

MENTIONS LEGALES COMPLETES

FLISINT 20 mg, gélule**DENOMINATION****FLISINT 20 mg, gélule****COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Fumagilline20 mg

Pour une gélule

Excipients : propylène glycol dicaprylocaprate (Labrafac PG). Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171).

FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule blanche opaque.

DONNEES CLINIQUES**Indications thérapeutiques :**

Traitement des diarrhées sévères dues à une microsporidiose intestinale à *Enterocytozoon bieneusi* chez les patients adultes, infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), sévèrement immuno-déprimés après échec d'une restauration immunitaire par traitement antirétroviral.

L'efficacité de la fumagilline a été établie par les résultats d'une étude en double aveugle versus placebo (EFC4918/ANRS090) incluant 12 patients de sexe masculin immunodéprimés dont 10 infectés par le VIH et 2 avec transplantation d'organe.

Cf. Propriétés pharmacodynamiques.

Posologie et mode d'administration :

Voie orale.

La posologie recommandée est de 3 gélules à 20 mg par jour soit 60 mg de fumagilline par jour pendant 14 jours.

Aucune donnée n'est disponible sur des cycles de traitements répétés (se référer à l'information sur la génotoxicité Cf. Données de sécurité précliniques).

Aucune étude n'a été réalisée chez l'enfant et le patient âgé de plus de 65 ans. La tolérance et l'efficacité n'ayant pas été établies, aucun schéma posologique ne peut actuellement être recommandé chez ces patients.

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Aucune donnée n'est disponible sur les interactions avec la nourriture. Pendant les études cliniques, il était recommandé de ne pas prendre la fumagilline, au moment du repas.

Contre indications :

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité connue à la fumagilline et/ou à l'un des excipients de ce médicament
- taux de plaquettes < 150 000/mm³ avant l'initiation du traitement,
- anomalie biologique sévère (hémoglobine < 8g/dl, neutrophiles < 1000/mm³, créatinine > 175 µmol/l, transaminases > 3N, bilirubine > 2N, lipasémie > 2N),
- allaitement (cf. Grossesse et allaitement).

Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi :

La toxicité sur la moelle osseuse est dose dépendante. Un bilan hématologique doit être établi préalablement au traitement, de façon bi-hebdomadaire au cours du traitement et jusqu'à quatre semaines après l'interruption du traitement par la fumagilline. Si l'anomalie persiste, poursuivre les bilans hématologiques jusqu'à normalisation.

Le traitement doit être interrompu quand le taux de plaquettes est inférieur à 75000/mm³. Bien que cela ne soit pas arrivé au cours des études cliniques, la nécessité de transférer le patient dans une unité de soins spécialisés pourra être envisagée (cf. Effets indésirables).

L'utilisation de ce médicament est déconseillée au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de mesures de contraception (cf. Grossesse et Allaitement).

Interactions avec d'autres médicaments et autre formes d'interactions :

La fumagilline a montré une métabolisation peu importante par le cytochrome P450, la voie métabolique principale faisant intervenir l'hydrolase époxyde.

Les réactions liées au cytochrome P 450 se sont montrées mineures et ont consisté principalement en des hydroxylations. Les cytochromes P450 3A4, 2C19, 2A6 et probablement les cytochromes P450 2C9 et 2D6 sont impliqués dans cette voie métabolique mineure de la fumagilline.

La fumagilline n'est pas une substance inhibitrice des cytochromes P450 1A2, 2A6, 2E1 et 3A4, elle inhibe faiblement les cytochromes P 450 2C9, 2C19 et 2D6. En fait, avec des valeurs de Ki apparentes supérieures à 80 µmol/L (correspondant à 36,7 µg/mL, plus de 1500 fois la concentration plasmatique la plus élevée trouvée chez l'homme), les interactions médicamenteuses dues à l'inhibition par la fumagilline des cytochromes P450 2C9, 2C19 et 2D6 sont considérés comme peu probables.

A des concentrations environ de 2000 fois celle de la concentration plasmatique la plus élevée chez l'homme, la fumagilline n'a pas exercé d'effet inducteur sur le cytochrome P450 1A2 ou 3A4/5.

Dans l'ensemble, d'après les données *in vitro*, il n'est pas attendu d'interaction de la fumagilline avec d'autres traitements et particulièrement avec des médicaments essentiellement métabolisés par le cytochrome 3A4 ou par des inhibiteurs du cytochrome 3A4.

Grossesse et allaitement :

Grossesse :

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation de la fumagiline est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit son terme et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de mesure contraceptive.

En effet, les données cliniques sont insuffisantes et les données animales, issues de la littérature, ne permettent pas de conclure (cf. Données de sécurité précliniques).

Allaitement :

Le passage de la fumagiline dans le lait maternel est inconnu.

Il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de pas allaiter leur enfant afin d'éviter le risque de transmission postnatale du VIH.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :

Aucune étude d'évaluation n'a été menée sur les effets relatifs à l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Effets indésirables :

Pendant les essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, ont été des troubles hématologiques et gastro-intestinaux.

Les effets indésirables rapportés chez les 23 patients traités à la dose recommandée (20 mg 3 fois par jour pendant 14 jours) sont présentés par système organe et par fréquence.

Il devra être noté que, étant donné la petite taille de l'échantillon, un effet est défini comme très fréquent ($\geq 1/10$) quand il apparaît chez au moins 3 patients, et un effet est défini comme fréquent quand il apparaît chez 2 patients.

Effets indésirables hématologiques

Très fréquent : thrombocytopénie, granulocytopenie.
Fréquent : anémie.

Parmi les 23 patients traités par Flisint à la dose recommandée, une thrombocytopénie dose dépendante de grade 3 à 4 est apparue chez 9 patients après une semaine de traitement. Une granulocytopenie de grade 1 à 4 non fébrile a été observée chez 3 patients et une anémie de grade 2 à 4 chez 2 patients.

La thrombocytopénie a été réversible en 2 à 4 semaines après l'interruption du traitement et était associée à des saignements modérés (épistaxis, rectorrhagie) dans de très rares cas.

Ces effets semblent être d'origine centrale et apparaissent généralement au cours de la 2ème semaine de traitement (Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Effets indésirables gastro-intestinaux

Très fréquent : douleurs abdominales.
Fréquent : diarrhées, nausées, vomissements.

Effets indésirables hépato-biliaires

Très fréquent : augmentation des taux sanguins des transaminases et des lipases.

Effets indésirables généraux

Très fréquent : fièvre.

Fréquent : asthénie.

Effets indésirables psychiatriques

Très fréquent : insomnie.

Effets indésirables respiratoires

Très fréquent : toux.

Fréquent : pneumonie, dyspnée.

Effets indésirables cutanés

Très fréquent : prurit.

Fréquent : rash.

Surdosage :

Il n'y a pas d'antidote spécifique en cas de surdosage.

La prise en charge médicale du surdosage devrait inclure des mesures telles que le contrôle du bilan sanguin, des paramètres biochimiques et un traitement symptomatique approprié.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques :

Code ATC : P01AX

La fumagilline est une substance produite par la fermentation d'*Aspergillus fumigatus* qui a des effets inhibiteurs puissants *in vitro* vis-à-vis d'un certain nombre d'espèces de microsporidies.

Le mécanisme par lequel la fumagilline exerce son activité antiparasitaire d'inhibition de la réplication microsporidiale n'est pas clairement établi.

La cytochimie suggère que la fumagilline inhibe la synthèse de l'ARN chez le parasite.

Les données récentes soutiennent fortement l'hypothèse que la methionine aminopeptidase-2 est la cible moléculaire microsporidiale de la fumagilline.

Trois études ont évalué la tolérance et l'efficacité de la fumagilline dans une population essentiellement masculine (1 seul patient de sexe féminin a été inclus).

Dans une étude préliminaire (ACT4916/ANRS 034), Flisint à 60 mg par jour, répartis en 20 mg 3 fois par jour, pendant 21 jours a permis l'élimination de *E.bieneusi* des selles, à savoir l'absence de spore dans les selles à 2 reprises consécutives en fin de traitement, chez 5 patients infectés par le VIH. Une biopsie duodénale en fin de traitement (J23), pour confirmer l'absence de spore, n'a été pratiquée que chez 2 patients. Dans le premier cas, une présence parasitaire a été révélée, dans le second cas, le bilan parasitaire était négatif, mais l'examen de pré-traitement l'était également.

Dans une étude d'échelle de dose (DRI4917/ANRS054) comprenant 43 patients infectés par le VIH, Flisint à 60 mg par jour, répartis en 20 mg 3 fois par jour, pendant 14 jours a été identifié comme étant la dose efficace avec un risque associé de thrombocytopénie acceptable.

Dans une étude contrôlée versus placebo en double aveugle (EFC4918/ ANRS090) incluant 12 patients sévèrement immunodéprimés (10 patients infectés par VIH qui ont développé le SIDA et 2 patients ayant eu une transplantation d'organe), *E.bienneusi* a été complètement éliminé des selles chez les 6 patients traités par Flisint à 60 mg par jour, répartis en 20 mg 3 fois par jour, pendant 14 jours, alors qu'il n'a pas été éliminé chez aucun des patients du groupe placebo ($p = 0,001$). Il a été observé dans le groupe traité par la fumagilline une augmentation de l'absorption de D-xylose ($p = 0,02$) et une tendance à l'augmentation du score de Karnofsky ($p = 0,054$), comparativement au groupe placebo. Le poids des patients a été augmenté de $2,3 \pm 1,6$ kg dans le groupe de la fumagilline versus $0,3 \pm 2,7$ kg dans le groupe placebo ($p = 0,109$).

Aucun patient du groupe de la fumagilline n'a utilisé de l'opéramide (gélules à 2 mg) alors que dans le groupe placebo, 3 patients ont reçu entre 1 et 8 gélules de l'opéramide par jour. Le nombre des selles a été réduit de 47.7% dans le groupe fumagilline versus 40% dans le groupe placebo (NS) et le poids des selles a été réduit de 45,2% dans le groupe de la fumagilline versus 35,4% dans le groupe placebo (NS).

Les 6 patients toujours infectés du groupe placebo ont été ensuite traités en ouvert avec la fumagilline à 60 mg/j pendant 14 jours. Les microsporidies ont été ultérieurement éliminées chez les 6 patients.

Les 12 patients ont été suivis pendant une durée moyenne de 257 jours (environ 8 mois). Une rechute de l'infection a été observée chez seulement 2 patients.

Propriétés pharmacocinétiques :

Le profil pharmacocinétique de la fumagilline a été étudié chez 5 patients asymptomatiques infectés par le virus VIH après administration d'une dose unique de 20 mg de fumagilline.

Le temps pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales est compris entre 1 et 4 heures avec une valeur médiane de 1,5 heure indiquant une absorption rapide du produit.

Les valeurs moyennes de C_{max} et de SSC sont respectivement de 13,3 ng/ml et de 13,7 ng.h/ml.

Les concentrations plasmatiques de fumagilline étaient en dessous de 5 ng/ml, 6 heures après l'administration chez tous les patients.

Les concentrations de fumagilline dans l'urine n'étaient pas quantifiables ce qui indique une excrétion rénale très faible.

Aucune donnée de pharmacocinétique n'est à ce jour disponible chez la femme, l'enfant, les sujets âgés et les patients insuffisants hépatiques ou rénaux (cf Posologie et Mode d'administration).

Données de sécurité précliniques :

Dans les études de pharmacologie de sécurité, la fumagilline (0,376 à 30 mg/kg po \approx C_{max} 8 à 400 ng/ml) a occasionnellement provoqué dans les 2 heures suivant son administration chez la souris des effets neurologiques bénins (partiellement observés avec le Labrafac PG, un excipient des gélules de Flisint) sur l'activité, l'excitabilité et les systèmes neuromusculaire et

autonome.

La fumagilline n'a pas entraîné de modification significative des fonctions cardiovasculaires et respiratoires.

La dose de 2000 mg/kg/j est non létale chez le rat et la souris, après administration unique, par voie orale.

Les études précliniques (jusqu'à 3 semaines ou 2 fois 2 semaines) conduites chez le rat et le chien ont révélé chez les deux espèces une toxicité sur la moelle osseuse et le système lymphoïde, une détérioration de l'état général, une toxicité sur le système reproductif et des lésions hépatiques. La dose de 5 mg/kg/j a entraîné la mort ou le sacrifice pour raison éthique des femelles dans l'étude chien. La fumagilline a entraîné des gastrites et des entérites chez le rat seulement à une dose supérieure à 3 mg/kg/j.

Chez le rat, la dose de 0.5 mg/kg/j a été considérée comme une dose sans effets indésirables.

Dans les études où des cycles de traitement de 2 semaines étaient suivis par une période sans traitement de 3 semaines pour évaluer la réversibilité des effets toxiques, la plupart des modifications induites par le traitement et notamment les effets hématologiques ont réversé.

Cependant, des signes de toxicité sur le système reproductif mâle et des séquelles de détérioration de l'état général étaient encore observés à la fin de la période de réversibilité chez les deux espèces.

Certaines impuretés de dégradation de la fumagilline montrent une activité génotoxique dans l'un des 2 tests *in vitro* réalisés (lymphome de souris positif ; Ames négatif); cependant, les conditions de conservation (-20°C) visant à limiter la dégradation du produit et la durée courte du traitement permettent de considérer que le risque est limité pour le patient.

La fumagilline n'a pas fait l'objet d'études de toxicité chronique, de cancérogénèse et de toxicité de la reproduction.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Précautions particulières de conservation :

A conserver au congélateur (-20°C).

Après ouverture du flacon, le médicament peut être conservé 14 jours maximum au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

PRESENTATIONS, NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE ET PRIX

567 665-3 : 42 gélules en flacon (PEHD) avec bouchon sécurité enfant. Agréé Collect.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

EXPLOITANT

Sanofi-aventis france.

1-13 bd Romain Rolland - 75014 PARIS.

Tél : 01 57 63 23 23.

Information médicale et Pharmacovigilance : Tél. 0 800 394 000 – Fax : 01 57 62 06 62.

DATE D'APPROBATION/REVISION

Avril 2007/V1.