

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fuzeon 90 mg/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 108 mg di enfuvirtide.

Ogni ml di soluzione ricostituita contiene 90 mg di enfuvirtide.

Eccipienti con effetti noti: sodio. Contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è praticamente 'senza sodio'.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere liofilizzata di colore da bianco a quasi bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Fuzeon è indicato in associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento di pazienti con infezione da HIV-1 che sono stati trattati e non hanno risposto positivamente a regimi contenenti almeno un prodotto medicinale appartenente a ciascuna delle seguenti classi di antiretrovirali: inibitori della proteasi, inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa e inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa, oppure che sono intolleranti alle terapie antiretrovirali precedenti (vedere paragrafo 5.1).

Nel decidere un nuovo regime terapeutico per pazienti in cui un regime antiretrovirale abbia fallito, bisogna considerare attentamente la storia terapeutica del singolo paziente e il tipo di mutazioni associate ai diversi prodotti medicinali. Nei casi in cui sia disponibile, può essere appropriato un test di resistenza (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Fuzeon deve essere prescritto da medici esperti nel trattamento dell'infezione da HIV.

Posologia

Adulti e adolescenti ≥ 16 anni: la dose raccomandata di Fuzeon è di 90 mg due volte al giorno iniettata per via sottocutanea nella parte superiore del braccio, nella parte anteriore della coscia o nell'addome.

Nel caso in cui una dose di Fuzeon sia dimenticata, i pazienti devono essere istruiti ad assumere la dose il prima possibile. Tuttavia, se alla prossima dose regolare mancano meno di 6 ore, la dose dimenticata deve essere ignorata.

Anziani: non sono disponibili dati in pazienti oltre i 65 anni.

Bambini ≥ 6 anni e adolescenti: l'esperienza nei bambini è limitata (vedere paragrafo 5.2).

Negli studi clinici sono state utilizzate le dosi indicate nella Tabella 1 che segue:

Tabella 1: Dosaggio pediatrico

Peso (kg)	Dose per iniezione due volte al giorno (mg/dose)	Volume di iniezione (90 mg di enfuvirtide per ml)
da 11,0 a 15,5	27	0,3 ml
da 15,6 a 20,0	36	0,4 ml
da 20,1 a 24,5	45	0,5 ml
da 24,6 a 29,0	54	0,6 ml
da 29,1 a 33,5	63	0,7 ml
da 33,6 a 38,0	72	0,8 ml
da 38,1 a 42,5	81	0,9 ml
≥42,6	90	1,0 ml

Non è raccomandato l'uso di Fuzeon nei bambini al di sotto dei 6 anni di età poiché sono disponibili dati insufficienti sulla sicurezza e l'efficacia (vedere paragrafo 5.2).

Alterazione renale: non occorrono aggiustamenti della dose per pazienti con alterazione renale inclusi quelli in dialisi (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Alterazione epatica: non sono disponibili dati per stabilire uno schema posologico per pazienti con alterazione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Modo di somministrazione

Fuzeon deve essere somministrato solo attraverso iniezione sottocutanea. Per le istruzioni sulla ricostituzione prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Fuzeon deve essere assunto nell'ambito di un regime di associazione. Vedere anche i rispettivi riassunti delle caratteristiche del prodotto degli altri prodotti medicinali antiretrovirali utilizzati nell'associazione. Come con altri antiretrovirali, enfuvirtide deve essere associata in modo ottimale con altri antiretrovirali verso i quali il virus del paziente è sensibile (vedere paragrafo 5.1).

I pazienti devono essere informati del fatto che Fuzeon non è una cura per l'infezione da HIV-1. Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

Studi condotti negli animali hanno mostrato che enfuvirtide può alterare alcune funzioni immunitarie (vedere paragrafo 5.3). Negli studi clinici è stato osservato un aumento della frequenza di alcune infezioni batteriche nei pazienti trattati con Fuzeon, principalmente una maggiore frequenza di polmonite; tuttavia, un aumento del rischio di polmonite batterica correlata all'uso di Fuzeon non è stato confermato dai successivi dati epidemiologici.

Reazioni di ipersensibilità sono state occasionalmente associate alla terapia con enfuvirtide e in rari casi reazioni di ipersensibilità si sono avute al *rechallenge*. Gli eventi comprendevano eruzioni cutanee, febbre, nausea e vomito, brividi, rigidità, ipotensione e aumento delle transaminasi epatiche in varie combinazioni, possibile reazione primaria da immunocomplessi, distress respiratorio e glomerulonefrite. I pazienti che sviluppano segni/sintomi di una reazione sistemica di ipersensibilità devono sospendere il trattamento con enfuvirtide e devono immediatamente consultare il medico. La

terapia con enfuvirtide non deve essere ripresa in seguito alla comparsa di segni e sintomi sistemici suggestivi di una reazione di ipersensibilità considerata in relazione con enfuvirtide. Non sono stati identificati fattori di rischio che permettano di prevedere la comparsa o la gravità di ipersensibilità a enfuvirtide.

Malattia epatica: la sicurezza e l'efficacia di enfuvirtide non sono state studiate in modo specifico in pazienti con serie disfunzioni epatiche preesistenti. I pazienti con epatite cronica B e C sottoposti a terapia antiretrovirale sono a maggior rischio di sviluppare eventi avversi epatici gravi e potenzialmente fatali. Pochi pazienti inclusi negli studi clinici di fase III presentavano una co-infezione con epatite B/C. In questi pazienti l'aggiunta di Fuzeon non ha aumentato l'incidenza di eventi epatici. Nel caso di una concomitante terapia antivirale per l'epatite B o C, vedere anche le informazioni specifiche per questi prodotti medicinali.

La somministrazione di Fuzeon a individui senza infezione da HIV-1 può indurre la formazione di anticorpi anti-enfuvirtide che hanno una reazione crociata con la gp41 di HIV. Questo può determinare un falso positivo all'HIV con il test ELISA anti-HIV.

Non sono disponibili dati su pazienti con ridotta funzionalità epatica. Sono disponibili dati limitati su pazienti con compromissione renale da moderata a grave e su pazienti sottoposti a dialisi. Fuzeon deve essere utilizzato con cautela in queste popolazioni di pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Sindrome da riattivazione immunitaria: in pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della CART. Esempi rilevanti di ciò sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis carinii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere instaurato un trattamento, se necessario.

Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Osteonecrosi:

Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla CART. Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni o difficoltà nel movimento.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

Non ci si attende nessuna interazione farmacocinetica clinicamente significativa fra enfuvirtide e i prodotti medicinali somministrati in concomitanza metabolizzati dagli enzimi CYP450.

Influenza di enfuvirtide sul metabolismo dei prodotti medicinali somministrati in concomitanza: in uno studio in-vivo sul metabolismo umano, enfuvirtide, alla dose raccomandata di 90 mg due volte al giorno, non ha inibito il metabolismo dei substrati da parte di CYP3A4 (dapsone), CYP2D6 (debrisoquina), CYP1A2 (caffeina), CYP2C19 (mefenitoina) e CYP2E1 (clorzossazone).

Influenza dei prodotti medicinali somministrati in concomitanza sul metabolismo di enfuvirtide: in studi separati sulle interazioni farmacocinetiche, la contemporanea somministrazione di ritonavir (potente inibitore del CYP3A4) o saquinavir in combinazione con una dose di rinforzo di ritonavir o

rifampicina (potente induttore del CYP3A4) non ha determinato cambiamenti clinicamente significativi nella farmacocinetica di enfuvirtide.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza: non sono disponibili studi adeguati e ben controllati nelle donne in gravidanza. Studi su animali non indicano la presenza di effetti dannosi sullo sviluppo fetale. Enfuvirtide deve essere somministrato in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio potenziale per il feto.

Allattamento al seno: non è noto se enfuvirtide venga escreto nel latte materno. Le madri devono essere informate di evitare l'allattamento al seno se sono in terapia con enfuvirtide, poiché esiste il rischio di trasmissione del virus HIV e di qualunque possibile effetto indesiderato al neonato in allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Non vi sono prove che enfuvirtide possa alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, ma bisogna tuttavia tener conto del profilo degli eventi avversi di enfuvirtide (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

I dati di sicurezza si riferiscono principalmente ai dati a 48 settimane degli studi TORO 1 e TORO 2 combinati (vedere paragrafo 5.1). I risultati di sicurezza sono espressi in termini di numero di pazienti con una reazione avversa per una esposizione di 100 pazienti/anno (ad eccezione delle reazioni nel sito dell'iniezione).

Gli eventi segnalati con maggiore frequenza sono stati reazioni nel sito di iniezione, diarrea e nausea. Generalmente l'aggiunta di Fuzeon alla terapia antiretrovirale di base non ha incrementato né la frequenza, né la gravità della maggior parte delle reazioni avverse.

b. Elenco delle reazioni avverse sotto forma di tabella

La Tabella 2 mostra gli eventi osservati con maggiore frequenza nei pazienti che hanno assunto Fuzeon + OB rispetto ai pazienti che hanno ricevuto OB da solo, con un aumento (aggiustato per l'esposizione) di almeno 2 pazienti con evento per 100 pazienti/anno. Un aumento statisticamente significativo è stato osservato per polmonite e linfadenopatia. La maggior parte delle reazioni avverse era di intensità lieve o moderata. Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e la categoria di frequenza stabilite da MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite mediante la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Reazioni avverse attribuite al trattamento con Fuzeon negli studi TORO 1 e TORO 2 combinati

Classificazione per sistemi e organi Frequenza	Reazione avversa
<i>Infezioni e infestazioni</i> Comuni	Sinusite, papilloma cutaneo, influenza, polmonite, otite
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i> Comuni	Linfoadenopatia
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i> Comuni	Diminuzione dell'appetito, anoressia, ipertrigliceridemia, aumento dei trigliceridi nel sangue, diabete mellito
<i>Disturbi psichiatrici</i> Comuni	Ansia, incubi notturni, irritabilità
<i>Patologie del sistema nervoso</i> Molto comuni Comuni	Neuropatia periferica Ipostesia, disturbi dell'attenzione, tremore
<i>Patologie dell'occhio</i> Comuni	Congiuntivite
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i> Comuni	Vertigini
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i> Comuni	Congestione nasale
<i>Patologie gastrointestinali</i> Comuni	Pancreatite, malattia da reflusso gastro-esofageo
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i> Comuni	Secchezza cutanea, eczema seborroico, eritema, acne
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i> Comuni	Mialgia
<i>Patologie renali e urinarie</i> Comuni	Nefrolitiasi, ematuria
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i> Molto comuni Comuni	Perdita di peso Patologia simil-influenzale, astenia

c. Descrizione di alcune reazioni avverse

Reazioni nel sito di iniezione

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza sono state le reazioni nel sito di iniezione (*Injection Site Reactions*, ISR), che si sono verificate nel 98% dei pazienti (Tabella 3). La grande maggioranza delle ISR si è manifestata nella prima settimana di somministrazione di Fuzeon ed è stata associata a dolore o fastidio da lieve a moderato nel sito di iniezione senza limitazione delle attività abituali. La gravità del dolore e del fastidio non è aumentata con l'aumentare della durata del trattamento. I segni e i sintomi si sono generalmente protratti per un periodo uguale o inferiore a 7 giorni. Nell'1,5% dei pazienti si sono verificate infezioni nel sito di iniezione (comprensenti ascessi e cellulite).

Tabella 3: Riassunto dei singoli segni/sintomi che caratterizzano le reazioni locali nel sito di iniezione negli studi TORO 1 e TORO 2 combinati (% di pazienti)

Categoria dell'evento	n=663		
	Fuzeon + Terapia di base ottimizzata ^a	% di eventi comprendenti reazioni di Grado 3	% di eventi comprendenti reazioni di Grado 4
Percentuale di ritiri a causa delle ISR	4%		
Dolore/fastidio	96,1%	11,0% ^b	0% ^b
Eritema	90,8%	23,8% ^c	10,5% ^c
Indurimento	90,2%	43,5% ^d	19,4% ^d
Noduli e cisti	80,4%	29,1% ^e	0,2% ^e
Prurito	65,2%	3,9% ^f	NA
Ecchimosi	51,9%	8,7% ^g	4,7% ^g

^aQualsiasi grado di gravità.

^bGrado 3 = dolore intenso che richiede l'uso di analgesici (o di analgesici narcotici per ≤ 72 ore) e/o che limita le attività abituali; Grado 4 = dolore intenso che richiede il ricovero in ospedale o il prolungamento dell'ospedalizzazione, che provoca la morte o un'invalidità/incapacità persistente o significativa, potenzialmente letale o significativo dal punto di vista medico.

^cGrado 3 = diametro medio ≥ 50 mm ma < 85 mm; Grado 4 = diametro medio ≥ 85 mm.

^dGrado 3 = diametro medio ≥ 25 mm ma < 50 mm; Grado 4 = diametro medio ≥ 50 mm.

^eGrado 3 = ≥ 3 cm; Grado 4 = se spurga.

^fGrado 3 = resistente al trattamento topico o che richiede un trattamento orale o parenterale; Grado 4 = non definito.

^gGrado 3 = > 3 cm ma ≤ 5 cm; Grado 4 = > 5 cm.

Inoltre si è avuto un piccolo numero di reazioni di ipersensibilità attribuite all'enfuvirtide e, in alcuni casi, si è verificata una recidiva al *rechallenge* (vedere paragrafo 4.4).

Altre reazioni avverse

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla CART. La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

Essendo un peptide, enfuvirtide può causare amiloidosi cutanea al sito di iniezione.

Anormalità di laboratorio

Nella maggior parte dei pazienti non si è avuto alcun cambiamento del grado di tossicità dei parametri di laboratorio durante lo studio, eccetto per quelli elencati nella Tabella 4. Alla settimana 48 l'eosinofilia [al di sopra del Limite Superiore della Norma di $> 0,7 \times 10^9/l$] si è verificata con una

frequenza maggiore tra i pazienti nel gruppo contenente Fuzeon (12,4 pazienti con evento per 100 pazienti/anno) rispetto al gruppo con solo OB (5,6 pazienti con evento per 100 pazienti/anno). Quando si considera una soglia maggiore per l'eosinofilia ($> 1,4 \times 10^9/l$), la frequenza dell'eosinofilia (aggiustata per l'esposizione del paziente) è uguale in entrambi i gruppi (1,8 pazienti con evento per 100 pazienti/anno).

Tabella 4: Anormalità di laboratorio di Grado 3 e 4 (aggiustate per l'esposizione) tra i pazienti trattati con Fuzeon + OB e con solo OB, riportate a più di 2 pazienti con evento per 100 pazienti/anno

Parametri di laboratorio Grado	Regime Fuzeon + OB per 100 pazienti/anno	Regime solo OB per 100 pazienti/anno
n (Esposizione totale pazienti/anno)	663 (557,0)	334 (162,1)
ALAT		
Gr. 3 ($> 5-10 \times$ ULN)	4,8	4,3
Gr. 4 ($> 10 \times$ ULN)	1,4	1,2
Emoglobina		
Gr. 3 (6,5-7,9 g/dl)	2,0	1,9
Gr. 4 ($< 6,5$ g/dl)	0,7	1,2
Creatinina fosfochinasi		
Gr. 3 ($> 5-10 \times$ ULN)	8,3	8,0
Gr. 4 ($> 10 \times$ ULN)	3,1	8,6

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. La massima dose somministrata a 12 pazienti in uno studio clinico era di 180 mg come dose singola per via sottocutanea. Questi pazienti non hanno avuto reazioni avverse che non siano state osservate con la dose raccomandata. In uno studio di accesso precoce a un paziente sono stati somministrati 180 mg di Fuzeon come dose singola. Non si è verificata alcuna reazione avversa come risultato.

Non esistono antidoti specifici per il sovradosaggio con enfuvirtide. Il trattamento del sovradosaggio deve consistere in misure di sostegno generali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri antivirali, Codice ATC: J05A X07

Meccanismo d'azione: enfuvirtide è un membro della classe terapeutica denominata inibitori della fusione. Si tratta di un inibitore del riarrangiamento strutturale della gp41 di HIV-1 e funziona legandosi in modo specifico a questa proteina virale in sede extracellulare, bloccando così la fusione tra la membrana esterna del virus e la membrana della cellula bersaglio e impedendo all'RNA virale di entrare nella cellula bersaglio.

Attività antivirale *in vitro*: la sensibilità a enfuvirtide di 612 ceppi di virus HIV ricombinanti contenenti i geni env ottenuti da campioni di HIV-RNA prelevati al basale da pazienti in studi clinici di fase III, ha prodotto una media geometrica di EC_{50} pari a $0,259 \mu\text{g/ml}$ (media geometrica + 2SD = $1,96 \mu\text{g/ml}$) in una valutazione dell'entrata di ceppi di HIV con fenotipo ricombinante. Enfuvirtide inibiva anche la fusione cellula-cellula mediata dall'involucro di HIV-1.

Studi su associazioni di enfuvirtide con membri rappresentativi delle diverse classi di antiretrovirali hanno evidenziato attività antivirale da additiva a sinergica ed assenza di antagonismo. Non è stato stabilito il rapporto fra la sensibilità *in vitro* di HIV-1 a enfuvirtide e l'inibizione della replicazione di HIV-1 nell'uomo.

Resistenza agli agenti antiretrovirali: una soppressione virale incompleta può determinare lo sviluppo di resistenza al farmaco per uno o più componenti del regime terapeutico.

Resistenza *in vitro* a enfuvirtide: ceppi di HIV-1 con ridotta sensibilità a enfuvirtide sono stati selezionati *in vitro* e presentano sostituzioni negli aminoacidi (aa) 36-38 del dominio esterno della gp41. Queste sostituzioni erano correlate con livelli variabili di ridotta sensibilità a enfuvirtide in mutanti sito-diretti di HIV.

Resistenza *in vivo* a enfuvirtide: negli studi clinici di fase III ceppi ricombinanti di HIV contenenti i geni env ottenuti da campioni di HIV-RNA presi da 187 pazienti fino alla settimana 24 hanno mostrato una riduzione superiore a 4 volte della sensibilità a enfuvirtide, in confronto ai corrispondenti campioni presi prima del trattamento. Di questi, 185 (98,9%) geni env avevano sostituzioni specifiche nella regione relativa agli aminoacidi 36-45 della gp41. Le sostituzioni osservate, con frequenza decrescente, avvenivano nelle posizioni aminoacidiche 38, 43, 36, 40, 42 e 45. Ciascuna specifica singola sostituzione in corrispondenza di questi residui della gp41 ha portato ad un decremento della sensibilità del ricombinante virale a enfuvirtide rispetto al basale. La media geometrica della variazione è risultata compresa fra 15,2 volte per la mutazione V38M e 41,6 volte per la mutazione V38A. Non erano disponibili sufficienti dati relativamente a sostituzioni multiple per poter determinare un profilo di sostituzioni o il loro effetto sulla sensibilità virale a enfuvirtide. Non è stato stabilito il rapporto tra queste sostituzioni e l'efficacia di enfuvirtide *in vivo*. La diminuzione della sensibilità virale era correlata al grado della resistenza pre-trattamento alla terapia di base (vedere Tabella 6).

Resistenza crociata: grazie al suo nuovo bersaglio virale, enfuvirtide è ugualmente attiva *in vitro* contro ceppi selvatici di laboratorio e isolati clinici e contro ceppi resistenti a 1, 2 o 3 classi di altri antiretrovirali (inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa, inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa e inibitori della proteasi). Viceversa, non ci si aspetterebbe che le mutazioni negli aa 36-45 di gp41 che conferiscono resistenza a enfuvirtide conferiscano una resistenza crociata ad altre classi di antiretrovirali.

Dati farmacodinamici clinici

Studi in pazienti già trattati con antiretrovirali: l'attività clinica di Fuzeon (in associazione con altri agenti antiretrovirali) su livelli plasmatici di HIV-RNA e conte CD4 è stata studiata in due studi randomizzati, multicentrici, controllati (TORO 1 e TORO 2) su Fuzeon della durata di 48 settimane. 995 pazienti costituivano la popolazione *intent-to-treat*. I dati demografici dei pazienti includono al basale un valore mediano di HIV-1-RNA di 5,2 log₁₀ copie/ml e 5,1 log₁₀ copie/ml e un valore mediano di conta di cellule CD4 di 88 cellule/mm³ e 97 cellule/mm³, rispettivamente per i gruppi Fuzeon + OB e OB da solo. I pazienti avevano un'esposizione precedente a 12 antiretrovirali (valore mediano) per 7 anni (valore mediano). Tutti i pazienti hanno ricevuto un trattamento di base ottimizzato (OB) costituito da 3 a 5 farmaci antiretrovirali selezionati in base alla storia terapeutica precedente del paziente e ai risultati dei test di resistenza virale genotipica e fenotipica al basale.

La percentuale di pazienti che hanno raggiunto una carica virale < 400 copie/ml alla settimana 48 è stata del 30,4% tra i pazienti che hanno ricevuto Fuzeon + OB rispetto al 12% dei pazienti che hanno ricevuto OB da solo. L'aumento medio della conta delle cellule CD4 è stato maggiore nei pazienti in terapia con Fuzeon + OB rispetto ai pazienti trattati con OB da solo (vedere Tabella 5).

Tabella 5 Risultati dello studio randomizzato alla settimana 48 (Studi TORO 1 e TORO 2 combinati, ITT)

Risultati	Fuzeon + OB 90 mg due volte al giorno (N=661)	OB (N=334)	Differenza tra i bracci di trattamento	Intervallo di confidenza 95%	valore di p
Variatione log dal basale di HIV-1-RNA (log ₁₀ copie/ml)*	-1,48	-0,63	LSM -0,85	-1,073, -0,628	<0,0001
Variatione dal basale della conta delle cellule CD4+ (cellule/mm ³)#	+91	+45	LSM 46,4	25,1, 67,8	<0,0001
HIV-RNA ≥ 1 log al di sotto del basale**	247 (37,4%)	57 (17,1%)	Odds Ratio 3,02	2,16, 4,20	<0,0001
HIV-RNA < 400 copie/ml**	201 (30,4%)	40 (12,0%)	Odds Ratio 3,45	2,36, 5,06	<0,0001
HIV-RNA < 50 copie/ml**	121 (18,3%)	26 (7,8%)	Odds Ratio 2,77	1,76, 4,37	<0,0001
Interrotto a causa di reazioni avverse/malattia concomitante/valori di laboratorio†	9%	11%			
Interrotto a causa di reazioni nel sito dell'iniezione†	4%	N/A			
Interrotto per altre ragioni†φ§	13%	25%			

* Sulla base dei risultati emersi dai dati combinati di TORO 1 e TORO 2 nella popolazione ITT, la carica virale alla settimana 48 per i soggetti che erano persi al follow-up, che avevano interrotto la terapia o che presentavano insuccesso virologico, è stata sostituita dalla loro ultima osservazione (LOCF).

Last value carried forward.

** Test M-H: la sospensione o l'insuccesso virologico sono stati considerati come insuccessi.

† Percentuali riferite alla popolazione di sicurezza Fuzeon + OB (N=663) e OB (N=334). Denominatore per i pazienti non-switch: N=112.

φ A giudizio dello sperimentatore.

§ Include le sospensioni dovute a perdita al follow-up, rifiuto del trattamento e altre ragioni.

La terapia con Fuzeon + OB è stata associata ad una percentuale più elevata di pazienti che hanno raggiunto < 400 copie/ml (o < 50 copie/ml) tra tutti i sottogruppi individuati sulla base della conta CD4 al basale, di HIV-1-RNA al basale, del numero di antiretrovirali (ARV) precedenti o del numero di ARV attivi nel regime OB. Tuttavia, i soggetti con conta CD4 al basale > 100 cellule/mm³, HIV-1 RNA al basale < 5,0 log₁₀ copie/ml, ≤ 10 ARV precedenti e/o altri ARV attivi nel loro regime OB, avevano maggiore probabilità di raggiungere < 400 copie/ml (o < 50 copie/ml) di HIV-1-RNA in ambedue i bracci di trattamento (vedere Tabella 6).

Tabella 6 Percentuale di pazienti che hanno raggiunto < 400 copie/ml e < 50 copie/ml alla settimana 48 per sottogruppo (TORO 1 e TORO 2 combinati, ITT)

Sottogruppi	HIV-1-RNA < 400 copie/ml		HIV-1-RNA < 50 copie/ml	
	Fuzeon + OB 90 mg due volte al giorno (N=661)	OB (N=334)	Fuzeon + OB 90 mg due volte al giorno (N=661)	OB (N=334)
HIV-1-RNA al basale < 5,0 log ₁₀ ¹ copie/ml	118/269 (43,9%)	26/144 (18,1%)	77/269 (28,6%)	18/144 (12,5%)
HIV-1-RNA al basale ≥ 5,0 log ₁₀ ¹ copie/ml	83/392 (21,2%)	14/190 (7,4%)	44/392 (11,2%)	8/190 (4,2%)
ARV precedenti totali ≤ 10 ¹	100/215 (46,5%)	29/120 (24,2%)	64/215 (29,8%)	19/120 (15,8%)
ARV precedenti totali > 10 ¹	101/446 (22,6%)	11/214 (5,1%)	57/446 (12,8%)	7/214 (3,3%)
0 ARV attivi in OB ^{1,2}	9/112 (8,0%)	0/53 (0%)	4/112 (3,5%)	0/53 (0%)
1 ARV attivo in OB ^{1,2}	56/194 (28,9%)	7/95 (7,4%)	34/194 (17,5%)	3/95 (3,2%)
≥ 2 ARV attivi in OB ^{1,2}	130/344 (37,8%)	32/183 (17,5%)	77/334 (22,4%)	22/183 (12,0%)

¹Le sospensioni o gli insuccessi virologici sono stati considerati come insuccessi.

²Sulla base del punteggio GSS.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di enfuvirtide sono state valutate in pazienti adulti e pediatrici infettati da HIV-1.

Assorbimento: la biodisponibilità assoluta dopo somministrazione sottocutanea di enfuvirtide 90 mg nella zona addominale era di 84,3 ± 15,5%. La C_{max} media (± DS) era di 4,59 ± 1,5 µg/ml, l'AUC era di 55,8 ± 12,1 µg*h/ml. L'assorbimento sottocutaneo di enfuvirtide è proporzionale alla dose somministrata nell'intervallo di dose fra 45 e 180 mg. L'assorbimento sottocutaneo alla dose di 90 mg è paragonabile se iniettato nell'addome, nella coscia o nel braccio. In quattro studi separati (N = 9-12) la concentrazione plasmatica di valle media allo stato stazionario andava da 2,6 a 3,4 µg/ml.

Distribuzione: il volume di distribuzione allo stato stazionario dopo somministrazione endovenosa di una dose di 90 mg di enfuvirtide era di 5,5 ± 1,1 l. Enfuvirtide si lega per il 92% alle proteine plasmatiche nel plasma infettato da HIV in un intervallo di concentrazione plasmatica da 2 a 10 µg/ml. Essa si lega prevalentemente all'albumina e, in misura minore, alla glicoproteina α-1 acida. Negli studi *in vitro* enfuvirtide non era spostata dai suoi siti di legame da altri prodotti medicinali; inoltre enfuvirtide non spostava dai loro siti di legame gli altri prodotti medicinali. Nei pazienti affetti da HIV è stato riportato che i livelli di enfuvirtide nel liquido cerebrospinale sono trascurabili.

Biotrasformazione: essendo un peptide, si prevede che enfuvirtide vada incontro ad un catabolismo nei suoi aminoacidi costituenti, con successivo riciclaggio degli aminoacidi nel pool corporeo. Studi *in vitro* su microsomi umani e studi *in vivo* indicano che enfuvirtide non è un inibitore degli enzimi CYP450. In studi *in vitro* su microsomi ed epatociti umani l'idrolisi del gruppo amidico dell'aminoacido C-terminale, fenilalanina, determina un metabolita deamidato e la formazione di questo metabolita non dipende dal NADPH. Questo metabolita viene identificato nel plasma umano dopo somministrazione di enfuvirtide, con un'AUC variabile dal 2,4 al 15% dell'AUC di enfuvirtide.

Eliminazione: la clearance di enfuvirtide dopo somministrazione endovenosa di 90 mg era di $1,4 \pm 0,28$ l/h e l'emivita di $3,2 \pm 0,42$ h. Dopo una dose sottocutanea di 90 mg di enfuvirtide l'emivita di enfuvirtide è di $3,8 \pm 0,6$ h. Non sono stati eseguiti nell'uomo studi di bilancio di massa per determinare le vie di eliminazione di enfuvirtide.

Compromissione epatica: la farmacocinetica di enfuvirtide non è stata studiata in pazienti con alterazione epatica.

Compromissione renale: l'analisi dei dati relativi alla concentrazione plasmatica di pazienti in studi clinici ha indicato che l'eliminazione di enfuvirtide non è influenzata in maniera clinicamente rilevante in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. In uno studio sull'insufficienza renale l'AUC dell'enfuvirtide era aumentata in media del 43-62% nei pazienti con insufficienza renale grave o allo stadio terminale rispetto a pazienti con funzionalità renale nella norma. L'emodialisi non ha modificato significativamente la clearance di enfuvirtide. Durante l'emodialisi veniva eliminato meno del 13% della dose. Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con insufficienza renale.

Anziani: la farmacocinetica di enfuvirtide non è stata studiata formalmente in pazienti anziani di oltre 65 anni.

Sesso e peso corporeo: l'analisi dei dati della concentrazione plasmatica di pazienti in studi clinici ha indicato che l'eliminazione di enfuvirtide è inferiore del 20% nelle femmine rispetto ai maschi, indipendentemente dal peso corporeo, ed è aumentata con l'aumentare del peso corporeo, indipendentemente dal sesso (superiore del 20% in un paziente di 100 kg e inferiore del 20% in un paziente di 40 kg rispetto ad un paziente di riferimento di 70 kg). Tuttavia, queste variazioni non sono clinicamente significative e non occorrono aggiustamenti della dose.

Razza: l'analisi dei dati relativi alla concentrazione plasmatica di pazienti in studi clinici ha indicato che la clearance di enfuvirtide non era diversa nelle popolazioni afro-americane rispetto alle popolazioni caucasiche. Altri studi di farmacocinetica fanno ritenere che non vi siano differenze fra popolazioni asiatiche e popolazioni caucasiche dopo aggiustamento dell'esposizione per il peso corporeo.

Popolazione pediatrica: la farmacocinetica di enfuvirtide è stata studiata in 37 pazienti pediatrici. Una dose di 2 mg/kg due volte al giorno (massimo 90 mg due volte al giorno) determinava concentrazioni plasmatiche di enfuvirtide simili a quelle ottenute in pazienti adulti trattati con una dose di 90 mg due volte al giorno. In 25 pazienti pediatrici di età compresa fra 5 e 16 anni trattati con la dose di 2 mg/kg due volte al giorno nella parte superiore del braccio, nella coscia anteriore o nell'addome, l'AUC media allo stato stazionario era di $54,3 \pm 23,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, la C_{max} era di $6,14 \pm 2,48$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ e la C_{valle} era di $2,93 \pm 1,55$ $\mu\text{g}/\text{ml}$.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tardo sviluppo embrionale. Studi di carcinogenesi a lungo termine su animali non sono stati eseguiti.

Studi sulle cavie hanno indicato la possibilità che enfuvirtide possa provocare ipersensibilità ritardata da contatto. In un modello murino sulla resistenza all'infezione da virus influenzale, è stata osservata un'alterazione della produzione di IFN- γ . La resistenza all'infezione da virus influenzale e streptococchi nei ratti è stata compromessa in modo non significativo. Le implicazioni cliniche di questi dati non sono note.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Sodio carbonato

Mannitolo

Sodio idrossido

Acido cloridrico

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Polvere

4 anni

Solvente

4 anni

Periodo di validità dopo ricostituzione

Dopo ricostituzione: conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 48 ore alla temperatura di 5°C al riparo dalla luce.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere somministrato immediatamente. Se non viene somministrato immediatamente, il periodo e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e comunque non dovrebbe essere conservato per più di 24 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C, a meno che la ricostituzione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Polvere

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce. Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

Solvente

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere

Flaconcino: flaconcino da 3 ml, vetro incolore tipo 1

Chiusura: tappo da liofilizzazione, gomma (senza lattice)

Guarnizione: ghiera di alluminio con capsula di chiusura *flip-off*

Solvente

Flaconcino: flaconcino da 2 ml, vetro incolore tipo 1

Chiusura: tappo in gomma (senza lattice)

Guarnizione: ghiera di alluminio con capsula di chiusura *flip-off*

Confezioni

60 flaconcini di polvere per soluzione iniettabile
60 flaconcini di solvente
60 siringhe da 3 ml
60 siringhe da 1 ml
180 salviettine imbevute di alcool

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e ricostituzione

Il medicinale non utilizzato deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

Prima di utilizzare il prodotto per la prima volta, i pazienti devono essere istruiti sull'uso e sulla somministrazione di Fuzeon da un operatore sanitario.

Fuzeon deve essere ricostituito solo con 1,1 ml di acqua per preparazioni iniettabili. I pazienti devono essere istruiti di aggiungere l'acqua per preparazioni iniettabili e quindi picchiare delicatamente il flaconcino con la punta del loro dito fino a quando la polvere comincia a disciogliersi. **Il flaconcino non deve mai essere agitato o capovolto per essere miscelato - ciò creerebbe un eccesso di schiuma.** Dopo che la polvere comincia a disciogliersi, il flaconcino può essere messo da parte per permettere alla polvere di disciogliersi completamente. La polvere può richiedere fino a 45 minuti per disciogliersi in soluzione. Il paziente può ruotare delicatamente il flaconcino tra le mani dopo l'aggiunta di acqua per preparazioni iniettabili fino a quando la polvere è completamente disciolta; ciò può ridurre il tempo richiesto dalla polvere per disciogliersi. Prima che la soluzione venga prelevata per la somministrazione, il paziente deve esaminare il flaconcino a vista per accertarsi che il contenuto sia completamente solubilizzato e che la soluzione sia limpida e senza bolle o particelle sospese. Se vi sono evidenze di materiale particellare, il flaconcino non deve essere usato e deve essere eliminato o restituito alla farmacia.

I flaconcini di solvente contengono 2 ml di acqua per preparazioni iniettabili, dei quali 1,1 ml devono essere prelevati per la ricostituzione della polvere. I pazienti devono essere informati di eliminare il volume che rimane nei flaconcini di solvente.

Fuzeon non contiene conservanti. Una volta ricostituita, la soluzione deve essere iniettata immediatamente. Se la soluzione ricostituita non può essere iniettata immediatamente, deve essere tenuta in frigorifero fino al momento dell'uso ed impiegata entro 24 ore. La soluzione ricostituita tenuta in frigorifero deve essere portata a temperatura ambiente prima dell'iniezione.

1 ml di soluzione ricostituita deve essere iniettato per via sottocutanea nella parte superiore del braccio, nell'addome o nella parte anteriore della coscia. L'iniezione deve essere praticata in un sito diverso dalla sede della precedente iniezione e dove non si hanno reazioni in corso dovute ad una precedente iniezione. Il flaconcino può essere usato solo una volta; le parti non utilizzate devono essere eliminate.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/252/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 maggio 2003
Data dell'ultimo rinnovo: 27 maggio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7) della direttiva 2010/84/CE e pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Non applicabile