (IC à 90 % : -29 % à +17 %).

Influence des médicaments concomitants sur le métabolisme de l'enfuvirtide : Dans d'autres études d'interactions pharmacocinétiques, la coadministration de ritonavir (N = 12), de saquinavir-ritonavir (N = 12) et de rifampine (N = 12) n'a pas entraîné d'interactions pharmacocinétiques cliniquement importantes avec FUZEON (voir tableau 4).

Tableau 4. Effet du ritonavir, du saquinavir-ritonavir et de la rifampine sur la pharmacocinétique de l'enfuvirtide (90 mg *b.i.d.*) à l'état d'équilibre*

Médicament concomitant	Dose du médicament concomitant	N	% de changement du paramètre pharmacocinétique de l'enfuvirtide ^{†#} (IC à 90 %)		
			C _{max}	ASC	C _{min}
Ritonavir	200 mg <i>b.i.d.</i> pendant 4 jours	12	↑24 (↑9 à ↑41)	↑22 (↑8 à ↑37)	↑14 (↑2 à ↑28)
Saquinavir-ritonavir	1000-100 mg <i>b.i.d.</i> pendant 4 jours	12	↔	↑14 (↑5 à ↑24)	↑26 (↑17 à ↑35)
Rifampine	600 mg <i>q.d.</i> pendant 10 jours	12	↔	↔	↓15 (↓22 à ↓7)

* Les études étaient des essais croisés, menés chez des sujets VIH-1+.

[†]↑ = augmentation; ↓ = diminution; ↔ = aucun effet (↑ ou ↓ < 10 %)

[#] Aucune interaction n'était cliniquement significative.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes : La posologie recommandée de FUZEON (enfuvirtide) est de 90 mg (1 mL) *b.i.d.*, par voie sous-cutanée dans le haut du bras, le devant de la cuisse ou l'abdomen. L'injection doit être donnée à un point d'injection différent du précédent et exempt de réaction visible due à une dose antérieure. Ne pas donner l'injection dans un grain de beauté, une verrue, une cicatrice, une ecchymose et le nombril (voir PARTIE III : Guide de l'administration de FUZEON).

Enfants : Il n'existe pas suffisamment de données à l'appui d'une recommandation posologique pour les enfants âgés de moins de 6 ans. Sur la base de données limitées collectées chez des patients de 6 à 16 ans, on s'attend à ce que l'injection de 2,0 mg/kg *b.i.d.* jusqu'à concurrence de 90 mg *b.i.d.*, par voie sous-cutanée dans le haut du bras, le devant de la cuisse ou l'abdomen produise des concentrations plasmatiques d'enfuvirtide similaires à celles atteintes chez les patients adultes recevant 90 mg *b.i.d.* L'injection doit être donnée à un point d'injection différent du précédent et exempt de réaction visible due à une dose antérieure. Ne pas donner l'injection dans un grain de beauté, une verrue, une cicatrice, une ecchymose et le nombril (voir Guide de l'administration). Le tableau 5 précise la dose de FUZEON en fonction du poids corporel. Il convient de peser régulièrement l'enfant et d'ajuster sa dose de FUZEON en conséquence.

Tableau 5. Schéma posologique — Enfants

Poids		Dose biquotidienne (mg)	Volume à injecter (90 mg d'enfuvirtide par mL)
Kilogrammes (kg)	Livres (lb)		
11,0 à 15,5	24,2 à 34,1	27	0,3 mL
15,6 à 20,0	34,2 à 44,0	36	0,4 mL
20,1 à 24,5	44,1 à 53,9	45	0,5 mL
24,6 à 29,0	54,0 à 63,8	54	0,6 mL
29,1 à 33,5	63,9 à 73,7	63	0,7 mL
33,6 à 38,0	73,8 à 83,6	72	0,8 mL
38,1 à 42,5	83,7 à 93,5	81	0,9 mL
≥ 42,6	≥ 93,6	90	1,0 mL

Dose oubliée

Si vous avez oublié de prendre une dose de FUZEON, prenez-la le plus tôt possible et prenez la dose suivante à l'heure prévue. Si vous avez oublié de prendre votre dose de FUZEON et que vous devriez bientôt prendre la dose suivante, attendez un peu et prenez la dose suivante à l'heure prévue. Ne prenez jamais deux doses de FUZEON en même temps.

Administration

Pour des directives détaillées, voir PARTIE III : Guide d'administration de FUZEON.

Avant d'insérer l'aiguille, il faut s'assurer d'utiliser de l'alcool à friction, des tampons d'alcool

ou un autre antiseptique pour stériliser les fioles et la peau afin d'éviter la contamination par des microorganismes (voir PARTIE III : Guide d'administration de FUZEON). Les antiseptiques à employer pour la stérilisation ne sont pas compris dans la trousse pratique FUZEON et doivent être achetés séparément. Au moment de remettre l'ordonnance de FUZEON aux patients, il faut leur mentionner de se procurer des tampons d'antiseptique.

FUZEON ne doit être reconstitué qu'avec 1,1 mL d'eau stérile pour injection. Une fois l'eau ajoutée, tapoter doucement la fiole pendant 10 secondes, puis la déposer jusqu'à la dissolution complète de la poudre, ce qui peut prendre jusqu'à 45 minutes. Avant de prélever la solution à administrer, inspecter visuellement la fiole pour s'assurer que le contenu est entièrement dissous et que la solution est limpide, incolore et dépourvue de bulles ou de particules. Si des particules sont visibles, ne pas utiliser la fiole et la jeter ou la retourner à la pharmacie.

FUZEON ne contient aucun agent de conservation. Une fois reconstitué, FUZEON devrait être injecté immédiatement. Si c'est impossible, le produit reconstitué doit être gardé au réfrigérateur dans sa fiole jusqu'à son administration et utilisé dans les 24 heures. La solution reconstituée réfrigérée doit être portée à la température ambiante avant d'être injectée, et il faut inspecter de nouveau la fiole visuellement pour s'assurer que le contenu est entièrement dissous et que la solution est limpide, incolore et dénuée de bulles ou de particules.

La solution reconstituée doit être injectée par voie sous-cutanée dans le haut du bras, l'abdomen ou le devant de la cuisse. L'injection doit être donnée à un point d'injection différent du précédent et exempt de réaction visible. Ne pas donner l'injection dans un grain de beauté, une verrue, une cicatrice, une ecchymose et le nombril. Une fiole ne peut servir qu'une fois; la solution inutilisée doit être jetée.

Les patients doivent communiquer avec leur professionnel de la santé s'ils ont la moindre question sur l'administration de FUZEON. On doit leur enseigner à reconnaître les signes et symptômes des réactions au point d'injection et leur dire quand communiquer avec leur professionnel de la santé à propos de ces réactions.

Reconstitution

Volume de la fiole de FUZEON	Volume de solvant nécessaire par fiole de FUZEON	Volume approximatif du mélange obtenu	Concentration nominale par mL
3 mL	1,1 mL	1,2 mL	90 mg/mL*

*1 mL de solution reconstituée contient 90 mg d'enfuvirtide, comme l'indique l'étiquette.

FUZEON ne doit être reconstitué qu'avec le solvant fourni, soit 1,1 mL d'eau stérile pour injection. La solution reconstituée devrait être injectée immédiatement. Si c'est impossible, elle doit être réfrigérée jusqu'à son administration et utilisée dans les 24 heures.

SURDOSAGE

Aucun rapport n'a fait état d'un surdosage aigu à FUZEON (enfuvirtide) chez un humain. La dose la plus élevée administrée dans le cadre d'un essai clinique est de 180 mg par voie sous-cutanée chez 12 patients. Ces patients n'ont présenté aucune manifestation indésirable qui n'a pas été observée à la dose recommandée. Il n'existe aucun antidote particulier pour FUZEON. Le traitement d'un surdosage devrait comprendre des mesures générales de maintien des fonctions vitales.

Pour la prise en charge de tout surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

FUZEON (enfuvirtide) est un inhibiteur de la fusion du VIH-1 médiée par la gp41. Il est tiré d'un motif naturel : des résidus d'acides aminés (643-678) de la glycoprotéine transmembranaire gp41 de la souche LAI du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1_{LAI}).

L'enfuvirtide empêche le VIH-1 d'entrer dans des cellules en inhibant la fusion de l'enveloppe virale et de la membrane cellulaire. L'enfuvirtide prévient les changements conformationnels nécessaires à cette fusion en se fixant sur la première heptade répétée (HR1) de la sous-unité gp41 de l'enveloppe virale.

Activité antivirale *in vitro* : L'activité antivirale *in vitro* de l'enfuvirtide a été évaluée en infectant différents types de cellules CD4+ par des isolats cliniques et des souches de laboratoire du VIH-1. La CI₅₀ (concentration inhibitrice à 50 %) de l'enfuvirtide pour des isolats cliniques et souches de laboratoire représentant les sous-types A à G du VIH-1 a varié de 4 à 280 nM (18 à 1260 ng/mL). La CI₅₀ mesurée avec un dosage cMAGI a varié de 0,089 à 107 nM (0,4 à 480 ng/mL) pour des isolats cliniques obtenus au début d'une étude chez 130 sujets. (Voir MICROBIOLOGIE : Activité antivirale *in vitro*.) La relation entre la sensibilité *in vitro* du VIH-1 à l'enfuvirtide et l'inhibition de la réplication du VIH-1 chez l'humain n'a pas été déterminée.

Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques de l'enfuvirtide ont été évaluées chez des adultes et des enfants infectés par le VIH-1.

Tableau 6. Résumé des paramètres pharmacocinétiques de FUZEON chez les patients infectés par le VIH-1

C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (h)	ASC _{0-∞} (µ•h/mL)	Clairance (L/h)	Volume de distribution (L)*
4,59	3,8	55,8	1,7	5,5

*Administration intraveineuse d'une dose de 90 mg de FUZEON

Absorption : Après l'administration sous-cutanée d'une seule dose de 90 mg de FUZEON dans l'abdomen de 12 patients infectés par le VIH-1, la C_{max} moyenne (± ET) était de 4,59 ± 1,5 µg/mL; l'ASC, de 55,8 ± 12,1 µg•h/mL et la biodisponibilité absolue (la dose intraveineuse de 90 mg servant de référence), de 84,3 % ± 15,5 %.

L'absorption sous-cutanée de l'enfuvirtide est essentiellement proportionnelle à la dose administrée dans l'intervalle de 45 à 180 mg. L'absorption sous-cutanée de la dose de 90 mg est comparable, qu'elle soit injectée dans l'abdomen, la cuisse ou le bras. Dans 4 études (N = 9 à 12), la concentration plasmatique minimale moyenne à l'état d'équilibre a varié de 2,6 à 3,4 µg/mL.

Distribution : La moyenne (\pm ET) du volume de distribution à l'état d'équilibre après l'administration intraveineuse d'une dose de 90 mg de FUZEON (n = 12) était de $5,5 \pm 1,1$ litres. L'enfuvirtide est lié à 92 % aux protéines plasmatiques de sang infecté par le VIH, entre les concentrations de 2 et 10 $\mu\text{g/mL}$. Il est lié principalement à l'albumine et dans une moindre mesure à l' α 1-glycoprotéine acide. L'enfuvirtide n'était pas déplacé de ses sites de liaison par le saquinavir, le nelfinavir, le lopinavir, l'éfavirenz, la névirapine, l'amprénavir, l'itraconazole, le midazolam ni la warfarine. L'enfuvirtide n'a pas déplacé la warfarine, le midazolam, l'amprénavir ni l'éfavirenz de leurs sites de liaison.

On a signalé des concentrations négligeables d'enfuvirtide dans le liquide céphalorachidien d'un petit nombre de patients infectés par le VIH. Il se peut que la taille de la molécule soit trop grande pour pouvoir traverser la barrière hémato-encéphalique.

Métabolisme : Étant un peptide, l'enfuvirtide devrait être décomposé en ses acides aminés constitutifs, et ces derniers devraient ensuite se retrouver dans le capital des acides aminés de l'organisme.

Lors d'études sur des microsomes et des hépatocytes humains *in vitro*, l'hydrolyse du groupe amide de la phénylalanine, l'acide aminé C-terminal, a produit une déamidation indépendante du NADPH. Le métabolite déamidé produit a été décelé dans le plasma humain après l'administration d'enfuvirtide, son ASC variant entre 2,4 % et 15 % de l'ASC de l'enfuvirtide.

Élimination : Aucune étude de bilan massique n'a été réalisée chez l'humain pour déterminer la ou les voies d'élimination de l'enfuvirtide, mais celles qui ont été effectuées chez des rongeurs avec du ^3H -enfuvirtide ont indiqué que la radioactivité n'avait pas été complètement récupérée dans les excréments 7 jours après l'administration. Après l'injection sous-cutanée d'une dose de 90 mg d'enfuvirtide (N = 12), la demi-vie d'élimination moyenne \pm ET de l'enfuvirtide était de $3,8 \pm 0,6$ h et sa clairance moyenne \pm ET, de $1,7 \pm 0,4$ L/h.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : La pharmacocinétique de l'enfuvirtide a été étudiée chez 25 patients âgés de 5 à 16 ans (un enfant de 5 ans a été étudié), à la dose de 2 mg/kg. Les données d'un patient ont été exclues, sa valeur d' $\text{ASC}_{12\text{h}}$ étant très faible. Chez les 24 autres enfants recevant la dose de 2 mg/kg *b.i.d.*, l' $\text{ASC}_{12\text{h}}$ moyenne \pm ET à l'état d'équilibre était de $53,6 \pm 21,8$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$; la C_{max} , de $6,3 \pm 2,3$ $\mu\text{g/mL}$, la C_{min} , de $3,0 \pm 1,5$ $\mu\text{g/mL}$ et la clairance apparente, de 40 ± 16 mL/h/kg.

Une dose de 2 mg/kg *b.i.d.* (maximum 90 mg *b.i.d.*) devrait produire des concentrations plasmatiques d'enfuvirtide similaires à celles observées chez les patients adultes recevant 90 mg *b.i.d.*

Personnes âgées : La pharmacocinétique de l'enfuvirtide n'a pas été étudiée chez des patients de plus de 65 ans.

Sexe et poids : Une analyse des concentrations plasmatiques de sujets d'essais cliniques a révélé

que la clairance de l'enfuvirtide était 20 % plus faible chez la femme que chez l'homme et qu'elle augmentait avec le poids indépendamment du sexe (20 % plus élevée chez un patient de 100 kg et 20 % plus faible chez un patient de 40 kg que chez un patient de 70 kg). Ces changements n'étant pas jugés pertinents sur le plan clinique, un ajustement de la dose n'est cependant pas nécessaire.

Race : Une analyse des concentrations plasmatiques de sujets d'essais cliniques a révélé que la clairance de l'enfuvirtide des Noirs n'était pas différente de celle des Blancs. D'autres études pharmacocinétiques permettent de croire en l'absence de différence entre les Asiatiques et les Blancs après un ajustement selon le poids corporel.

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique de l'enfuvirtide n'a pas été étudiée en présence d'une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : Une analyse des concentrations plasmatiques de sujets d'essais cliniques a indiqué que la clairance de l'enfuvirtide ne subissait aucun changement cliniquement pertinent chez les patients dont la clairance de la créatinine dépassait 35 mL/min. D'après les résultats d'une étude qui comptait des patients atteints d'insuffisance rénale, la clairance de l'enfuvirtide a été réduite de 38 % chez les patients dont l'insuffisance rénale était marquée (n = 4) et de 14 à 28 % chez ceux dont l'insuffisance rénale était terminale et qui étaient maintenus sous dialyse (n = 8), comparativement aux patients dont la fonction rénale était normale (n = 8). Ces résultats concordaient avec l'éventail des valeurs obtenues chez des patients ayant participé aux études pivots et dont la fonction rénale était normale. L'hémodialyse n'a pas eu d'effet significatif sur la clairance de l'enfuvirtide. Compte tenu de ces résultats, aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients présentant une dysfonction rénale, y compris ceux sous hémodialyse.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Poudre pour solution : Conserver entre 15 et 30 °C.

Solution reconstituée : Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) pendant un maximum de 24 heures.

La solution de FUZEON qui reste dans la fiole à usage unique après l'injection doit être jetée. Il y a lieu de limiter la libération de produits pharmaceutiques dans l'environnement. Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées, et il faut éviter de les mettre aux ordures ménagères. Utilisez les « systèmes de récupération » s'il en existe dans votre région.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Composition

FUZEON est une poudre lyophilisée, stérile, blanche ou blanc cassé. Chaque fiole à usage unique contient 108 mg d'enfuvirtide. La reconstitution avec de l'eau stérile pour injection donne une solution de 90 mg/mL d'enfuvirtide. Les ingrédients non médicinaux sont l'acide chlorhydrique, le carbonate de sodium, l'hydroxyde de sodium et le mannitol.

Présentation

La poudre FUZEON pour solution injectable par voie sous-cutanée se présente en fioles à usage unique contenant 108 mg d'enfuvirtide.

FUZEON est disponible en trousse pratiques institutionnelles ou à usage personnel contenant :

- 60 fioles de FUZEON, 60 fioles de 2 mL de solvant (eau stérile pour injection), des seringues* pour reconstitution et des seringues* pour administration

* Seringues fabriquées par Terumo (Philippines) Corporation, 124 East Main Avenue, Laguna Technopark, Binan, Laguna, Philippines.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

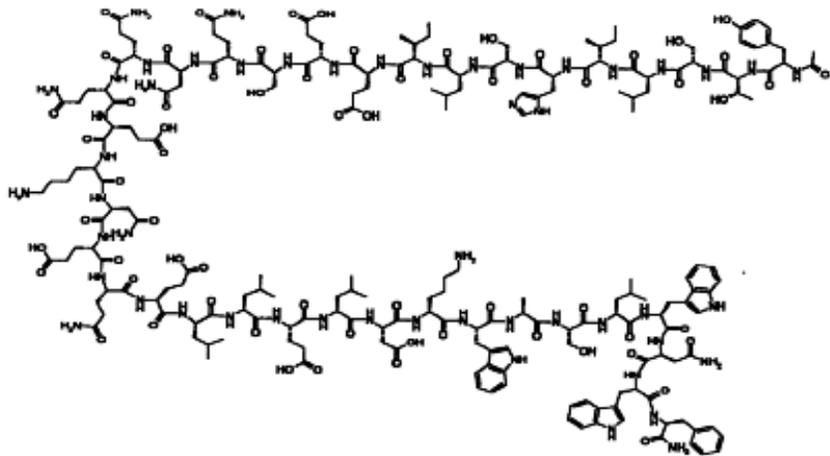
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Enfuvirtide

Nom chimique L'enfuvirtide est un peptide synthétique linéaire de 36 acides aminés, composé de résidus naturels d'acides L-aminés. Voici sa séquence primaire d'acides aminés :

Ac-Tyr-Thr-Ser-Leu-Ile-His-Ser-Leu-Ile-Glu-Glu-Ser-Gln-Asn-Gln-Gln-Glu-Lys-Asn-Glu-Gln-Glu-Leu-Leu-Glu-Leu-Asp-Lys-Trp-Ala-Ser-Leu-Trp-Asn-Trp-Phe-NH₂

Formule développée :



Masse moléculaire : 4492 Da

Formule moléculaire : C₂₀₄H₃₀₁N₅₁O₆₄

Forme physique : L'enfuvirtide est un solide amorphe, blanc ou blanc cassé.

Solubilité : L'enfuvirtide est insoluble ou très peu soluble dans la plupart des solvants organiques, sauf le diméthylformamide et l'acide acétique glacial. L'enfuvirtide est plus soluble dans le diméthylformamide que dans l'acide acétique glacial. L'enfuvirtide a une solubilité similaire en présence de cations ammonium et sodium par rapport au potassium. En général, sa solubilité diminue légèrement à mesure que la concentration du tampon augmente. Sa solubilité dans l'eau pure est négligeable.

pH : L'enfuvirtide est insoluble à un faible pH, et sa solubilité augmente avec le pH, avec une inflexion très prononcée vers 6,1. L'extrapolation des données entre les pH de 6,40 à 8,61 indique qu'on peut s'attendre à une solubilité de 296 mg/mL à un pH de 11,0.

Point de fusion : L'enfuvirtide ne fond pas, mais il se décompose à la chaleur et ce phénomène apparaît vers 189 °C.

ESSAIS CLINIQUES

Études chez des patients ayant déjà reçu des antirétroviraux

Les études TORO-1 et TORO-2 sont des essais multicentriques, ouverts, randomisés, contrôlés, menés chez des sujets infectés par le VIH-1 qui étaient virémiques même s'ils avaient reçu un traitement préalable de 3 à 6 mois par un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse et un inhibiteur de la protéase, ou qui étaient virémiques et présentaient une résistance ou une intolérance documentées à au moins un membre de chacune de ces trois classes d'antirétroviraux.

Tous les patients ont reçu un traitement de base individualisé incluant 3 à 5 antirétroviraux choisis en fonction de leurs antécédents thérapeutiques et des résultats des tests de résistance génotypiques et phénotypiques effectués au départ. Les patients ont été randomisés dans le rapport 2/1 pour recevoir soit FUZEON (enfuvirtide) 90 mg *b.i.d.* avec le traitement de base, soit le traitement de base seul.

Les caractéristiques démographiques des sujets des études TORO-1 et TORO-2 figurent dans le tableau 7. Ces sujets avaient été exposés à un nombre médian de 12 antirétroviraux pendant une durée médiane de 7 ans.

Tableau 7. Caractéristiques démographiques des sujets des études TORO-1 et TORO-2 réunies

	FUZEON + traitement de base	Traitement de base
	N = 661	N = 334
Sexe		
Masculin	90 %	90 %
Féminin	10 %	10 %
Race		
Blanche	89 %	89 %
Noire	8 %	7 %
Âge moyen (ans) (extrêmes)	42 (16-67)	43 (24-82)
Quantité initiale médiane d'ARN VIH-1 (log ₁₀ copies/mL)	5,2 (3,5-6,7)	5,1 (3,7-7,1)
Nombre initial médian de cellules CD4 (cellules/mm ³)	88 (1-994)	97 (1-847)

Le pourcentage des patients dont la charge virale était < 400 copies/mL au bout de 48 semaines de traitement était de 34 % dans le groupe de FUZEON + traitement de base et de 13 % dans le groupe sous traitement de base seul (voir tableau 8).

Tableau 8. Résultats du traitement randomisé obtenus à la 48^e semaine (études TORO-1 et TORO-2 réunies)

Résultats	FUZEON + traitement de base 90 mg <i>b.i.d.</i>	Traitement de base
	N = 661	N = 334
Changement de la quantité d'ARN VIH-1 par rapport au départ (log ₁₀ copies/mL) ^{*v}	-1,4	-0,5
Changement du nombre de cellules CD4+ par rapport au départ (cellules/mm ³) ^{#v}	+91	+45
Réduction de la quantité d'ARN VIH ≥ 1 log par rapport au départ ^{**v}	304 (46 %)	61 (18 %)
Quantité d'ARN VIH < 400 copies/mL ^{**v}	225 (34 %)	44 (13 %)
Quantité d'ARN VIH < 50 copies/mL ^{**v}	154 (23 %)	27 (8 %)
Délai avant l'échec virologique ^{##} (semaines)	32	11
Abandon pour réactions indésirables/maladie intercurrente/anomalies biologiques [†]	9 %	11 %
Abandon pour réactions au point d'injection [†]	4 %	Sans objet
Abandon pour d'autres raisons ^{†§ø}	13 %	25 %

* D'après les résultats de l'analyse selon l'intention de traiter (ITT) des données réunies des études TORO-1 et TORO-2 (pour les sujets qui ont été perdus de vue, ont abandonné le traitement ou ont changé de traitement, la charge virale de la 48^e semaine est la charge virale initiale).

Dernière valeur reportée

Échec virologique selon le protocole (réduction de la charge virale n'atteignant pas 0,5 log à la 8^e semaine ou 1,0 log à la 16^e semaine, ou augmentation de 1,0 log après une réduction de 2,0 log); chaque critère était confirmé par une seconde détermination de la charge virale au moins 2 semaines plus tard.

† Pourcentages basés sur la population de l'analyse d'innocuité : FUZEON + traitement de base (N = 663) et traitement de base (N = 334). Dénominateur pour les patients qui n'ont pas changé de traitement : N = 112.

§ Selon le jugement de l'investigateur.

ø Y compris les abandons pour perte de vue, refus de traitement ou autre raison.

v $p < 0,0001$

** Algorithme de la FDA

Essais cliniques chez les enfants

Cinquante-six enfants infectés par le VIH-1, âgés de 3 à 16 ans ont reçu FUZEON dans le cadre de deux essais cliniques ouverts, à un seul groupe. Les manifestations indésirables observées chez ces enfants étaient similaires à celles observées chez les adultes.

L'étude T20-204 était un essai multicentrique, ouvert, visant à évaluer l'innocuité et l'activité antivirale de FUZEON chez des enfants prétraités. Quatorze sujets de 3 à 12 ans (médiane de 8 ans) ont été recrutés. Au départ, le nombre médian de cellules CD4 était de 523 cellules/ μ L et la quantité médiane d'ARN VIH-1, de 4,5 log₁₀ copies/mL.

Sur les 14 sujets, 11 ont suivi leur traitement pendant 48 semaines. À la 48^e semaine, la quantité d'ARN VIH-1 avait diminué de $\geq 1 \log_{10}$ chez 6 sujets sur 14 (43 %) et était inférieure à 400 copies/mL chez 4 sujets sur 14 (29 %). Dans la population traitée, le changement médian de la quantité d'ARN VIH-1 et du nombre de cellules CD4 par rapport au départ était de $-1,24 \log_{10}$ copies/mL et de 237 cellules/ μ L respectivement.

L'étude T20-310 est un essai multicentrique, ouvert, en cours, visant à évaluer la pharmacocinétique, l'innocuité et l'activité antivirale de FUZEON chez des enfants et des adolescents prétraités. Quarante-deux sujets de 5 à 16 ans (médiane de 12 ans) ont été recrutés pour cette étude. Au départ, le nombre médian de cellules CD4 était de 94 cellules/ μ L et la quantité médiane d'ARN VIH-1, de $5,0 \log_{10}$ copies/mL. L'évaluation de l'activité antivirale se poursuit.

En outre, 13 enfants ont reçu FUZEON dans le cadre d'études d'innocuité en cours.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique non clinique

Les paramètres pharmacocinétiques de l'enfuvirtide chez le rat et le singe sont similaires, étant caractérisés par un faible volume de distribution, une faible clairance systémique et une brève demi-vie d'élimination terminale. On a identifié un métabolite de l'enfuvirtide, le Ro 50-6343, qui est formé par l'hydrolyse du groupe amide du résidu phénylalanine C-terminal. Les caractéristiques pharmacocinétiques et métaboliques de l'enfuvirtide sont comparables chez l'animal et chez l'humain.

L'administration intraveineuse d'une dose d'enfuvirtide en bolus a produit une courbe biphasique de la concentration plasmatique en fonction du temps chez le rat et le singe; la demi-vie de la phase terminale variait de 1,4 à 2,4 heures et de 2,9 à 3,8 heures respectivement. L'enfuvirtide est facilement absorbé chez le singe, comme chez l'humain, après une injection s.c., les concentrations atteignant leur maximum de 1 à 3 heures après l'injection. Chez le singe, la biodisponibilité absolue variait de 54 à 133 %. Chez le rat, l'absorption de l'enfuvirtide après une injection s.c. dépend de la dose, la fraction absorbée diminuant à mesure que la dose augmente.

Le pourcentage de liaison de l'enfuvirtide aux protéines plasmatiques était de 95 à 99 % dans le plasma de volontaires sains et de 92 % dans celui de sujets VIH+. L'albumine était la principale protéine liante (95 %); une liaison relativement faible (37 à 59 %) était associée à l' α_1 -glycoprotéine acide. L'enfuvirtide n'a pas manifesté d'interactions importantes par déplacement des sites de liaison protéiques avec la warfarine, le midazolam, l'itraconazole ou plusieurs médicaments anti-VIH. Des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains n'ont mis en évidence aucun effet inhibiteur marqué de l'enfuvirtide sur l'activité métabolique de plusieurs isozymes du cytochrome P450. Une légère diminution de l'activité de CYP2C19 a été observée à une forte concentration d'enfuvirtide. Ces études sur les interactions par inhibition compétitive ou enzymatique permettent de penser que le risque d'interactions médicamenteuses est minime avec l'enfuvirtide.

Les données sur la distribution et l'excrétion de la radioactivité après l'administration de ^3H -enfuvirtide à des rats dans le cadre d'études de bilan massique semblent indiquer que l'enfuvirtide et ses catabolites ont une grande distribution dans l'organisme. Des quantités relativement faibles de radioactivité sont éliminées lentement, à un débit constant, dans l'urine et les fèces, ce qui porte à croire que le marqueur radioactif est intégré dans des voies intermédiaires sous forme de fragment ou d'acide aminé radioactif. Une fraction notable de la radioactivité a aussi été récupérée dans l'air expiré.

MICROBIOLOGIE

Activité antivirale *in vitro* : L'activité antivirale *in vitro* de l'enfuvirtide a été démontrée en présence d'une infection aiguë de lignées cellulaires T-lymphoblastoïdes, de monocytes-macrophages et de cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC) primaires par des isolats cliniques et des souches de laboratoire du VIH-1. La sensibilité à l'enfuvirtide de 130 isolats du virus obtenus dans des PBMC de sujets au début d'études cliniques de phase II a été déterminée avec un dosage cMAGI (basé sur l'activation multinucléaire d'une galactosidase comme indicateur). La moyenne géométrique de la CE₅₀ de l'enfuvirtide était de 16 ng/mL (ET = 57), la CE₅₀ variant de 0,4 à 480 ng/mL pour ces isolats viraux. L'enfuvirtide a aussi inhibé la fusion cellulaire médiée par l'enveloppe du VIH-1, et les valeurs de CI₅₀ mesurées selon divers protocoles de dosage ont varié de 0,5 à 25 ng/mL.

La relation entre la sensibilité *in vitro* du VIH-1 à l'enfuvirtide et l'inhibition de la réplication du VIH-1 chez l'humain n'a pas été déterminée.

L'enfuvirtide est inactif sur le VIH-2.

En association avec des membres de diverses classes d'antirétroviraux, y compris la zidovudine, la lamivudine, le nelfinavir, l'indinavir et l'éfavirenz, l'enfuvirtide a présenté des effets additifs ou synergiques dans des dosages sur culture cellulaire.

Résistance *in vitro* : Des isolats de VIH-1 ayant une sensibilité réduite à l'enfuvirtide ont été sélectionnés *in vitro*. Ils présentaient des substitutions des acides aminés 36 à 38 de l'ectodomaine de gp41. Il y avait une corrélation entre ces substitutions et divers degrés de sensibilité réduite à l'enfuvirtide chez des mutants dirigés du VIH. L'analyse phénotypique de mutants dirigés aux positions 36 à 38 d'un clone moléculaire du VIH-1 a révélé que leur sensibilité à l'enfuvirtide était de 5 à 684 fois plus faible.

Résistance *in vivo* : Dans le cadre d'essais cliniques, des isolats du VIH-1 ayant une sensibilité réduite à l'enfuvirtide ont été prélevés chez des sujets traités par FUZEON en association avec d'autres antirétroviraux. Le virus VIH-1 obtenu ainsi chez 246 sujets présentant un échec virologique selon le protocole avait une sensibilité à l'enfuvirtide qui était de 4 à 6318 fois plus faible qu'au départ, et présentait des changements génotypiques au niveau des acides aminés 36 à 45 de la gp41. Par ordre décroissant de fréquence, des substitutions d'acides aminés ont été observées dans cette région aux positions 38, 43, 36, 40, 42 et 45, et les acides aminés observés le plus souvent étaient V38A, N43D, G36D et Q40H. Des substitutions d'autres résidus d'acides aminés ont été constatées aux positions 36, 38 et 43 et étaient aussi associées à divers degrés de réduction de la sensibilité à l'enfuvirtide.

Résistance croisée : Des isolats cliniques du VIH-1 résistants à des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, à des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et à des inhibiteurs de la protéase étaient sensibles à l'enfuvirtide dans des cultures cellulaires. La résistance croisée à d'autres inhibiteurs de fusion est toujours à l'étude.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë : La toxicité aiguë de l'enfuvirtide a été évaluée après l'administration d'une seule dose par voie intraveineuse ou intrapéritonéale à des rats et après l'administration d'une seule dose par voie intraveineuse à un singe cynomolgus. Les résultats de ces études sont résumés dans le tableau 9.

Toxicité de plusieurs doses : La toxicité et les paramètres toxicocinétiques de l'enfuvirtide après son administration répétée ont été évalués chez le rat et le singe.

Les études de toxicologie chronique n'ont révélé aucun effet toxique général après l'administration de doses allant jusqu'à 30 mg/kg/jour pendant 6 mois chez le rat et celle de 20 mg/kg/jour pendant 9 mois chez le singe, selon la fréquence et la voie d'administration recommandées (c'est-à-dire 2 injections s.c. par jour). Les expositions plasmatiques étaient 0,7 et 2,8 fois plus élevées que les expositions thérapeutiques humaines estimées chez le rat et le singe respectivement. L'enfuvirtide a été bien toléré pendant les études de toxicité de 28 jours sur la voie intraveineuse. D'autres études chez le rat et le singe ont évalué des lots d'enfuvirtide préparés par différentes voies de synthèse et l'effet d'un traitement préalable par un autre inhibiteur de fusion (T-1249) sur l'innocuité de l'enfuvirtide.

Les principales observations relevées chez les deux espèces après l'administration sous-cutanée d'enfuvirtide étaient des changements au point d'injection traduisant une inflammation et un traumatisme mécanique. L'enfuvirtide a suscité une réponse immunogène chez le singe, qui s'est manifestée par la formation d'anticorps contre la molécule. Rien ne permettait de croire que les anticorps réduisaient l'exposition systémique à l'enfuvirtide. Les animaux ont généralement bien toléré l'enfuvirtide et les effets indésirables se limitaient au point d'injection, ce qui concorde en général avec les observations faites chez les patients VIH+.

Ces études et leurs résultats sont présentés dans les tableaux 10 et 11.

Études de toxicité spéciales et études de pharmaco-innocuité : Des préoccupations sur l'innocuité de l'enfuvirtide ont suscité des études sur le risque de réactions d'hypersensibilité. Les activités pharmacologiques potentielles de la molécule sur les systèmes cardiovasculaire et nerveux central ont été évaluées dans les modèles habituels. De plus, le porc miniature a été étudié en tant que modèle animal possible pour les réactions au point d'injection, l'effet indésirable clinique le plus fréquent.

Une réponse positive de sensibilisation cutanée à l'enfuvirtide a été observée chez le cobaye, ce qui révèle la possibilité que l'enfuvirtide cause une hypersensibilité retardée de contact.

De légers changements passagers des paramètres hémodynamiques et respiratoires ainsi que des changements du complexe QRS et du segment ST ont été constatés chez le chien après l'administration intraveineuse de doses d'enfuvirtide qui produisaient des pics plasmatiques élevés (> 86 fois la concentration plasmatique mesurée chez l'humain recevant 90 mg *b.i.d.*). Fait

important, aucun changement de l'intervalle QT ou QTc n'a été observé. L'enfuvirtide n'a pas affecté le système nerveux central dans le cadre des études d'observation chez la souris.

Ces études sont résumées dans le tableau 12.

Toxicité pour la reproduction : Des études de fertilité, de tératologie et sur le développement pré- et postnatal ont été menées pour déterminer les effets de l'enfuvirtide sur les phases de la reproduction et du développement de mammifères, y compris les effets immédiats et latents au cours d'un cycle de vie complet (c'est-à-dire jusqu'à la génération F₂).

L'enfuvirtide n'a produit aucun effet indésirable sur le développement embryofœtal après son administration à des doses pouvant atteindre 500 mg/kg/jour chez le rat et 30 mg/kg/jour chez le lapin. Les expositions plasmatiques étaient 8,9 et 3,2 fois plus élevées que les expositions thérapeutiques humaines estimées chez le rat et le lapin respectivement. Aucun effet indésirable sur la fertilité ou le développement pré- et postnatal n'a été mis en évidence chez des rates traitées à des doses d'enfuvirtide allant jusqu'à 30 mg/kg/jour. Il y a peu de risque que l'enfuvirtide cause des dommages génétiques ou chromosomiques.

Les études de toxicité pour la reproduction qui ont été effectuées et leurs résultats sont présentés dans le tableau 13.

Pouvoir cancérogène : Des études sur le pouvoir cancérogène de l'enfuvirtide à long terme chez l'animal sont en cours.

Pouvoir mutagène : L'enfuvirtide ne s'est avéré ni mutagène ni clastogène dans une série d'études *in vivo* et *in vitro*, y compris un test du micronoyau chez la souris *in vivo*, le test de mutation inverse bactérienne d'Ames et un test de mutation génétique directe dans les cellules d'ovaire de hamster chinois AS52.

Un résumé des études réalisées et leurs résultats se trouvent dans le tableau 14.

Tableau 9. Résumé des études sur la toxicité aiguë

Type d'étude	Espèce/ souche	N/sexe/ groupe	Voie	Dose (mg/kg/jour)	C _{max} (µg/mL)	ASC (µ•h/mL)	Résultats
Toxicité d'une seule dose chez le rat	Rat/ Fischer	5	i.v.	0 10 20 50 100	N.M.	N.M.	Signes cliniques de toxicité et mortalité à 100 mg/kg; congestion et hémorragie pulmonaires aux doses ≥ 20 mg/kg; DMM = 50 mg/kg.
		3	i.p.	100			
Toxicité d'une seule dose chez un primate	Singe/ cynomolgus	1 (femelle seulement)	i.v.	0 5 10 25 50	N.M.	N.M.	Toutes les doses étaient bien tolérées; une légère intolérance (p. ex., un rétablissement lent de l'anesthésie et des muqueuses pâles) a été observée à 50 mg/kg.

N.M. = non mesuré

Tableau 10. Résumé des études sur la toxicité de plusieurs doses chez le rat

Type d'étude	Espèce/ souche	N/sexe/ groupe	Voie	Dose (mg/kg/jour) [fréquence]	C _{max} (µg/mL)	ASC _{0-12h} (µ•h/mL)	Résultats
Toxicité pendant 28 jours chez le rat	Rat/ Fisher	Phase terminale : 10; Récupération : 5	i.v.	0 1 3 10 [q.d.]	N.M.	N.M.	Bonne tolérance à toutes les doses; légère ↓ des leucocytes et ↑ réversible du poids de la thyroïde et des parathyroïdes à 10 mg/kg; légère ↑ de GR, Ht, Hb, ↓ de TCMH, CCMH après la récupération à 10 mg/kg.
Toxicité comparative pendant 7 jours chez le rat	Rat/ Fischer	Phase de DMT : 2 Phase de dose répétée : 5	i.v.	0, 50, 75, 100, 110, 125 0, 2, 7, 15 [q.d.]	N.M.	N.M.	Mortalité à 110 (matière F-moc) ou 125 (matière t-Boc); <u>F-moc</u> : légère ↓ de GR, Hb, ↑ de VCM à ≥ 2 mg/kg; ↓ de Ht, ↑ de TCMH à ≥ 7 mg/kg; <u>t-Boc</u> : légère ↓ de GR, Hb, Ht à ≥ 7 mg/kg.
Toxicité et toxicocinétique pendant 6 mois chez le rat	Rat/ Sprague-Dawley (CrI:CD)	Phase intermédiaire : 10; Phase terminale : 15; Récupération : 5	s.c.	0 2,76/2,4 10,35/9,0 34,5/30,0 [b.i.d.]	(36 ^e jour) 1,84 3,82 8,27	(36 ^e jour) 8,0 20,1 39,1	Bonne tolérance à toutes les doses; aucun effet toxique général; changements macroscopiques et microscopiques au point d'injection dans tous les groupes.

Tableau 11. Résumé des études sur la toxicité de plusieurs doses chez un primate

Type d'étude	Espèce/ souche	N/sexe/ groupe	Voie	Dose (mg/kg/jour) [fréquence]	C _{max} (µg/mL)		ASC (µ•h/mL)		Résultats
Toxicité et toxicocinétique pendant 28 jours chez un primate	Singe/ cynomolgus	4	i.v.	0 0,4 1,2 4,0 [<i>b.i.d.</i>]	(7 ^e jour) 3,8 11,9 41,2		(7 ^e jour) ^a 5,7 17,7 48,4		Bonne tolérance à toutes les doses; formation d'anticorps à 4 mg/kg/jour.
Toxicité comparative et toxicocinétique pendant 28 jours chez un primate	Singe/ cynomolgus	2	s.c.	0 10 20 [<i>b.i.d.</i>]	(28 ^e jour)		(28 ^e jour) ^b		Bonne tolérance à toutes les doses; aucun effet toxique général; changements macroscopiques et microscopiques locaux à 20 mg/kg; changements un peu plus sévères avec la matière de la voie 1.
					<u>Voie 1</u> 22 45	<u>Voie 2</u> 18 33	<u>Voie 1</u> 104 218	<u>Voie 2</u> 100 168	
Toxicité et toxicocinétique pendant 9 mois chez un primate	Singe/ cynomolgus	Phase intermédiaire : 2-3; Phase terminale : 3-4; Récupération : 1	s.c.	0 10 20 [<i>b.i.d.</i>]	(272 ^e jour) 15,0 20,0		(272 ^e jour) ^c 161,2 158,1		Bonne tolérance à toutes les doses; aucun effet toxique général; ↑ isolée des éosinophiles et des leucocytes; formation d'anticorps aux deux doses; changements au point d'injection dans tous les groupes, mais plus importants dans les groupes sous enfuvirtide.
Toxicité pendant 28 jours chez un primate	Singe/ cynomolgus	6	s.c.	T-1249 : 12,5, 25 [<i>q.d.</i>]					Bonne tolérance des traitements; aucun effet toxique général; changements macroscopiques et microscopiques aux points d'injection de l'enfuvirtide.
		2		ENF : 50 [<i>b.i.d.</i>]	(49 ^e jour) 59,2		(49 ^e jour) ^c 342,0		

a = ASC_{0-∞}

b = ASC_{0-8h}

c = ASC_{0-12h}

Tableau 12. Résumé des études de toxicité spéciales et des études de pharmaco-innocuité

Type d'étude	Espèce/ souche	N/sexe/ groupe	Voie	Dose	C _{max} (µg/mL)	ASC (µ•h/mL)	Résultats
Sensibilisation cutanée	Cobaye/ Dunkin Hartley	Témoin : 5 Test : 10 (mâles seulement)	derm. top.	25 mg/mL 50 mg/mL	N.M.	N.M.	Réponse positive de sensibilisation cutanée.
Sensibilisation cutanée	Cobaye/ Dunkin Hartley	Témoin : 5 Test : 10 (mâles seulement)	derm. top.	50 mg/mL 100 mg/mL	N.M.	N.M.	Réponse positive de sensibilisation cutanée; réponse plus sévère avec la formule Tris.
Étude de la réponse en fonction de la dose chez le porc miniature pendant 14 jours	Porc miniature/ Hanford	1 M 2 F	s.c.	50 mg/mL (4 inj./jour); 100 mg/mL (2 inj./jour)	N.M.	N.M.	Masses s.c. à partir du 5 ^e jour; inflammation aiguë et chronique, cellules géantes de corps étranger, granulome, fibrose et dégénérescence du collagène observés au microscope. Les changements les plus prononcés étaient aux endroits ayant reçu 4 injections par jour du véhicule ou de T-20.
Comparaison de formules chez le porc miniature pendant 14 jours	Porc miniature/ Hanford	3 M	s.c.	50 mg/mL (4 inj./jour); 100 mg/mL (2 inj./jour)	N.M.	N.M.	Masses s.c. à partir du 4 ^e jour. Granulomes bien délimités à la plupart des endroits traités avec le T-20 (aucun aux endroits ayant reçu le véhicule). La formule Tris a semblé causer les réactions les plus sévères. Autres changements microscopiques identiques à ceux de l'étude précédente.
Activité locomotrice chez la souris (une seule dose)	Souris/ ICR CD-1	10 M	s.c.	0, 5, 15, 50 mg/kg	N.M.	N.M.	Aucun effet de l'enfuvirtide.
Comportement général chez la souris (une seule dose)	Souris/ ICR CD-1	4 M	s.c.	0, 5, 15, 50 mg/kg	N.M.	N.M.	Aucun effet de l'enfuvirtide.
Fonctionnement cardiovasculaire et respiratoire chez le chien (une seule dose)	Chien/ beagle	1 M 3 F 3 M 3 F	i.v.	0 mg/kg 5 " 15 " 50 "	108 396 1240	N.M.	Légère ↓ temporaire de PAM, ↑ de FC, dP/dt VG, ↓ de l'amplitude de QRS, fréquence respiratoire, ventilation-minute à ≥ 15 mg/kg; légère ↓ de PS VG, volume courant à 50 mg/kg; une élévation du segment ST à 50 mg/kg. Aucun changement de QT ou QTc.

N.M. = non mesuré

Tableau 13. Résumé des études de toxicité pour la reproduction

Type d'étude	Espèce/ souche	N/sexe/ groupe	Voie	Dose	C _{max} (µg/mL)	ASC (µ•h/mL)	Résultats
Fertilité et développement embryonnaire précoce chez le rat	Rat/ Sprague-Dawley Crl:CD	25	s.c.	0 2,4 9,0 30,0 [<i>b.i.d.</i>]	N.M.	N.M.	Aucun effet indésirable sur la fertilité ni sur le développement embryonnaire précoce.
Développement embryofœtal chez le rat	Rat/ Sprague-Dawley Crl:CD	25 F	s.c.	0 2,4 9,0 30,0 [<i>b.i.d.</i>]	N.M.	N.M.	Aucun effet indésirable sur la génération des mères ni sur le développement embryofœtal.
Développement embryofœtal chez le rat	Rat/ Sprague-Dawley Crl:CD	22 F	s.c.	0 125 250 500 [<i>b.i.d.</i>]	(11 ^e jour) 49,4 64,0 62,2	(11 ^e jour) 325 546 499	Aucun effet indésirable sur la génération des mères ni sur le développement embryofœtal.
Développement embryofœtal chez le lapin	Lapin/ New Zealand White	4 F	s.c.	0 1,0 3,0 10,0 30,0 [<i>b.i.d.</i>]	N.M.	N.M.	Aucun effet indésirable sur la génération des mères ni sur le développement embryofœtal.
Développement embryofœtal chez le lapin	Lapin/ New Zealand White	20 F	s.c.	0 3,0 10,0 30,0 [<i>b.i.d.</i>]	<u>11^e jour</u> N.M. 8,4 27,0	<u>11^e jour</u> N.M. 33 177	Aucun effet indésirable sur la génération des mères ni sur le développement embryofœtal.
		6 F					
Développement pré- et postnatal chez le rat	Rat/ Sprague-Dawley Crl:CD	25 F (F ₀) 25 F (F ₁)	s.c.	0 2,4 9,0 30,0 [<i>b.i.d.</i>]	N.M.	N.M.	Aucun effet indésirable sur la génération des mères ni sur le développement péri- et postnatal des petits.

N.M. = non mesuré

Tableau 14. Résumé des études de génotoxicité

Type d'étude	Espèce/souche	N/sexe/groupe	Dose	Voie	Résultats
Mutation génétique inverse dans des bactéries (test d'Ames)	TA1535 TA1537 TA98 TA100 TA102 WP2 <i>uvrA</i>		16,7, 50, 167, 500, 1670, 5000 µ/plaque		Non mutagène.
Mutation génétique directe dans des cellules de mammifère	Cellules d'ovaire de hamster chinois AS52		10, 50, 100, 250, 500, 750, 1000 µL		Non mutagène.
Micronoyau <i>in vivo</i>	Souris Crl:CD1 (ICR)	5/sexe à 24, 48, 72 h	100 500 1000 mg/kg	i.v.	Non clastogène.

RÉFÉRENCES

1. Braun MC et al. Activation of the formyl peptide receptor by the HIV-derived peptide T-20 suppresses interleukin-12 p70 production by human monocytes. *Blood* 2001;97(11):3531-6.
2. Chan DC et al. Core structure of gp41 from the HIV envelope glycoprotein. *Cell* 1997;89:263-73.
3. Chen C-H et al. A molecular clasp in the human immunodeficiency virus (HIV) type 1 TM protein determines the anti-HIV activity of gp41 derivatives: Implication for viral fusion. *J Virol* 1995;69(6): 3771-7.
4. Derdeyn CA et al. Sensitivity of human immunodeficiency virus type 1 to the fusion inhibitor T-20 is modulated by coreceptor specificity defined by the V3 loop of gp120. *J Virol* 2000;74(18):8358-67.
5. Kilby JM et al. Potent suppression of HI-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. *Nature Medicine* 1998; 4:1302-7.
6. Kliger Y, Shai Y. Inhibition of HIV-1 entry before gp41 folds into its fusion-active conformation. *J Mol Biol.* 2000; 295:163-8.
7. Lalezari J, Henry K, O'Hearn M et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003; 348 (22):2175-85.
8. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med* 2003; 348 (22):2186-95.
9. Mobley PW et al. Membrane-perturbing domains of HIV type 1 glycoprotein 41. *IDS Research and Human Retroviruses* 2001;17(4):311-27.
10. Pilcher CD, Eron JJ, Ngo L, Dusek A, Sista P, Gleavy J, Brooks D, Venetta T, DiMassimo E et Hopkins S. Prolonged therapy with the fusion inhibitor T-20 in combination with oral antiretroviral agents in an HIV-infected individual. *AIDS* 13(15):2171-3.
11. Price RW, Parham R, Kroll JL et al. Enfuvirtide cerebrospinal fluid (CSF) pharmacokinetics and potential use in defining CSF HIV origin. *Antivir Ther* 2008;13(3):36974.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrFUZEON® enfuvirtide pour injection

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation de FUZEON pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux patients. Ce feuillet est un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur FUZEON. Pour toute question au sujet du médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

- FUZEON est un médicament de la classe des inhibiteurs de la fusion du VIH (virus de l'immunodéficience humaine).
- FUZEON est toujours utilisé en association avec d'autres médicaments anti-VIH pour le traitement de personnes infectées par le VIH.

Effets de ce médicament

FUZEON empêche le VIH d'infecter des cellules CD4 saines. Il a été démontré que, lorsqu'il est pris avec d'autres médicaments anti-VIH, FUZEON réduit la quantité de VIH dans le sang et augmente le nombre de cellules CD4, ce qui maintient le système immunitaire dans le meilleur état de santé possible pour qu'il puisse lutter contre les infections.

FUZEON ne guérit **pas** l'infection à VIH ni le sida.

FUZEON ne réduit **pas** le risque de transmission du VIH à d'autres personnes lors de relations sexuelles non protégées, ou par le partage d'aiguilles ou la contamination sanguine. Pour votre propre santé et celle des autres, il reste important d'employer des pratiques sexuelles sans risque. Utilisez un condom en latex ou en polyuréthane ou une autre barrière pour réduire le risque de contact sexuel avec du sperme, des sécrétions vaginales ou du sang. N'utilisez pas d'aiguilles usagées et ne partagez pas les vôtres.

Circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament

Vous ne devriez pas prendre FUZEON si vous êtes allergique à l'un de ses ingrédients (voir la liste des ingrédients ci-dessous).

Ingrédient médicamenteux

L'ingrédient actif de FUZEON est l'enfuvirtide.

Ingrédients non médicamenteux

FUZEON contient les ingrédients non médicamenteux suivants : acide chlorhydrique, carbonate de sodium, hydroxyde de sodium et mannitol.

Présentation

FUZEON est une poudre disponible en fioles à usage unique, qui doit être reconstituée avec de l'eau stérile pour injection. Une fiole de FUZEON contient 108 mg d'enfuvirtide, l'ingrédient actif.

FUZEON est emballé dans des trousse pratiques qui contiennent des fioles de FUZEON, des fioles de solvant (eau stérile pour injection), des seringues⁺ pour la reconstitution et des seringues⁺ pour l'administration.

S'il vous manque des fournitures (des seringues ou un contenant pour objets tranchants, par exemple), appelez votre médecin ou la pharmacie où vous vous êtes procuré ces fournitures.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Des réactions allergiques ont été associées au traitement par FUZEON pendant ses études cliniques (voir « Réactions allergiques » ci-dessous).

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre FUZEON, dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique à FUZEON ou à l'un de ses ingrédients.
- Si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir pendant votre traitement. Les effets de FUZEON sur la femme enceinte ou le fœtus sont inconnus.
- Si vous allaitez. L'allaitement est déconseillé aux mères séropositives pour le VIH. En effet, l'allaitement comporte le risque de transmission du VIH au bébé. De plus, on ignore si FUZEON passe dans le lait maternel humain.
- Si vous avez d'autres maladies.
- Si vous prenez d'autres médicaments, qu'il s'agisse de médicaments d'ordonnance ou sans ordonnance, de suppléments nutritionnels ou alimentaires ou de plantes médicinales.

N'oubliez pas d'acheter des tampons d'antiseptique lorsque vous faites exécuter votre ordonnance de FUZEON, car ils ne sont pas compris dans la trousse (voir le Guide d'administration de FUZEON concernant l'emploi de tampons d'antiseptique).

Ces renseignements aideront votre médecin et vous à décider si vous devriez prendre FUZEON et si des précautions particulières sont nécessaires pendant votre traitement. Si vous avez le moindre doute sur votre état de santé ou la prise de FUZEON, parlez-en à votre médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- Il a été démontré que FUZEON n'interagit pas avec d'autres médicaments anti-VIH. Vous pouvez décider de prendre FUZEON en même temps ou non que vos autres médicaments anti-VIH.
- Il a été démontré que FUZEON n'interagit pas avec la rifampicine (aussi appelée rifampine).
- FUZEON n'a pas été étudié avec les autres médicaments, y compris les médicaments sans ordonnance; il n'a pas été étudié non plus avec les plantes médicinales et les suppléments nutritionnels ou alimentaires. Avant de commencer à prendre FUZEON, il est important que vous discutiez avec votre médecin de tous les médicaments, plantes médicinales et suppléments que vous prenez ou avez l'intention de prendre.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Votre médecin vous a prescrit FUZEON après avoir soigneusement étudié votre cas. D'autres personnes qui ont des problèmes semblables aux vôtres pourraient ne pas bénéficier de ce médicament. Ne donnez FUZEON à personne d'autre.

- Un médecin devrait vous suivre pendant votre traitement avec FUZEON.
- FUZEON doit être pris en association avec d'autres médicaments anti-VIH.
- Avant de commencer à prendre FUZEON, assurez-vous de bien comprendre toute l'information fournie avec ce médicament. Vous ou votre aidant devez apprendre à injecter FUZEON. Si vous ne comprenez pas une partie de l'information fournie, parlez de vos questions ou préoccupations à votre médecin ou infirmière.
- Assurez-vous de lire les renseignements pour le consommateur sur les autres produits que votre médecin vous prescrira en même temps que FUZEON.
- FUZEON doit être injecté sous la peau, deux fois par jour. Pour des directives complètes sur les étapes de la préparation et de l'injection de FUZEON, lisez le **Guide d'administration de FUZEON** qui est fourni avec le médicament.

- Vous devez prendre FUZEON tous les jours, exactement comme il a été prescrit. Ne changez pas la dose et n'arrêtez pas votre traitement avant d'en parler d'abord à votre médecin.
- Ne manquez pas de faire renouveler votre ordonnance avant d'être à court. C'est très important parce que la quantité de virus dans votre sang pourrait augmenter si vous arrêtez votre traitement, même brièvement. Si vous sautez des doses de FUZEON, votre VIH pourrait devenir résistant à FUZEON et être encore plus difficile à traiter.
- Il est important que vous jetiez de manière appropriée vos seringues usagées après l'injection de FUZEON. Jetez-les toutes dans votre contenant pour objets tranchants. Votre médecin ou infirmière vous en diront plus sur la façon sécuritaire de jeter vos seringues usagées.

Posologie habituelle

La dose de FUZEON qui est recommandée pour les adultes est de 90 mg (1 mL) injectés deux fois par jour sous la peau. Voir le Guide de l'administration de FUZEON pour des directives détaillées sur l'injection de FUZEON.

FUZEON peut être injecté avant ou après un repas.

La dose pour les enfants est proportionnelle au poids; elle sera déterminée par le médecin.

Surdosage

Quel que soit le médicament d'ordonnance, quand on en prend plus que la dose recommandée, il faut consulter immédiatement un médecin. On n'a pas d'expérience sur le surdosage à FUZEON, et il n'existe pas d'antidote particulier pour ce médicament.

En cas de surdosage, veuillez communiquer avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous avez oublié de prendre une dose de FUZEON, prenez-la le plus tôt possible et prenez la dose suivante à l'heure prévue. Si vous avez oublié de prendre votre dose de FUZEON et que vous devriez bientôt prendre la dose suivante, attendez un peu et prenez la dose suivante à l'heure prévue. Ne prenez jamais deux doses de FUZEON en même temps.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Des effets indésirables sont possibles avec tous les médicaments. Si des effets secondaires vous inquiètent ou vous dérangent beaucoup, parlez-en à votre médecin ou pharmacien, et signalez sans tarder à votre médecin l'apparition ou la persistance de symptômes. Votre médecin pourra vous dire quoi faire et pourra peut-être atténuer vos symptômes.

La liste d'effets secondaires qui suit est incomplète. Si vous avez des questions sur des effets secondaires, posez-les à votre médecin, infirmière ou pharmacien. Signalez immédiatement à votre médecin l'apparition ou l'aggravation de symptômes.

Réactions allergiques

Un petit nombre de réactions allergiques sont survenues chez des patients prenant FUZEON. Une réaction allergique peut se manifester par les symptômes suivants (un ou plusieurs à la fois) : difficulté à respirer, fièvre accompagnée de vomissements et d'une éruption cutanée, sang dans l'urine ou enflure des pieds. **Si l'un ou l'autre de ces symptômes apparaît, appelez immédiatement votre médecin.**

Réactions au point d'injection

- Vous ressentirez probablement une ou plusieurs des réactions légères ou modérées suivantes à l'endroit où vous injecterez votre médicament : démangeaisons, enflure, rougeur, douleur ou sensibilité, durcissement de la peau ou bosses. Vous pourriez éprouver une douleur, un malaise ou d'autres symptômes plus intenses, qui nécessiteront des analgésiques ou limiteront vos activités habituelles.
- Les réactions au point d'injection peuvent apparaître la première semaine de traitement par FUZEON et ne s'aggravent généralement pas avec la poursuite du traitement. D'habitude, à un endroit donné, les réactions

durent moins de 7 jours, mais elles peuvent persister pendant 14 jours ou plus. Discutez avec votre professionnel de la santé des façons qui pourraient vous aider à réduire les réactions au point d'injection.

- Les réactions au point d'injection peuvent s'aggraver quand on réinjecte FUZEON au même endroit ou quand l'injection est plus profonde que prévu (dans un muscle par exemple).
- N'oubliez pas que ces réactions sont un effet secondaire fréquent de FUZEON. Pendant les études, la plupart des patients ont dit que ces réactions étaient tolérables et très peu ont cessé de prendre FUZEON à cause d'elles. Si vous avez des réactions à un point d'injection, il est important que vous n'arrêtiez *pas* de prendre FUZEON avant d'avoir parlé de vos préoccupations avec votre médecin.
- Dans de rares cas, des patients ont contracté une infection à un point d'injection. Pour réduire le risque d'infection, il est important de suivre le Guide de l'administration de FUZEON qui est fourni avec le médicament.

Quand devrais-je appeler mon médecin au sujet d'une réaction au point d'injection?

Vous devriez appeler votre médecin s'il y a des signes d'infection au point d'injection, comme un écoulement, ou encore une sensation de chaleur, une enflure, une rougeur ou une douleur allant en s'aggravant.

Presque tous les patients prenant FUZEON ont des réactions au point d'injection. Si une réaction particulière vous inquiète, appelez votre médecin ou infirmière pour déterminer si vous avez besoin de soins. Si une réaction est sévère (c'est-à-dire de grade 3 ou 4 selon les définitions qui suivent), appelez immédiatement votre médecin.

Les définitions suivantes vous aideront à évaluer la gravité d'une réaction au point d'injection et à expliquer votre réaction quand vous en parlerez à votre médecin ou infirmière :

Grade 1 : légère sensibilité au point d'injection;

Grade 2 : douleur au point d'injection qui ne limite pas vos activités quotidiennes;

Grade 3 : douleur intense au point d'injection qui nécessite un analgésique* ou limite vos activités habituelles;

Grade 4 : douleur intense nécessitant l'hospitalisation.

* Votre médecin peut vous recommander des analgésiques susceptibles d'être efficaces.

Pneumonie

Les patients séropositifs contractent une pneumonie bactérienne plus souvent que les patients non séropositifs.

Pendant les essais cliniques, les patients qui prenaient FUZEON et d'autres médicaments anti-VIH ont contracté une pneumonie bactérienne plus souvent que ceux qui ne recevaient pas FUZEON. On ignore si c'était dû à la prise de Fuzeon. **Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous avez une toux, de la fièvre ou du mal à respirer.** Les patients risquent davantage de faire une pneumonie bactérienne dans les cas suivants : une faible nombre de cellules CD4, une quantité élevée de VIH dans le sang, l'injection intraveineuse (dans une veine) de drogue, le tabagisme ou une maladie pulmonaire dans le passé. On ignore si la pneumonie est reliée à FUZEON.

Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

Il est possible que votre système immunitaire subisse des changements quand vous commencez à prendre des anti-VIH. Il pourrait devenir plus fort et se mettre à combattre des infections qui étaient cachées dans votre organisme depuis longtemps, ou encore, provoquer des maladies auto-immunes (en produisant des anticorps dirigés contre votre propre organisme), comme la maladie de Basedow (qui touche la glande thyroïde), le syndrome de Guillain-Barré (qui atteint le système nerveux) ou la polymyosite (qui atteint les muscles). Ces troubles auto-immuns peuvent survenir à n'importe quel moment, parfois des mois après le début du traitement. Les symptômes peuvent être sévères. Donc, si vous faites de la fièvre, avez des douleurs articulaires ou musculaires, des rougeurs, des éruptions cutanées, un gonflement, ou éprouvez de la fatigue ou tout autre nouveau symptôme, consultez immédiatement votre médecin.

Autres renseignements à propos des effets secondaires possibles

- Les effets secondaires suivants ont été observés plus souvent chez les patients qui prenaient FUZEON avec leurs autres médicaments anti-VIH que chez ceux qui n'en prenaient pas : toux, maux de tête, douleur et engourdissement dans les pieds ou les jambes, étourdissements, insomnie, dépression, diminution de l'appétit, inflammation des sinus, ganglions enflés, perte de poids, faiblesse ou perte de force, douleur musculaire, constipation et inflammation douloureuse du pancréas.

- D'autres effets secondaires sont survenus chez des patients traités avec FUZEON, mais ces effets étaient peut-être dus au VIH ou à d'autres médicaments que prenaient les patients. Certains de ces effets secondaires peuvent être graves.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Fréquent	<u>Réactions au point d'injection</u> Symptômes : démangeaisons, enflure, rougeur, douleur ou sensibilité, durcissement de la peau ou bosses	✓ (grade 3 ou 4)		
Peu fréquent	<u>Réactions allergiques</u> Symptômes : difficulté à respirer, nausée, frissons, grelottement, fièvre accompagnée de vomissements et d'une éruption cutanée, sang dans l'urine, enflure des pieds, tension artérielle assez basse pour faire perdre connaissance ou donner l'impression d'être sur le point de perdre connaissance		✓	
	<u>Pneumonie</u> Symptômes : toux accompagnée de fièvre, respiration rapide ou essoufflement		✓	

Communiquez **immédiatement** avec votre professionnel de la santé si n'importe lequel des symptômes d'une réaction allergique ou d'une pneumonie apparaît.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu pendant votre traitement par FUZEON, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Les fioles de FUZEON non entamées peuvent être conservées à la température de la pièce (entre 15 et 30 °C). L'eau stérile pour injection (solvant) peut être conservée à la température de la pièce.

Après le mélange de FUZEON avec de l'eau stérile pour injection, la fiole peut être conservée au réfrigérateur pendant un maximum de 24 heures.

N'utilisez ni FUZEON ni l'eau stérile pour injection passé la date d'expiration indiquée sur les fioles.

Gardez ce médicament et tout autre médicament hors de la portée et de la vue des enfants. Ne gardez aucun médicament périmé ou qui n'est plus nécessaire. Les fioles de FUZEON qui ne seront pas utilisées doivent être retournées à la pharmacie. Les fioles entamées de FUZEON qui contiennent encore du médicament doivent être jetées de manière sécuritaire. Pour de plus amples renseignements sur la manière de jeter correctement FUZEON et les fournitures, voir « Élimination des seringues usagées et du reste du matériel » ci-dessous.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable soupçonné en lien avec l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- **En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :**
 - **par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789**
 - **par la poste, à l'adresse suivante :**
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
IA 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

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

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce feuillet ainsi que la monographie complète préparée à l'intention des professionnels de la santé peuvent être obtenus à l'adresse www.rochecanada.com ou auprès du promoteur, Hoffmann-La Roche Limitée, au 1-888-762-4388.

Le présent feuillet a été préparé par Hoffmann-La Roche Limitée.

Dernière révision : 25 mars 2020

© Copyright 2003-2020, Hoffmann-La Roche Limitée

FUZEON[®] est une marque déposée de F. Hoffmann-La Roche SA, utilisée sous licence.

Toutes les autres marques de commerce sont la propriété de leur détenteur respectif.

+ Seringues fabriquées par Terumo (Philippines) Corporation, 124 East Main Avenue, Laguna Technopark, Binan, Laguna, Philippines.



Hoffmann-La Roche Limitée
Mississauga (Ontario) L5N 5M8

GUIDE D'ADMINISTRATION DE FUZEON

Ce guide explique toutes les étapes de l'administration de FUZEON (enfuvirtide). **Veillez le lire au complet avant de procéder.** Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez la moindre question sur FUZEON ou son administration.

Ces directives s'appliquent à une dose pour adultes, soit 1 mL de FUZEON. Si vous devez administrer une dose plus petite, votre professionnel de la santé vous dira peut-être d'utiliser des seringues différentes.

La préparation de FUZEON peut prendre une heure, surtout à cause du temps de dissolution. Ne manquez pas de vous donner assez de temps.

Conseils de sécurité

Lavez-vous bien les mains pour réduire le risque d'infections bactériennes. Ne touchez à rien d'autre que le médicament et le matériel d'injection.

- Quand vous manipulez une seringue, ne touchez pas à l'aiguille. Ne touchez pas aux bouchons des fioles après les avoir nettoyés avec des tampons d'alcool.
- Vérifiez bien qu'aucun des articles de la trousse n'a été ouvert. N'utilisez aucun matériel ouvert.
- N'utilisez jamais une seringue dont l'aiguille est courbée ou endommagée.
- Ne mélangez jamais FUZEON avec de l'eau du robinet. Utilisez seulement l'eau stérile fournie à cette intention.
- Ne mélangez jamais FUZEON avec d'autres médicaments injectables dans la même seringue.
- Il ne doit pas y avoir de particules en suspension dans la solution de FUZEON après sa dissolution complète dans de l'eau stérile. Si vous en voyez, n'utilisez pas la solution et communiquez avec votre pharmacien.
- La seule voie d'injection recommandée est la voie sous-cutanée (sous la peau). FUZEON ne doit pas être administré par la voie intraveineuse (directement dans une veine) ou intramusculaire (directement dans un muscle).
- Utilisez une seule fois les seringues, les fioles de FUZEON et les fioles d'eau stérile.
- Jetez les seringues usagées dans un contenant pour objets tranchants. Consultez votre médecin si vous avez des questions sur la façon sécuritaire de les jeter.

Quand demander l'aide d'une autre personne

Certains points d'injection, comme le haut du bras, peuvent être difficiles à utiliser au début. Si vous avez besoin d'aide, demandez à votre conjoint, à un ami ou à un membre de la famille d'être présent. Pour réduire le risque d'infection pour vous et de piqûre d'aiguille pour votre aidant, ce dernier devrait aussi recevoir de la formation sur la technique d'injection, de la part de votre professionnel de la santé, qui peut lui fournir des directives sur l'administration.

Si quelqu'un vous aide à vous donner vos injections, achetez-lui des gants de latex. La personne qui vous aide doit absolument en porter.

À propos de la seringue⁺ de sécurité

Les seringues fournies avec votre médicament sont munies d'un dispositif de protection de couleur qui est fixé à l'aiguille. Comme ce dispositif recouvre l'aiguille après l'injection, il réduit le risque de se blesser en se piquant. **N'enlevez pas ce dispositif de la seringue.**

Malgré cette caractéristique de sécurité, il est important que vous jetiez vos seringues usagées de manière appropriée, conformément aux directives de votre professionnel de la santé.

Si votre médecin vous a prescrit d'autres seringues, veuillez suivre les directives fournies avec ces seringues ainsi que les directives suivantes sur le mélange et l'administration de FUZEON.

Préparation

Mettez tout le matériel suivant sur une surface propre :

Compris dans la trousse pratique

- une fiole de FUZEON
- une fiole d'eau stérile pour injection
- une seringue⁺ de 3 mL (grosse seringue) munie d'une aiguille de 25 mm
- une seringue⁺ de 1 mL (petite seringue) munie d'une aiguille de 13 mm

*Non compris dans la trousse pratique

- 3 ou 4 tampons d'alcool ou d'un autre antiseptique
- un contenant pour objets tranchants

*Vous devrez peut-être acheter ces articles.

Lavez-vous les mains.

Lavez-vous les mains à fond, avec de l'eau et du savon. Essuyez-vous les mains avec une serviette de papier propre et utilisez-la pour fermer le robinet. Une fois vos mains lavées, ne touchez à rien d'autre que le matériel et le point d'injection.

Si vous donnez l'injection à quelqu'un d'autre, portez absolument des gants de latex.

Ouvrez les emballages des seringues et enlevez les capsules des fioles.

- Jetez les emballages et les capsules à la poubelle.
- Mettez les seringues et les fioles sur une surface propre.

Nettoyez les bouchons des fioles.

- Essuyez chaque bouchon de fiole avec un nouveau tampon d'alcool. Laissez-les sécher à l'air.
- Ne touchez pas aux bouchons de caoutchouc après les avoir nettoyés. Si vous y touchez, nettoyez-les de nouveau.

⁺ Seringues fabriquées par Terumo (Philippines) Corporation, 124 East Main Avenue, Laguna Technopark, Binan, Laguna, Philippines.

Mélange de FUZEON

Prélèvement de l'eau stérile

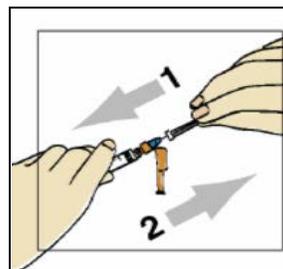
Étape 1 : Prenez la grosse seringue de 3 mL. Avec l'index, baissez le dispositif de protection de couleur vers le cylindre de la seringue.



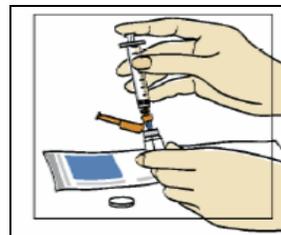
Pour vous assurer que l'aiguille est bien fixée, serrez-la en tournant doucement le capuchon de plastique transparent dans le sens des aiguilles d'une montre. Ne tournez pas trop fort, car l'aiguille pourrait se desserrer.

Étape 2 : Enlevez le capuchon de plastique transparent en tirant la seringue d'une main et le capuchon de l'autre, dans des directions opposées.

Prélevez 1,1 mL d'air.

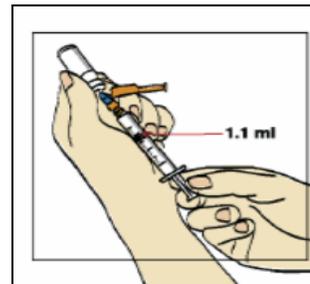


Étape 3 : Introduisez l'aiguille de la seringue dans le bouchon de caoutchouc de la fiole d'eau stérile et poussez le piston pour injecter l'air dans la fiole.



Étape 4 : Retournez la fiole sans retirer l'aiguille. **Veillez à ce que le bout de l'aiguille reste toujours sous la surface de l'eau stérile pour que des bulles d'air n'entrent pas dans la seringue.**

Tirez lentement le piston au-delà de la ligne de 1,1 mL.



Étape 5 : Toujours sans retirer l'aiguille, tapotez doucement la seringue pour faire monter toute bulle d'air présente.

Si plus d'air entre dans la seringue, poussez doucement le piston pour forcer l'air à retourner dans la fiole et prélevez l'eau stérile de nouveau, en vous assurant d'avoir 1,1 mL d'eau stérile dans la seringue.

Étape 6 : Retirez l'aiguille de la fiole sans que l'aiguille touche à vos doigts ou à tout autre objet. Si l'aiguille touche à quoi que ce soit, jetez la seringue et recommencez avec une nouvelle.

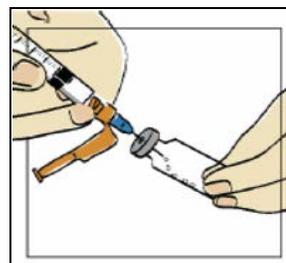
Jetez la fiole d'eau stérile à la poubelle, car elle est destinée à servir une seule fois.

Injection de l'eau stérile dans la fiole de FUZEON

Étape 7 : Tapotez doucement la fiole de FUZEON pour défaire la poudre.

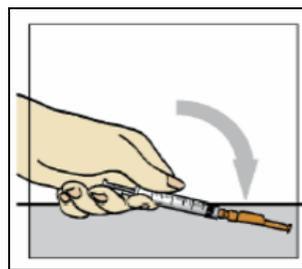
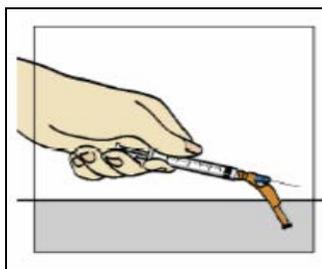
Tenez la seringue remplie d'eau par le cylindre et introduisez l'aiguille dans la fiole de FUZEON à travers le bouchon de caoutchouc, à un petit angle.

Étape 8 : Enfoncez lentement le piston de la seringue. Laissez l'eau s'écouler lentement le long de la paroi. **Veillez à ne pas faire gicler l'eau sur la poudre, car de la mousse pourrait se former et la dissolution complète de FUZEON pourrait alors prendre plus de temps.**



Étape 9 : Après avoir ajouté toute l'eau stérile à la fiole de FUZEON, retirez la seringue de la fiole.

Tenez le cylindre de la seringue d'une main et appuyez doucement le dispositif de protection de couleur contre une **surface plate** jusqu'à ce qu'il recouvre l'aiguille. Vous entendrez un clic. **Ne vous servez pas de votre main libre pour refermer le dispositif de protection autour de l'aiguille.**



Jetez la seringue dans le contenant pour objets tranchants.

Mélange

Étape 10 : Tapotez doucement la fiole de FUZEON du bout des doigts pendant 10 secondes jusqu'à ce que la poudre commence à se dissoudre. **N'agitez ou ne retournez jamais la fiole, car il en résulterait trop de mousse.**

Vous pouvez aussi rouler doucement et lentement la fiole entre vos mains.

Si des particules non dissoutes collent à la paroi de la fiole au-dessus du niveau de l'eau, roulez brièvement et lentement la fiole en position verticale entre vos mains jusqu'à ce que les particules tombent dans l'eau. Une fois la dissolution commencée, déposez la fiole et laissez la poudre se dissoudre complètement, ce qui peut prendre jusqu'à 45 minutes.

Si vous touchez par accident au bouchon de caoutchouc, nettoyez-le encore une fois avec un nouveau tampon d'alcool.

Assurez-vous que FUZEON s'est complètement dissous. La solution doit être limpide et incolore. Si des bulles se sont formées, attendez qu'elles disparaissent. Si des bulles persistent, tapotez doucement la paroi de la fiole de FUZEON pour les aider à se dissiper.

Comme tel est le cas avec tous les médicaments injectables, il est important de rechercher la présence de particules dans la solution de FUZEON. Si vous voyez la moindre particule dans la solution, jetez la fiole ou retournez-la à la pharmacie.

Après le mélange avec de l'eau stérile, la dose de FUZEON doit être injectée immédiatement, ou gardée au réfrigérateur dans la fiole même et utilisée dans un délai de 24 heures.

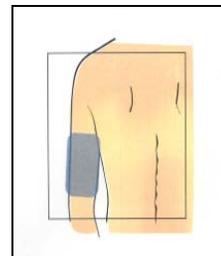
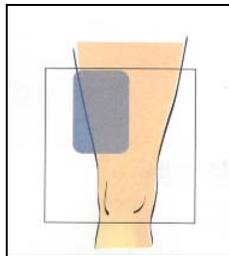
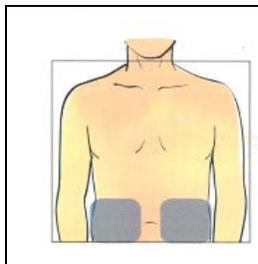
N'entreposez pas FUZEON dans la seringue.

Si vous préparez vos deux doses quotidiennes en même temps, ne manquez pas d'utiliser de nouvelles seringues, une nouvelle fiole d'eau stérile et une nouvelle fiole de FUZEON pour chaque dose. Si vous avez réfrigéré la solution de FUZEON, laissez-la se réchauffer jusqu'à la température de la pièce et vérifiez qu'elle est limpide et incolore avant de l'injecter.

Administration de l'injection

Choix du point d'injection

- L'injection peut être donnée dans l'abdomen, le haut de la cuisse ou le haut du bras.



- **Choisissez un point d'injection éloigné du précédent et où il n'y a pas de réaction au point d'injection.**
- Du bout des doigts, recherchez la présence de bosses dures qui seraient dues à des injections antérieures. N'injectez pas votre dose près de bosses. Ne l'injectez pas dans un grain de beauté, une verrue, une cicatrice, un bleu, votre nombril ou la peau susceptible d'être irritée par votre ceinture ou la taille de vos vêtements.

Nettoyage du point d'injection

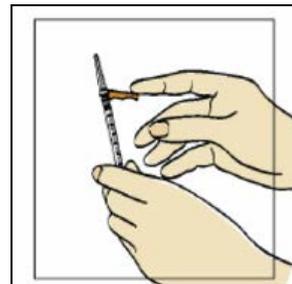
Nettoyez le point d'injection avec un tampon d'alcool. En partant au centre, appliquez de la pression et nettoyez d'un mouvement circulaire vers l'extérieur. Laissez-le complètement sécher à l'air.

Prélèvement de FUZEON

Étape 1 :

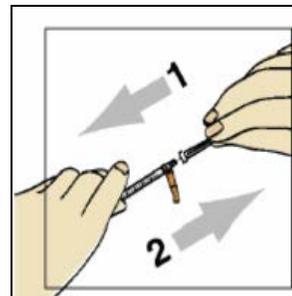
Essayez encore une fois le bouchon de la fiole de FUZEON avec un nouveau tampon d'alcool.

Prenez maintenant la petite seringue de 1 mL. Avec l'index, baissez le dispositif de protection de couleur vers le cylindre de la seringue.



Pour vous assurer que l'aiguille est bien fixée, serrez-la en tournant doucement le capuchon de plastique transparent dans le sens des aiguilles d'une montre. Ne tournez pas trop fort, car l'aiguille pourrait se desserrer.

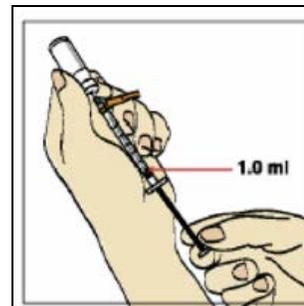
Enlevez le capuchon de plastique transparent en tirant la seringue d'une main et le capuchon de l'autre, dans des directions opposées.



Tirez sur le piston pour faire pénétrer 1 mL d'air dans la seringue. Ne tirez pas trop vite, sinon le piston pourrait aller au-delà de la ligne de 1 mL ou sortir du cylindre. Introduisez la seringue dans la fiole de solution FUZEON.

Avant de retourner la fiole, injectez lentement l'air dans la fiole de FUZEON et laissez l'aiguille dans la fiole.

Étape 2 : Retournez doucement la fiole. **Veillez bien à ce que le bout de l'aiguille reste dans la solution pour empêcher la pénétration de bulles d'air dans la seringue.** Tirez lentement sur le piston pour prélever 1,0 mL de FUZEON ou le volume prescrit par votre médecin. Ne tirez pas trop vite, sinon le piston pourrait aller au-delà de la ligne de 1 mL ou sortir du cylindre.



Étape 3 : Sans retirer l'aiguille de la fiole, tapotez doucement la seringue pour que toute bulle d'air présente puisse monter.

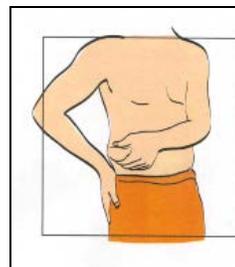
Si de l'air entre dans la seringue, poussez doucement le piston pour remettre l'air dans la fiole et prélevez de nouveau votre dose de FUZEON en vous assurant d'avoir 1,0 mL de FUZEON dans la seringue ou le volume prescrit par votre médecin. Cette étape peut être répétée jusqu'à ce que les bulles d'air aient disparu et que vous ayez le bon volume de FUZEON dans la seringue.

Retirez l'aiguille de la fiole.

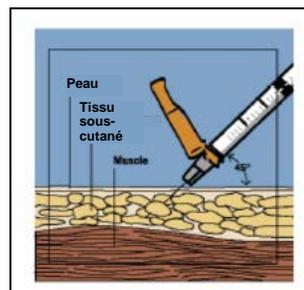
Injection de FUZEON

Étape 4 : Choisissez un point d'injection et pincez autant de peau que possible entre vos doigts sans vous faire mal.

Fuzeon doit être injecté dans une mince couche de graisse située juste au-dessous de la peau. Ne l'injectez ni dans un muscle ni dans une veine.



Étape 5 : Percez la peau à un angle de 45 degrés.



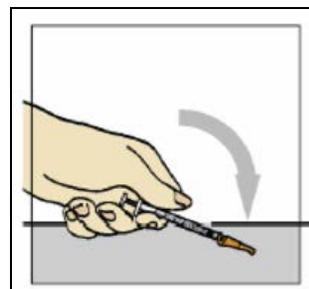
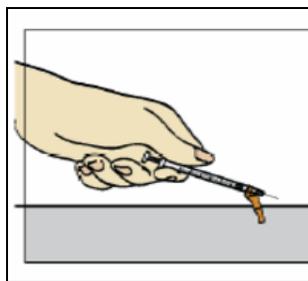
Remarque : Votre professionnel de la santé vous suggérera peut-être des techniques d'injection différentes, qui vous conviendront mieux.

Étape 6 : Une fois l'aiguille en place, relâchez la peau et, de la même main, prenez solidement le cylindre de la seringue pour l'empêcher de bouger.

Étape 7 : Avec votre pouce, poussez le piston pour injecter la dose de FUZEON.

Une fois la dose complètement injectée, retirez l'aiguille de la peau.

Tenez le cylindre de la seringue d'une main et appuyez doucement le dispositif de protection de couleur contre une **surface plate** jusqu'à ce qu'il recouvre l'aiguille. Vous entendrez un clic. **Ne vous servez pas de votre main libre pour refermer le dispositif de protection autour de l'aiguille.**



Jetez la seringue dans le contenant pour objets tranchants.

Recouvrez le point d'injection d'un pansement si vous voyez du sang ou du médicament.

Élimination des seringues usagées et du reste du matériel

Pour réduire au minimum la libération de produits pharmaceutiques dans l'environnement, les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées ni dans les ordures ménagères. Jetez toutes les seringues usagées directement dans le contenant pour objets tranchants. Ce contenant doit rester bien fermé et hors de portée des enfants. Demandez à votre professionnel de la santé comment jeter correctement ce contenant. **Ne le remplissez pas outre mesure.** S'il se remplit avant le renouvellement de votre ordonnance de FUZEON, communiquez avec votre médecin ou pharmacien.

Par ailleurs, vous devez jeter de façon sécuritaire les tampons d'alcool utilisés et les fioles usagées, même celles qui contiennent encore du médicament ou de l'eau stérile pour injection. Les fioles de FUZEON et d'eau stérile sont destinées à servir une seule fois. À l'exception des seringues, le matériel usagé (tampons d'alcool et fioles) peut être jeté à la poubelle tant que vous ne voyez pas de sang. Si du sang est visible, jetez ces articles dans le contenant pour objet tranchants.

Si vous avez des questions ou préoccupations sur la manière sécuritaire de jeter ce matériel, appelez votre professionnel de la santé.

Ce guide ne fournit pas tous les renseignements connus sur FUZEON. Si vous avez des questions ou préoccupations au sujet de votre traitement, n'hésitez pas à en parler à votre médecin ou pharmacien.