

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Fuzeon 90 mg/ml poudre et solvant pour solution injectable

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

Chaque flacon contient 108 mg d'enfuvirtide.

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre et solvant pour solution injectable.

Poudre lyophilisée blanche à blanchâtre.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

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

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

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

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

#### Posologie

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

Si une dose est oubliée, les patients doivent être informés de prendre la dose dès que possible. Néanmoins, s'il reste moins de 6 heures avant la prochaine dose habituelle, la dose oubliée ne doit pas être prise.

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

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

**Tableau 1: Posologie pédiatrique**

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

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

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

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

#### Mode d'administration

Fuzeon doit être administré uniquement par injection sous-cutanée.

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

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

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

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

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

Les patients doivent être informés que Fuzeon ne guérit pas de l'infection à VIH-1.

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

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

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

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

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

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

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

#### Ostéonécrose :

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

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

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

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

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

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

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

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

**Allaitement** : Chez l'homme, on ignore si l'enfuvirtide est sécrété dans le lait maternel. Il est recommandé aux femmes vivant avec le VIH de ne pas allaiter leurs nourrissons afin d'éviter la transmission du VIH et d'éventuels effets indésirables de l'enfuvirtide chez l'enfant allaité.

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

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

#### **4.8 Effets indésirables**

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

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

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

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

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

Les catégories de fréquence sont définies de la manière suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ); très rare ( $< 1/10\ 000$ ); et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

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

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

### c. Description d'effets indésirables particuliers

#### Réactions au site d'injection

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

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

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

<sup>a</sup>Tout grade de sévérité.

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

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

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

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

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

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

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

#### Autres effets indésirables

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

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

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

## Anomalies biologiques

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

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

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

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

### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

## 4.9 Surdosage

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

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

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres antiviraux, Code ATC : J05A X07

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



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

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

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

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

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

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

### Données de pharmacodynamie clinique

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

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

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

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

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

# Dernière valeur disponible

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

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

Φ Selon le jugement de l'investigateur.

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

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

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

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

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

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

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Poudre

Carbonate de sodium  
Mannitol  
Hydroxyde de sodium  
Acide chlorhydrique

#### Solvant

Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

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

### **6.3 Durée de conservation**

#### Poudre

4 ans

#### Solvant

4 ans

#### Durée de conservation après reconstitution

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

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

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

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

#### Poudre

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

#### Solvant

Pas de précautions particulières de conservation.

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

#### Poudre

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

#### Solvant

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

### Taille du conditionnement

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EU/1/03/252/001

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

Date de première autorisation : 27 mai 2003

Date de dernier renouvellement : 27 mai 2008

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

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

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**



**A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Str. 1, D-79639 Grenzach-Wyhlen, Allemagne

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

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

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

Non applicable.

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Fuzeon 90 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable  
Enfuvirtide

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

Chaque flacon contient 108 mg d'enfuvirtide.  
1 ml de la solution reconstituée contient 90 mg d'enfuvirtide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Chaque flacon de poudre contient aussi du carbonate de sodium (anhydre), du mannitol, de l'hydroxyde de sodium et de l'acide chlorhydrique.  
Chaque flacon de solvant contient 2 ml d'eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre et solvant pour solution injectable

Contenu de la boîte :  
60 flacons de poudre pour solution injectable  
60 flacons de solvant  
60 seringues de 3 ml  
60 seringues de 1 ml  
180 tampons alcoolisés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Utilisation par voie sous-cutanée  
Lire la notice avant utilisation

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

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

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

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Garder le flacon dans l'emballage extérieur d'origine pour le protéger de la lumière  
A conserver au réfrigérateur après reconstitution

**10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Après prélèvement des 1,1 ml nécessaires à la reconstitution, le reste de l'eau pour préparations injectables doit être éliminé

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

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

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

EU/1/03/252/001

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en braille acceptée

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**EMBALLAGE EXTERIEUR IMMEDIAT DES FLACONS DE FUZEON**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Fuzeon 90 mg/ml, poudre pour solution injectable  
Enfuvirtide

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

Chaque flacon contient 108 mg d'enfuvirtide.  
1 ml de la solution reconstituée contient 90 mg d'enfuvirtide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Chaque flacon contient également du carbonate de sodium (anhydre), du mannitol, de l'hydroxyde de sodium et de l'acide chlorhydrique.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution injectable  
60 flacons de poudre pour solution injectable

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Utilisation par voie sous-cutanée  
Lire la notice avant utilisation

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

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

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

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Garder le flacon dans l'emballage extérieur d'origine pour le protéger de la lumière  
A conserver au réfrigérateur après reconstitution

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

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

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

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

EU/1/03/252/001

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en braille acceptée

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE DU FLACON DE FUZEON**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Fuzeon 90 mg/ml, poudre pour solution injectable  
Enfuvirtide  
Utilisation par voie sous-cutanée

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Veuillez lire la notice avant utilisation

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

108 mg d'enfuvirtide

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**EMBALLAGE EXTERIEUR IMMEDIAT DES FLACONS D'EAU POUR PREPARATIONS INJECTABLES**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Solvant pour solution  
Eau pour préparations injectables

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solvant pour usage parentéral  
Cette boîte contient 60 flacons de 2 ml d'eau pour préparations injectables

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Cette eau pour préparations injectables doit être utilisée pour la reconstitution de Fuzeon 90 mg/ml, poudre pour solution injectable afin d'obtenir une solution pour une injection sous-cutanée  
Lire la notice avant utilisation

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

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

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

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

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

Après prélèvement des 1,1 ml nécessaires à la reconstitution, le reste de l'eau pour préparations injectables doit être éliminé

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

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

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

EU/1/03/252/001

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en braille acceptée

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE DU FLACON D'EAU POUR PREPARATIONS INJECTABLES**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Solvant pour solution  
Eau pour préparations injectables  
Utilisation par voie sous-cutanée

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DE LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

2 ml

**6. AUTRES**

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### Fuzeon 90 mg/ml poudre et solvant pour solution injectable Enfuvirtide

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice**

1. Qu'est-ce que Fuzeon et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Fuzeon
3. Comment utiliser Fuzeon
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Fuzeon
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Guide d'utilisation pour l'injection de Fuzeon

#### **1. Qu'est-ce que Fuzeon et dans quel cas est-il utilisé**

##### **Qu'est-ce que Fuzeon**

Fuzeon contient une substance active appelée « enfuvirtide ». Il appartient à un groupe de médicaments appelés « antirétroviraux ».

##### **Dans quels cas Fuzeon est-il utilisé**

Fuzeon est utilisé dans le traitement du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) en association à d'autres médicaments antirétroviraux chez les patients infectés par le VIH.

- Votre médecin vous a prescrit Fuzeon pour aider à contrôler votre infection par le VIH.
- Fuzeon ne guérit pas l'infection par le VIH.

##### **Comment agit Fuzeon**

Le VIH attaque les cellules de votre sang appelées CD4 ou cellules T. Le virus a besoin d'entrer en contact et de pénétrer dans ces cellules pour se multiplier. Fuzeon agit en empêchant cela.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Fuzeon**

##### **N'utilisez jamais Fuzeon si**

- vous êtes allergique à l'enfuvirtide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Si vous avez un doute, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Fuzeon.

## **Avvertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Fuzeon si :

- vous avez déjà eu des problèmes pulmonaires
- vous avez déjà eu des problèmes rénaux
- vous avez une hépatite chronique B ou C ou tout autre maladie hépatique - vous êtes plus susceptible d'avoir des problèmes hépatiques graves en utilisant ce médicament.

## **Signes d'infections antérieures**

Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé (SIDA) et des antécédents d'infections opportunistes, les signes et symptômes inflammatoires provenant d'infections antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à un rétablissement du système immunitaire. Cette amélioration permet à l'organisme de combattre les infections qui pouvaient être présentes sans symptômes évidents. Si vous remarquez des symptômes d'infection, veuillez en informer votre médecin immédiatement.

## **Signes de maladies auto-immunes**

En plus des infections opportunistes, des maladies auto-immunes (un état qui survient quand votre système immunitaire attaque les tissus sains de votre corps), peuvent également apparaître après le début de votre traitement pour l'infection au VIH. Des maladies auto-immunes peuvent apparaître plusieurs mois après l'initiation de votre traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infections ou autres symptômes tels qu'une faiblesse musculaire, une faiblesse partant de vos mains et pieds et remontant vers le tronc du corps, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, parlez-en à votre médecin immédiatement afin de prendre le traitement nécessaire.

## **Patients atteints d'une maladie hépatique**

Les patients atteints d'hépatite chronique B ou C et traités par un traitement anti-VIH ont un risque accru de troubles hépatiques graves. Parlez-en à votre médecin si vous avez des antécédents de maladie du foie.

## **Maladie osseuse (ostéonécrose)**

Certains patients prenant un traitement par association de médicaments anti-VIH peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose. Dans cette situation le tissu osseux meurt par manque d'irrigation sanguine (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os).

- Les signes d'ostéonécrose sont une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.
- Les facteurs de risque de développer cette maladie comprennent : la durée de la prise des médicaments anti-VIH, la prise de corticoïdes, la quantité d'alcool que vous buvez, le fonctionnement de votre système immunitaire et le surpoids.

## **Autres médicaments et Fuzeon**

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela inclut également les médicaments obtenus sans ordonnance et les médicaments à base de plantes. On a montré que Fuzeon n'interagit pas avec vos autres médicaments anti-VIH ni avec la rifampicine (un antibiotique).

## **Fuzeon avec des aliments et boissons**

Vous pouvez utiliser Fuzeon en présence ou non de nourriture. Toutefois, vous devez toujours continuer de suivre les instructions données dans la Notice patient des autres médicaments que vous prenez.

## **Grossesse et allaitement**

- Si vous êtes enceinte, pensez que vous pouvez être enceinte ou prévoyez d'avoir un bébé, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Vous ne devez pas utiliser Fuzeon à moins que votre médecin ne vous l'ait spécifiquement indiqué.

- L'allaitement n'est pas recommandé chez les femmes vivant avec le VIH car l'infection par le VIH peut être transmise au bébé par l'intermédiaire du lait maternel. Si vous allaitez, ou vous envisagez d'allaiter, vous devez en discuter avec votre médecin dès que possible.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Fuzeon n'a pas fait l'objet d'études quant à son effet sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des outils ou des machines. Si vous ressentez des étourdissements pendant l'utilisation de Fuzeon, ne conduisez pas et n'utilisez pas des outils ou des machines.

### **Fuzeon contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment utiliser Fuzeon**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

### **Comment préparer et injecter Fuzeon**

Fuzeon doit être administré par une injection juste sous la peau - appelée une injection « sous-cutanée ». La rubrique 7 vous indique comment préparer Fuzeon et vous auto-administrer une injection.

### **Quelle dose utiliser**

- La dose recommandée est de 90 mg deux fois par jour, pour les adultes et les adolescents (16 ans et plus)
- Elle est administrée sous forme d'une injection de 1 ml (juste sous la peau).
- Il est préférable d'utiliser Fuzeon à la même heure chaque jour.
- Essayez de répartir les doses de façon régulière, à des heures qui vous conviennent - par exemple, première dose le matin, puis deuxième dose en début de soirée.

Se reporter à la fin de cette notice pour plus d'informations sur la façon d'utiliser Fuzeon (voir rubrique 7). Vous y trouverez des informations sur la préparation de Fuzeon et comment vous l'injecter.

### **Si vous avez pris plus de Fuzeon que vous n'auriez dû**

Si vous avez utilisé plus de Fuzeon que vous n'auriez dû, parlez-en à votre médecin ou rendez-vous directement à l'hôpital. Prenez la boîte du médicament avec vous.

### **Si vous oubliez d'utiliser Fuzeon**

- Si vous oubliez une dose, administrez-la dès que vous vous en rendez compte. Cependant, s'il reste moins de 6 heures avant votre prochaine prise normale, n'administrez pas la dose oubliée.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

### **Si vous arrêtez d'utiliser Fuzeon**

- Continuez d'utiliser votre médicament jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter. Si vous interrompez le traitement et que vous restez pendant une certaine période sans médicament, cela peut augmenter le risque que le VIH présent dans votre sang devienne résistant au Fuzeon. Ce risque diminue si vous utilisez le médicament régulièrement sans interruption.
- Le virus du VIH dans votre sang peut éventuellement devenir résistant au Fuzeon. Si cela se produit, vos concentrations sanguines de virus pourraient commencer à augmenter. Votre médecin pourra alors décider de ne plus vous traiter par Fuzeon. Votre médecin discutera de cette éventualité avec vous lorsqu'elle se présentera.



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

#### **4. Effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

**Arrêtez de prendre du Fuzeon et consultez immédiatement un médecin, si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants - vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical d'urgence :**

- Réaction allergique (hypersensibilité) – les signes peuvent inclure : une éruption cutanée, une température élevée ou des frissons, des nausées ou vomissements, transpiration ou des tremblements.

Cet effet indésirable est rare (affecte moins de 1 personne sur 1000). Ces signes ne signifient pas avec certitude que vous êtes allergique à ce médicament.

#### **Prévenez votre médecin si vous présentez des effets indésirables au site d'injection**

Les effets indésirables les plus fréquents (affectant plus de 1 personne sur 10), sont des réactions à l'endroit où vous avez reçu l'injection. Vous aurez probablement, à un degré léger ou modéré, une ou plus des réactions suivantes:

- rougeur
- œdème
- sensation de démangeaison
- bleus
- durcissement de la peau ou bosses
- douleur, sensation de douleur

Ces réactions peuvent apparaître durant la première semaine de traitement et ne durent généralement pas plus de 7 jours. Elles ne s'aggravent généralement pas après ce délai. Si vous avez l'une de ces réactions, n'arrêtez pas d'utiliser Fuzeon, mais posez à votre médecin toutes les questions que vous pourriez avoir.

Les réactions peuvent être plus sévères lorsque les injections sont répétées au même endroit du corps. Elles peuvent également s'aggraver lorsque l'injection est plus profonde que prévu (par exemple, dans un muscle). Rarement, vous pourriez avoir une infection à un endroit où une injection unique a été administrée. Pour réduire le risque d'infection, il est important que vous suiviez les instructions fournies à la rubrique 7.

Fuzeon peut provoquer la formation d'un type de protéine, appelée amyloïde, au site d'injection, sous la peau. Cela peut se ressentir comme une bosse sous la peau. Veuillez contacter votre médecin si cela se produit.

#### **Autres éventuels effets indésirables**

**Très fréquents** (*touchant plus d'1 personne sur 10*)

- diarrhée
- sensation de malaise
- perte de poids
- douleurs et sensation d'engourdissements des mains, pieds ou jambes

**Fréquents** (*touchant moins de 1 personne sur 10*) sont :

- pneumonie,
- infection de l'oreille,
- inflammation des ganglions (lymphatiques),

- inflammation des yeux (conjonctivite),
- grippe ou symptômes pseudo-grippaux ,
- inflammation des sinus,
- congestion nasale,
- anorexie,
- brûlures d'estomac,
- inflammation du pancréas,
- perte d'appétit,
- diabète,
- cauchemars,
- vertiges,
- tremblements,
- sentiment d'anxiété ou d'irritabilité,
- incapacité à se concentrer,
- diminution de la sensibilité,,
- acné,
- rougeur de la peau,
- eczéma,
- sécheresse cutanée,
- verrues,
- douleurs musculaires,
- calculs rénaux,
- sensation de faiblesse
- présence de sang dans les urines.
- changements dans les analyses sanguines (augmentation des graisses dans le sang)

### **Signalement des effets indésirables**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Fuzeon**

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

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette, soit des flacons de Fuzeon, soit des flacons d'eau pour préparations injectables après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur d'origine pour le protéger de la lumière.

Une fois que la solution a été préparée pour votre injection, elle doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, elle doit être conservée au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C) et utilisée dans les 24 heures.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des amas dans la poudre ou dans la solution après avoir ajouté l'eau pour préparations injectables. De la même façon, n'utilisez pas l'Eau Pour Préparations Injectables si vous voyez des particules dans le flacon ou si l'eau est trouble.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Que contient Fuzeon

- La substance active est l'enfuvirtide. Chaque flacon contient 108 mg d'enfuvirtide. Après reconstitution avec le solvant fourni, 1 ml de la solution reconstituée contient 90 mg d'enfuvirtide.
- Les autres excipients sont :

#### Poudre

Carbonate de sodium anhydre

Mannitol

Hydroxyde de sodium

Acide chlorhydrique

#### SolvantEau Pour Préparations Injectables

Voir rubrique 2 « Fuzeon contient du sodium ».

### Qu'est ce que Fuzeon et contenu de l'emballage extérieur

Fuzeon poudre et solvant pour solution injectable est conditionné dans un carton contenant :

60 flacons de Fuzeon

60 flacons d'eau pour préparations injectables, qui est utilisée pour reconstituer la poudre de Fuzeon

60 seringues de 3 ml

60 seringues de 1 ml

180 tampons alcoolisés.

Ce carton contient tout ce qu'il vous faut pour préparer et vous administrer des injections de Fuzeon pendant 30 jours.

### Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Allemagne

### Le fabricant responsable de la libération des lots est

Roche Pharma AG

Emil-Barell-Str. 1,

D-79639 Grenzach-Wyhlen

Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

### **България**

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

**Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

**Roche d.o.o.**  
Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 1 279 4500

**Malta**

(See Ireland)

**Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

## **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

### **Autres sources d'informations**

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

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

## **7. Guide d'utilisation pour l'injection de Fuzeon**

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin ou votre pharmacien. Vous devez consulter votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous n'êtes pas sûr.

### **Que faire si vous êtes gaucher(e)**

Les images de cette notice montrent des personnes droitrières. Si vous êtes gaucher(e), faites de la façon qui vous est le plus naturelle. Le plus confortable serait peut-être de :

- tenir la seringue dans la main gauche et
- tenir le flacon entre le pouce et l'index de la main droite.

### **Quand faut-il faire appel à une autre personne pour vous aider**

Il peut être difficile au début d'injecter à certains endroits, comme le haut du bras. Si vous avez besoin d'aide, demandez à votre partenaire, un ami ou un membre de votre famille de vous aider en cas de besoin. Vous pouvez également demander à quelqu'un d'assister à une séance de formation aux injections avec votre médecin ou votre infirmier/ère.

### **Vos seringues**

Les seringues fournies avec ce médicament présentent une protection colorée de l'aiguille. Celle-ci est attachée à l'aiguille et la recouvre après utilisation afin de réduire le risque de piqûre accidentelle d'une autre personne.

Bien que les seringues aient ce dispositif de sécurité, il est toujours important d'éliminer correctement les seringues usagées. Suivez les instructions fournies par votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

## Mesures de sécurité

- Lavez-vous soigneusement les mains. Cela réduira le risque d'infection bactérienne.
- Après vous être lavé les mains, ne touchez rien d'autre que le médicament et ses accessoires.
- En manipulant la seringue, prenez soin de ne pas toucher l'aiguille.
- Ne touchez pas les sommets des flacons après les avoir désinfectés avec un tampon alcoolisé.
- N'utilisez aucun produit et article du kit dont l'emballage a été ouvert. Vérifiez bien qu'aucun des articles du kit n'a été ouvert avant utilisation.
- N'utilisez ou ne partagez jamais d'aiguilles usagées.
- N'utilisez jamais une seringue avec une aiguille courbée ou endommagée.
- Ne mélangez jamais votre médicament avec de l'eau du robinet.
- N'injectez jamais Fuzeon avec d'autres médicaments injectables.
- Injectez uniquement Fuzeon sous la peau (« voie sous-cutanée »).
- Ne jamais injecter Fuzeon dans vos veines (« voie intraveineuse ») ni dans vos muscles (« voie intramusculaire »).
- Éliminez tout le matériel usagé dans votre récipient spécial adapté avec un couvercle. Faites le même si les flacons contiennent encore du médicament inutilisé ou de l'Eau Pour Préparations Injectables car ils sont à usage unique. Parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous avez des questions sur les mesures de sécurité pour éliminer ces déchets.

Voici un guide décrivant étape par étape l'injection de votre médicament.

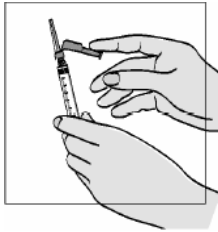
## Étape A : Préparation

1. Rassemblez les éléments suivants :
  - Un flacon de Fuzeon (récipient en verre contenant une poudre blanche)
  - Un flacon d'Eau Pour Préparations Injectables (récipient en verre contenant un liquide limpide et incolore)
  - Une seringue de 3 ml (grande seringue) avec une grande aiguille (de 25 mm)
  - Une seringue de 1 ml (petite seringue) avec une petite aiguille (de 13 mm)
  - Trois tampons alcoolisés
  - Collecteur d'aiguilles et de déchets muni d'un couvercle pour l'élimination des déchets en toute sécurité
2. Ouvrez les conditionnements des seringues et retirez les bouchons des flacons.
  - Jetez les conditionnements et les bouchons des flacons dans votre collecteur d'aiguilles et de déchets muni d'un couvercle.
  - Placez les seringues et les flacons sur une surface propre.
3. Lavez-vous soigneusement les mains.
  - Après vous être lavé les mains, ne touchez rien d'autre que le matériel d'injection et le site de votre corps où l'injection sera effectuée.
4. Désinfectez la partie supérieure des flacons.
  - Essayez la partie supérieure des flacons avec un tampon alcoolisé non utilisé. Laissez sécher à l'air.
  - Assurez-vous de ne pas toucher les bouchons en caoutchouc des flacons après les avoir désinfectés. Si vous les touchez, désinfectez-les à nouveau.

## Etape B : Reconstitution du Fuzeon

### Prélever l'Eau pour Préparations Injectables

1. Prenez la **grande seringue de 3 ml**. Avec votre index, écarterez la protection colorée en l'éloignant de l'aiguille.

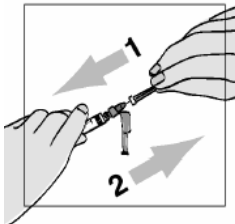


2. Pour s'assurer que l'aiguille est bien fixée à la seringue :

- maintenez le capuchon en plastique sous la protection de l'aiguille
- resserrez l'aiguille et le capuchon en les tournant doucement dans le sens des aiguilles d'une montre. Ne forcez pas car vous pourriez détacher l'aiguille.

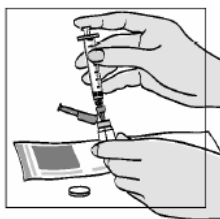
3. Pour retirez le capuchon en plastique transparent :

- poussez-le capuchon vers la seringue puis retirez-le.



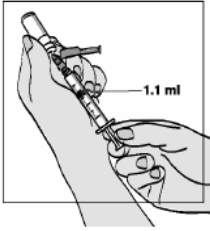
4. Prélevez 1,1 ml d'air.

5. Poussez l'aiguille de la seringue dans le bouchon en caoutchouc du flacon d'Eau Pour Préparations Injectables et appuyez sur le piston. Vous injecterez ainsi de l'air.



6. Retournez délicatement le flacon. **Vérifiez que l'extrémité de l'aiguille est toujours au-dessous de la surface de l'Eau Pour Préparations Injectables, afin qu'aucune bulle d'air ne pénètre dans la seringue.**

7. Remontez lentement le piston jusqu'à ce que l'eau atteigne le repère de 1,1 ml. **Faites attention car le flacon contient plus de liquide que nécessaire (2 ml) ; vous devez en prélever seulement 1,1 ml pour préparer correctement votre injection.**



8. Tapotez délicatement la seringue pour faire remonter les éventuelles bulles d'air à la surface.

- Si une quantité excessive d'air est aspirée dans la seringue, poussez lentement le piston pour renvoyer l'air dans le flacon.
- Ensuite aspirez à nouveau l'eau.
- Assurez-vous d'avoir 1,1 ml d'Eau Pour Préparations Injectables dans la seringue.
- Cette étape peut être répétée jusqu'à ce que la quantité exacte d'Eau Pour Préparations Injectables soit dans la seringue.

9. Retirez l'aiguille du flacon. **Assurez-vous de ne pas toucher l'aiguille avec les doigts ou tout autre objet.**

10. Eliminez le flacon et l'Eau Pour Préparations Injectables dans le collecteur d'aiguilles et de déchets muni d'un couvercle.- ce flacon est à usage unique.

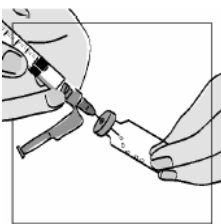
### **Injection de l'eau pour préparations injectables dans le flacon de poudre Fuzeon**

1. Tapotez délicatement le flacon pour disperser la poudre.

2. En tenant la partie principale de la seringue pleine d'eau, enfoncez l'aiguille dans le bouchon en caoutchouc du flacon de Fuzeon, avec une légère inclinaison.

3. Appuyez lentement sur le piston de la seringue.

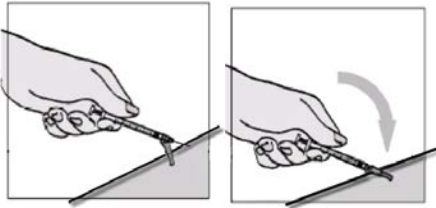
- Laissez l'eau couler lentement à l'intérieur du flacon.
- Prenez soin de ne pas propulser fortement l'eau sur la poudre, pour ne pas former de mousse.
- Si de la mousse se forme, la poudre mettra plus longtemps à se dissoudre parfaitement.



4. Après avoir ajouté toute l'Eau Pour Préparations Injectables dans le flacon de Fuzeon, enlevez l'aiguille du flacon.



5. Prenez la partie principale de la seringue avec une main et faites remonter doucement la protection colorée de l'aiguille en l'appuyant sur une surface plane jusqu'à ce qu'elle recouvre l'aiguille.
- Vous entendrez un clic. N'utilisez pas votre main libre pour ramener le système de protection sur l'aiguille.



6. Jetez la seringue dans le collecteur d'aiguilles et de déchets muni d'un couvercle.

### Mélange de l'Eau Pour Préparations Injectables avec la poudre de Fuzeon

1. Tapotez délicatement le flacon avec vos doigts jusqu'à ce que la poudre commence à se dissoudre.  
**Ne secouez jamais ou ne retournez jamais le flacon pour le mélanger – cela provoquerait trop de mousse.**
2. Quand la poudre commence à se dissoudre, vous pouvez laisser reposer le flacon jusqu'à dissolution complète.
  - La poudre peut mettre jusqu'à 45 minutes à se dissoudre complètement en une solution.
  - Vous pouvez aussi faire rouler doucement le flacon entre vos mains après avoir ajouté l'Eau Pour Préparations Injectables jusqu'à dissolution complète
  - Cela peut réduire le temps nécessaire à la dissolution de la poudre.
3. Après que la poudre se soit parfaitement dissoute
  - Laissez éclater les éventuelles bulles présentes.
  - S'il reste des bulles, tapotez délicatement le côté du flacon pour les faire disparaître.
4. Il est important de vérifier que le liquide ne contient pas de petits morceaux (particules)
  - Si vous voyez des petits morceaux dans le liquide, ne l'utilisez pas.
  - Eliminez le flacon dans le collecteur d'aiguilles et de déchets muni d'un couvercle ou renvoyez-le à la pharmacie. Ensuite, recommencez avec un nouveau flacon de poudre de Fuzeon.
5. Si vous touchez accidentellement le bouchon en caoutchouc, assurez-vous de le désinfecter à nouveau avec un autre tampon alcoolisé.
6. Une fois qu'une dose est mélangée avec de l'Eau Pour Préparations Injectables, elle doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, elle doit être conservée au réfrigérateur (entre 2 et 8°C) et utilisée dans les 24 heures.
  - Laissez le liquide revenir à température ambiante avant utilisation.
7. Si vous préparez vos deux flacons de la journée en même temps, assurez-vous d'utiliser des seringues, des flacons d'Eau Pour préparations Injectables et des flacons de Fuzeon différents pour chaque dose.

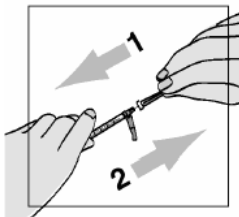
## Etape C : Préparation de l'injection

### Prélèvement de Fuzeon dans la seringue de 1 ml

1. Désinfectez à nouveau le sommet du flacon de Fuzeon avec un autre tampon alcoolisé.
2. Prenez la **petite seringue de 1 ml**. Avec votre index, écarter la protection colorée de l'aiguille en l'éloignant de l'aiguille.



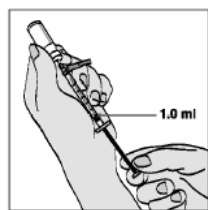
3. Pour s'assurer que l'aiguille est bien fixée à la seringue :
  - maintenez le capuchon en plastique sous la protection colorée de l'aiguille
  - resserrez l'aiguille et le capuchon en les tournant légèrement et en les poussant vers la seringue.
4. Pour retirer le capuchon en plastique transparent :
  - poussez le vers la seringue puis retirez-le.



5. Prélevez 1 ml d'air.
  - Faites attention à ne pas tirer le piston trop rapidement - il pourrait dépasser la graduation de 1 ml ou sortir de la seringue.
6. Poussez l'aiguille dans le bouchon en caoutchouc du flacon et pressez le piston. Vous injecterez ainsi de l'air.
7. Retournez délicatement le flacon.

**Vérifiez que l'extrémité de l'aiguille est toujours au-dessous de la surface de la solution, afin qu'aucune bulle d'air ne pénètre dans la seringue.**

8. Remontez lentement le piston jusqu'à ce que la solution atteigne le repère de 1,0 ml.
  - Faites attention à ne pas tirer le piston trop rapidement - il pourrait dépasser la graduation de 1 ml et sortir de la seringue.



9. Tapotez délicatement la seringue pour faire remonter les éventuelles bulles d'air à la surface.

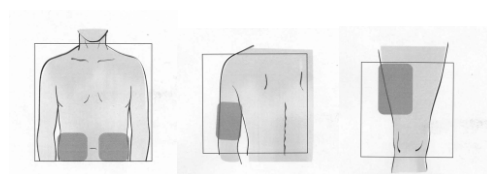
- Si trop d'air pénètre dans la seringue, appuyez délicatement sur le piston pour forcer l'air à retourner dans le flacon.
- Ensuite aspirez à nouveau le liquide.
- Assurez-vous d'avoir 1,0 ml de liquide dans la seringue (ou la quantité prescrite par votre médecin, si elle est différente).
- Cette étape peut être répétée jusqu'à ce que le volume correct de solution soit dans la seringue.

10. Enlevez la seringue du flacon.

## Step D: Injecter Fuzeon

**Conseil :** Votre médecin ou votre infirmier/ère pourra suggérer d'autres techniques d'injection s'il les juge mieux adaptées pour vous.

### Où faire l'injection



- Fuzeon est administré par une injection de 1 ml juste sous la peau – appelée une injection « sous-cutanée ».
- Vous pouvez effectuer l'injection dans la partie supérieure du bras, la partie supérieure de la cuisse ou au niveau du ventre (abdomen).
- Choisissez une zone différente de celle que vous avez utilisée lors de la dernière injection.
- N'injectez pas à un endroit qui présente encore une réaction due à une dose antérieure. Vérifiez tous les endroits où une réaction pourrait persister en appuyant sur la peau afin de déceler une éventuelle induration ou bosse de la peau.
- N'injectez pas dans des zones qui pourraient être irritées par votre ceinture ou à la taille de vos vêtements.
- N'injectez pas le médicament au niveau de grains de beauté, de cicatrices, d'hématomes ou de votre nombril.

### Désinfection du site d'injection

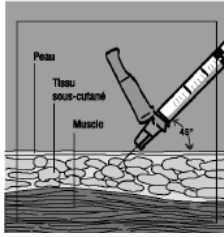
Nettoyer parfaitement le site d'injection avec un tampon alcoolisé. Faites-le d'un mouvement circulaire en allant du centre vers la périphérie. Laissez bien sécher à l'air.

### Placement de l'aiguille et injection

1. Pincez entre deux doigts un pli cutané, le plus grand possible mais sans que cela vous gêne.



2. Enfoncez l'aiguille dans la peau à un angle de 45°.



3. Lorsque l'aiguille est introduite :

- relâchez la peau et,
- utilisez votre main libre pour tenir la partie principale de la seringue - cela aidera à la stabiliser et l'empêchera de bouger.

4. Avec le pouce de votre autre main, appuyez sur le piston pour injecter le liquide.

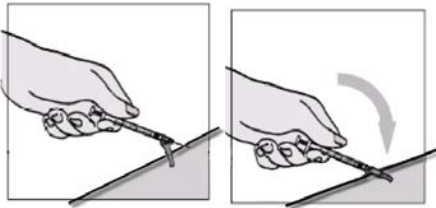
- Une fois la dose complètement administrée, retirez l'aiguille de la peau.

### Après avoir retiré l'aiguille

1. Prenez la partie principale de la seringue avec une main

- ensuite faites remonter doucement la protection colorée de l'aiguille en l'appuyant sur une **surface plane** jusqu'à ce qu'elle recouvre l'aiguille.
- Vous entendrez un clic.

**N'utilisez pas votre main libre pour ramener la protection sur l'aiguille.**



2. Éliminez la seringue dans le collecteur d'aiguilles et de déchets muni d'un couvercle.

3. S'il y a des traces de sang au niveau du site d'injection, recouvrez la peau avec un pansement adhésif.

## Etape E : Élimination des matériels usagés

- Éliminez tous les matériels usagés directement dans le collecteur d'aiguilles et de déchets muni d'un couvercle. Faites cela même si les flacons contiennent encore du médicament inutilisé ou de l'Eau Pour Préparations Injectables car ils sont à usage unique.
- Fermez bien le couvercle de ce récipient et tenez le récipient hors de la portée des enfants.
- Consultez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère pour connaître les règles d'élimination de ce container.
- Si vous avez des questions ou des doutes sur l'élimination des produits usagés, n'hésitez pas à en parler à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.