

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fuzeon 90 mg/ml polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 108 mg de enfuvirtida. 1 ml de solución reconstituida contiene 90 mg de enfuvirtida.

Excipiente(s):

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente “exento de sodio”. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable
Polvo liofilizado de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Fuzeon está indicado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales en el tratamiento de pacientes infectados por el VIH-1 que han recibido tratamiento, y a los que les han fallado los tratamientos con al menos un medicamento de cada una de las siguientes clases antirretrovirales, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos e inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, o que tienen intolerancia a tratamientos antirretrovirales previos. (Ver la sección 5.1)

Para decidir el nuevo tratamiento en los pacientes que hayan fallado a un tratamiento antirretroviral, hay que prestar atención especial a la historia terapéutica de cada paciente y a los patrones de mutaciones asociados con los distintos medicamentos. Se deberían realizar tests de resistencias siempre que fuera posible. (Ver las secciones 4.4 y 5.1)

4.2 Posología y forma de administración

Fuzeon debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.

Fuzeon sólo debe administrarse en inyección subcutánea.

Adultos y adolescentes \geq 16 años: La dosis recomendada de Fuzeon es de 90 mg, dos veces al día, en inyección subcutánea en el brazo, la cara anterior del muslo o el abdomen.

Pacientes ancianos: No hay experiencia en pacientes mayores de 65 años.

Niños \geq 6 años y adolescentes: La experiencia en niños es limitada (Ver la sección 5.2). La pauta posológica que se está siguiendo en los ensayos clínicos en marcha es la que se indica en la Tabla 1:

Tabla 1: Posología en pediatría

Peso (kg)	Dosis para una Inyección dos veces al día (mg/dosis)	Volumen de Inyección (90 mg de enfuvirtida por ml)
de 11,0 a 15,5	27	0,3 ml
de 15,6 a 20,0	36	0,4 ml
de 20,1 a 24,5	45	0,5 ml
de 24,6 a 29,0	54	0,6 ml
de 29,1 a 33,5	63	0,7 ml
de 33,6 a 38,0	72	0,8 ml
de 38,1 a 42,5	81	0,9 ml
≥ 42,6	90	1,0 ml

Fuzeon no está recomendado para su uso en niños menores de 6 años debido a que los datos sobre seguridad y eficacia disponibles no son suficientes (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis de los pacientes con insuficiencia renal incluyendo aquellos tratados con diálisis. (Ver las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática: No se dispone de datos para establecer recomendaciones posológicas para los pacientes con insuficiencia hepática. (Ver las secciones 4.4 y 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Fuzeon debe administrarse como parte de un tratamiento combinado. Se debe consultar también los resúmenes de las características del producto de los otros medicamentos antirretrovirales que se empleen en la combinación. Al igual que otros antirretrovirales, la enfuvirtida debe combinarse lo más adecuadamente posible con otros antirretrovirales a los cuales el virus del paciente sea sensible. (Ver la sección 5.1)

Se debe advertir a los pacientes que no se ha demostrado que los tratamientos con enfuvirtida prevengan el riesgo de transmisión de VIH a otras personas, a través del contacto sexual o de la contaminación de la sangre. Los pacientes deben continuar empleando las medidas de prevención apropiadas. También se debe informar a los pacientes que Fuzeon no cura la infección por el VIH-1.

Los estudios en animales han demostrado que enfuvirtida puede afectar a algunas de las funciones inmunes (ver sección 5.3). Se ha observado un aumento de la incidencia de algunas infecciones bacterianas en pacientes tratados con Fuzeon, y de manera más notable una mayor incidencia de neumonía. Los pacientes deben recibir una vigilancia estrecha por si apareciera algún signo o síntoma de neumonía. (Ver la sección 4.8)

El tratamiento con enfuvirtida se ha asociado ocasionalmente con reacciones de hipersensibilidad y en raras ocasiones, las reacciones de hipersensibilidad se han repetido con la reexposición. Las complicaciones comprenden rash, fiebre, náuseas y vómitos, escalofríos, rigidez, tensión sanguínea baja y transaminasas hepáticas elevadas en suero en varias combinaciones, y posible reacción primaria del complejo inmune, dificultad respiratoria y glomerulonefritis. Los pacientes que presenten signos o síntomas de una reacción de hipersensibilidad sistémica suspenderán el tratamiento con enfuvirtida y acudirán al médico para su evaluación de inmediato. El tratamiento con enfuvirtida no se debe reiniciar tras la aparición de signos y síntomas sistémicos consistentes con una reacción de

hipersensibilidad que se considere como relacionada con enfuvirtida. No se han identificado los factores de riesgo que predicen la aparición o la gravedad de la hipersensibilidad a la enfuvirtida.

Enfermedad hepática: La seguridad y la eficacia de la enfuvirtida no se han estudiado de manera específica en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Los pacientes con hepatitis crónica B y C, en tratamiento con antirretrovirales tienen mayor riesgo de experimentar acontecimientos adversos hepáticos graves o potencialmente mortales. Algunos pacientes que participaron en los ensayos en fase III estaban co-infectados por la hepatitis B/C. En ellos la adición de Fuzeon no aumentó la incidencia de acontecimientos hepáticos. En caso de tratamiento antirretroviral concomitante para la hepatitis B o C, se deberá consultar también la información del producto relevante para estos medicamentos.

La administración de Fuzeon a sujetos no infectados por el VIH-1 puede provocar la formación de anticuerpos anti-enfuvirtida que reaccionen de forma cruzada con el antígeno gp41 del VIH. Esto podría ocasionar un resultado falso positivo del test de ELISA de anticuerpos anti-VIH.

No hay experiencia en pacientes con la función hepática disminuida. Los datos son limitados en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave y en pacientes mantenidos con diálisis. Fuzeon se debe emplear con precaución en estas poblaciones. (Ver las secciones 4.2 y 5.2)

Síndrome de Reconstitución Inmune: Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Osteonecrosis:

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

No se esperan interacciones farmacocinéticas con repercusión clínica entre la enfuvirtida y los otros medicamentos que se administran de forma simultánea y se metabolizan por las enzimas del citocromo P450.

Efecto de la Enfuvirtida sobre el Metabolismo de Medicamentos Concomitantes: Según un estudio in vivo en el metabolismo humano, la enfuvirtida, en las dosis recomendadas de 90 mg dos veces al día, no inhibe el metabolismo de los sustratos de las isoenzimas CYP3A4 (dapsona), la CYP2D6 (debrisoquina), la CYP1A2 (cafeína), la CYP2C19 (mefenitoína) y la CYP2E1 (clorzoxazona).

Efecto de Medicamentos Concomitantes sobre el Metabolismo de la Enfuvirtida: Según estudios independientes de interacción farmacocinética, la co-administración de ritonavir (inhibidor potente de la CYP3A4) o saquinavir en combinación con una dosis potenciada de ritonavir o rifampicina (inductor potente de la CYP3A4) no produjo cambios clínicos significativos de la farmacocinética de la enfuvirtida.

4.6 Embarazo y lactancia

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos sobre el desarrollo fetal. La enfuvirtida debe utilizarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

No se sabe si la enfuvirtida se excreta por la leche humana. Se debe informar a las madres que no deben dar el pecho si están recibiendo enfuvirtida debido a la posibilidad de transmisión del VIH y de cualquier posible efecto adverso en los lactantes.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No existen pruebas de que la enfuvirtida pueda alterar la capacidad del paciente para conducir o utilizar máquinas; no obstante, hay que tener en cuenta el perfil de acontecimientos adversos de la enfuvirtida. (Ver la sección 4.8)

4.8 Reacciones adversas

Los datos de seguridad se refieren principalmente a los datos de 48 semanas de los ensayos TORO 1 y TORO 2 combinados (ver la sección 5.1). Los resultados de seguridad se expresan como el número de pacientes con un efecto adverso por cada 100 pacientes-año de exposición (a excepción de las reacciones en el lugar de inyección).

Reacciones en el lugar de inyección

Las reacciones en el lugar de inyección (RLIs) fueron las reacciones adversas más frecuentes y ocurrieron en el 98% de los pacientes (Tabla 2). La inmensa mayoría de las RLIs ocurrieron en la primera semana de tratamiento con Fuzeon, y se asociaron con un dolor o molestia de carácter leve a moderado en el lugar de inyección, que no limitaron las actividades habituales. La gravedad del dolor y de las molestias no aumentaron con la duración del tratamiento. Por lo general la duración de los signos y los síntomas fue igual o menor de 7 días. Las infecciones en el lugar de inyección (incluidos los abscesos y la celulitis) afectaron al 1,5% de los pacientes.

Tabla 2: Resumen de los signos y síntomas individuales característicos de las reacciones locales en el lugar de inyección en los ensayos TORO 1 y TORO 2 combinados (% de pacientes)

	n=663		
Tasa de abandonos por RLI	4%		
Categoría de la reacción	FUZEON + Tratamiento Optimizado ^a	% de acontecimientos con reacciones de grado 3	% de acontecimientos con reacciones de grado 4
Dolor / molestias	96,1%	11,0% ^b	0% ^b
Eritema	90,8%	23,8% ^c	10,5% ^c
Induración	90,2%	43,5% ^d	19,4% ^d
Nódulos y quistes	80,4%	29,1% ^e	0,2% ^e
Prurito	65,2%	3,9% ^f	No procede
Equimosis	51,9%	8,7% ^g	4,7% ^g

^aCualquier grado de intensidad.

^bGrado 3 = dolor intenso con necesidad de analgésicos (o administración de analgésicos narcóticos durante ≤ 72 horas) y/o con limitación de las actividades habituales; Grado 4 = dolor intenso con necesidad de hospitalización o prolongación de la estancia hospitalaria, causante de muerte, de discapacidad/incapacidad persistente o graves, con amenaza para la vida, o de importancia médica.

^cGrado 3 = diámetro medio ≥ 50 mm pero < 85 mm; Grado 4 = diámetro medio ≥ 85 mm.

^dGrado 3 = diámetro medio ≥ 25 mm pero < 50 mm; Grado 4 = diámetro medio ≥ 50 mm.

^eGrado 3 = ≥ 3 cm; Grado 4 = drenaje.

^fGrado 3 = resistente al tratamiento por vía tópica o con necesidad de tratamiento oral o parenteral; Grado 4 = no definido.

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

Otras reacciones adversas

Generalmente la adición de Fuzeon al tratamiento antirretroviral optimizado no aumentó la frecuencia ni la gravedad de la mayoría de los acontecimientos adversos. Los acontecimientos comunicados con más frecuencia y que ocurrieron durante los ensayos TORO 1 y TORO 2 fueron diarrea (38 pacientes con acontecimiento entre los tratados con Fuzeon + OB (Tratamiento Optimizado) por cada 100 pacientes-año versus 73 pacientes con acontecimiento entre los tratados con OB por cada 100 pacientes-año) y náuseas (27 pacientes con acontecimiento entre los tratados con Fuzeon + OB por cada 100 pacientes-año versus 50 pacientes con acontecimiento entre los tratados con OB por cada 100 pacientes-año).

La siguiente lista muestra los acontecimientos observados en una proporción mayor entre pacientes tratados con Fuzeon + OB que entre pacientes tratados solo con régimen OB; este incremento, ajustado por la exposición, fue de al menos 2 pacientes con acontecimiento por cada 100 pacientes-año. Por lo que estos acontecimientos se designan como de estimación frecuente (“muy frecuentes” ($\geq 1/10$), o “frecuentes” ($\geq 1/100, < 1/10$)). Se observó un incremento estadísticamente significativo para neumonía y linfadenopatía. La mayoría de los acontecimientos adversos fueron de intensidad leve o moderada.

Infecciones e infestaciones

Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$): - sinusitis, papiloma cutáneo, gripe, neumonía, infección de oído.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$): - linfadenopatía.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$): - disminución del apetito, anorexia, hipertrigliceridemia, diabetes mellitus.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$): - ansiedad, pesadillas, irritabilidad.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes ($\geq 1/10$): - neuropatía periférica.

Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$): - hipoestesia, problemas de atención, temblores.

Trastornos oculares

Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$): - conjuntivitis.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$): - vértigo.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$): - congestión nasal.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$): - pancreatitis, reflujo esofágico.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$): - sequedad de piel, eczema seborreico, eritema, acné.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos

Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$): - mialgia.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$): - Cálculos renales.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): - enfermedad pseudogripal, debilidad.

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes ($\geq 1/10$): - pérdida de peso.

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): - incremento de triglicéridos en sangre, presencia de hematuria.

Además, se observó un pequeño número de reacciones de hipersensibilidad, atribuidas a la enfuvirtida y, en algunos casos recidivaron tras la reexposición (véase la sección 4.4).

Al inicio de la terapia antirretroviral combinada, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas (véase la sección 4.4).

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

Anomalías de laboratorio

La mayoría de los pacientes no experimentó cambios en el grado de toxicidad de ninguno de los parámetros de laboratorio a lo largo del estudio, a excepción de los relacionados en la Tabla 3. Durante la semana 48, la eosinofilia [recuento mayor al Límite Superior de Normalidad (ULN) $> 0,7 \times 10^9/l$] se dio en mayor porcentaje entre el grupo de los pacientes tratados con Fuzeon (12,4 pacientes con acontecimiento por cada 100 pacientes-año) que en los tratados solamente con OB (5,6 pacientes con acontecimiento por cada 100 pacientes-año). Cuando se usa un umbral más alto para la eosinofilia ($> 1,4 \times 10^9/l$), la proporción de eosinofilia ajustada por la exposición del paciente es igual en ambos grupos (1,8 pacientes con acontecimiento por cada 100 pacientes-año).

Tabla 3: Exposición ajustada de anomalías de laboratorio Grado 3 y 4 entre pacientes tratados con Fuzeon + OB y solo con OB, notificados en más de 2 pacientes con acontecimiento por cada 100 pacientes-año

Parámetros de laboratorio Grado	Régimen de Fuzeon + OB Por cada 100 pacientes-año	Régimen de OB solo Por cada 100 pacientes-año
n (Exposición Total de los pacientes, por año de tratamiento)	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
Hemoglobina		
Gr. 3 (6,5-7,9 g/dl)	2,0	1,9
Gr. 4 ($< 6,5$ g/dl)	0,7	1,2
Creatinina Fosfoquinasa		
Gr. 3 ($> 5-10 \times$ ULN)	8,3	8,0
Gr. 4 ($> 10 \times$ ULN)	3,1	8,6

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis. La dosis máxima administrada a 12 pacientes fue de 180 mg en inyección subcutánea única durante un ensayo clínico. Estos pacientes no experimentaron ningún acontecimiento adverso que no se observara ya con las dosis recomendadas. En un estudio correspondiente al Programa de Acceso Precoz, se administró en una ocasión 180 mg de Fuzeon a un paciente como dosis única. El paciente no experimentó ningún acontecimiento adverso como resultado.

No existe ningún antídoto específico para tratar la sobredosis de enfuvirtida. El tratamiento de la sobredosis consistiría en las medidas generales de apoyo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiviral para uso sistémico, otros antivirales. Código ATC: J05A X07

Este medicamento se ha autorizado en “circunstancias excepcionales”. Esta modalidad de aprobación significa que por motivos científicos no ha sido posible obtener una información completa de este medicamento.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

Mecanismo de acción: La enfuvirtida es un miembro de la clase terapéutica denominada inhibidores de la fusión. Se trata de un inhibidor de la reordenación estructural de la gp41 de VIH-1 y actúa uniéndose extracelularmente a esta proteína del virus de manera específica, bloqueando la fusión entre la membrana del virus y la membrana de la célula diana, previniendo la entrada del ARN viral en dicha célula.

Actividad antiviral in vitro: La susceptibilidad basal a la enfuvirtida, medida en 612 VIH recombinantes que contenían genes *env*, procedentes de muestras de ARN del VIH de pacientes de ensayos en fase III, resultó en una media geométrica EC50 de 0,259 microgramo/ml (media geométrica + 2DE = 1,96 microgramo/ml) en un ensayo de entrada de recombinación de genotipos VIH. Además, la enfuvirtida inhibió la fusión entre células mediada por la cubierta del VIH-1. Los estudios de combinación de enfuvirtida con miembros representativos de las distintas clases antirretrovirales mostraron una actividad antiviral de aditiva a sinérgica y la ausencia de antagonismo. No se ha establecido ninguna relación entre la sensibilidad in vitro del VIH-1 a la enfuvirtida y la inhibición de la replicación de VIH-1 en la especie humana.

Resistencia a los antirretrovirales: La supresión viral incompleta puede llevar al desarrollo de resistencia farmacológica a uno o más componentes del tratamiento.

Resistencia in vitro a la enfuvirtida: Se han seleccionado cepas de VIH-1 *in vitro* con menor sensibilidad a la enfuvirtida que contienen sustituciones en los aminoácidos (aa) 36-38 del ectodominio gp41. Estos cambios se correlacionan con varios niveles de disminución en la sensibilidad a la enfuvirtida de cepas de VIH con mutación específica de sitio.

Resistencia in vivo a la enfuvirtida: Se observó una reducción de la susceptibilidad a la enfuvirtida de más de 4 veces al comparar los recombinantes VIH que contenían genes *env*, obtenidos a partir de muestras de ARN del VIH tomadas antes de la semana 24, y procedentes de 187 pacientes participantes en los ensayos clínicos en fase III, frente a las muestras pretratamiento correspondientes. De estos, 185 (98,9%) genes *env* portaban sustituciones específicas en la región del aa 36-45 de la gp41. Las sustituciones observadas, en orden decreciente de frecuencia, se localizaron en los aminoácidos de las posiciones 38, 43, 36, 40, 42 y 45. Cada sustitución única específica en estos residuos de la gp41 originó una disminución gradual en la susceptibilidad viral recombinante a la enfuvirtida en comparación con las condiciones iniciales. Los cambios de la media geométrica oscilaban entre 15,2 veces para V38M y 41,6 veces para V38A. Los ejemplos de sustituciones múltiples fueron insuficientes para determinar un patrón de sustituciones consistente o su efecto en la susceptibilidad viral a la enfuvirtida. No se ha establecido ninguna relación entre estas sustituciones y la eficacia *in vivo* del tratamiento con enfuvirtida. La disminución de la sensibilidad viral estaba correlacionada con el grado de resistencia pretratamiento a la terapia optimizada. (Ver Tabla 5)

Resistencia cruzada: Como consecuencia de la nueva diana viral, la enfuvirtida se muestra igual de eficaz in vitro frente a las cepas salvajes de laboratorio y clínicas que frente a aquellas con resistencia a 1, 2 ó 3 clases de antirretrovirales diferentes (inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos e inhibidores de la proteasa). A la inversa, las mutaciones de los aminoácidos 36-45 de la gp41, que confieren resistencia a la enfuvirtida, no deberían dar resistencia cruzada a otras clases de antirretrovirales.

Datos clínicos farmacodinámicos

Ensayos en Pacientes Pretratados con Antirretrovirales: La actividad clínica de Fuzeon (en combinación con otros antirretrovirales) sobre los valores plasmáticos del ARN del VIH y recuento de linfocitos CD4 se ha investigado en dos ensayos aleatorizados, multicéntricos y controlados (TORO 1 y TORO 2) de 48 semanas de duración. La población por intención de tratar comprendía 995 pacientes. Los datos demográficos de los pacientes de cada grupo, Fuzeon + OB y OB, fueron una mediana basal de ARN del VIH-1 de 5,2 log₁₀ copias/ml y 5,1 log₁₀ copias/ml y una mediana basal del recuento de células CD4 de 88 células/mm³ y 97 células/mm³, respectivamente. Los pacientes tuvieron una exposición previa a una mediana de 12 antirretrovirales durante una mediana de 7 años. Todos los pacientes recibieron un tratamiento optimizado (OB) que contenía de 3 a 5 agentes antirretrovirales seleccionados de acuerdo con la historia terapéutica previa de cada paciente, así como con los resultados basales de resistencias virales genotípicas y fenotípicas.

La proporción de pacientes que alcanzaron una carga viral de < 400 copias/ml en la semana 48 fue del 30,4% entre los pacientes en el régimen de Fuzeon + OB comparado con el 12% entre los pacientes que recibieron el régimen de OB sólo. El principal aumento de recuento de células CD4 fue mayor en los pacientes en el régimen de Fuzeon + OB que en los pacientes en el régimen OB sólo. (Ver Tabla 4)

Tabla 4 Resultados a las 48 Semanas del Tratamiento Randomizado (Análisis Combinado de los ensayos TORO 1 y TORO 2, ITT)

Resultados	FUZEON + OB 90 mg bid (dos veces al día) (N=661)	OB (N=334)	Diferencia del Tratamiento	Intervalo de Confianza 95%	Valor-p
ARN del VIH-1 Cambio Logarítmico desde el inicio (log ₁₀ copias/ml)*	-1,48	-0,63	LSM -0,85	-1,073, - 0,628	<,0001
Recuento de células CD4+ Cambio desde el inicio (células/mm ³)#	+91	+45	LSM 46,4	25,1, 67,8	<,0001
ARN del VIH ≥ 1 log por debajo de los valores basales**	247 (37,4%)	57 (17,1%)	Odds ratio 3,02	2,16, 4,20	<,0001
ARN del VIH < 400 copias/ml**	201 (30,4%)	40 (12,0%)	Odds Ratio 3,45	2,36, 5,06	<,0001
ARN del VIH < 50 copias/ml**	121 (18,3%)	26 (7,8%)	Odds Ratio 2,77	1,76, 4,37	<,0001
Interrupciones debidas a reacciones adversas/enfermedades recurrentes/parámetros de laboratorio†	9%	11%			
Interrupciones debidas a reacciones en el lugar de inyección†	4%	N/A			
Interrupciones por otros motivos†φ§	13%	25%			

* Basado en los resultados obtenidos del análisis combinado de la población por intención de tratar en los ensayos TORO 1 y TORO 2. La carga viral de la semana 48 en sujetos con pérdida de seguimiento, que interrumpieron la terapia, o tuvieron fallo virológico fue reemplazada por la última observación (LOCF).

Último valor arrastrado.

** Ensayo M-H: Interrupciones o fallo virológico considerados como fallos.

† Porcentajes basados en la población analizada para la obtención de datos de seguridad, Fuzeon+tratamiento optimizado (N=663) y tratamiento optimizado (N=334). Denominador para pacientes sin cambio de brazo de tratamiento: N=112.

φ Según el criterio del investigador.

§ Incluye interrupciones por pérdida de seguimiento, rechazo del tratamiento y otras razones.

La terapia de Fuzeon + OB se asoció con una mayor proporción de pacientes que alcanzaron < 400 copias/ml (o < 50 copias/ml) en todos los subgrupos establecidos según los CD4 basales, el ARN del VIH-1 basal, según el número previo de antirretrovirales (ARVs) o según el número de ARVs activos en el régimen OB. Sin embargo, los pacientes con valores iniciales de CD4 > 100 células/mm³, valores iniciales de ARN del VIH-1 < 5,0 log₁₀ copias/ml, ≤ 10 ARVs previos, y/u otros ARVs activos en su régimen OB tuvieron más probabilidades de alcanzar un ARN del VIH-1 de < 400 copias/ml (o < 50 copias/ml) en cualquiera de los tratamientos. (Ver Tabla 5)

Tabla 5 Proporción de Pacientes que alcanzan < 400 copias/ml y < 50 copias/ml a las 48 semanas por subgrupos (análisis combinado de TORO 1 y TORO 2, ITT)

Subgrupos	ARN del VIH-1 < 400 copias/ml		ARN del VIH-1 < 50 copias/ml	
	FUZEON + OB 90 mg bid (N=661)	OB (N=334)	FUZEON + OB 90 mg bid (N=661)	OB (N=334)
ARN del VIH-1 basal < 5,0 log ₁₀ ¹ copias/ml	118/269 (43,9%)	26/144 (18,1%)	77/269 (28,6%)	18/144 (12,5%)
ARN del VIH-1 basal ≥ 5,0 log ₁₀ ¹ copias/ml	83/392 (21,2%)	14/190 (7,4%)	44/392 (11,2%)	8/190 (4,2%)
ARVs previos totales ≤ 10 ¹	100/215 (46,5%)	29/120 (24,2%)	64/215 (29,8%)	19/120 (15,8%)
ARVs previos totales > 10 ¹	101/446 (22,6%)	11/214 (5,1%)	57/446 (12,8%)	7/214 (3,3%)
0 ARVs Activos en el tratamiento optimizado ^{1,2}	9/112 (8,0%)	0/53 (0%)	4/112 (3,5%)	0/53 (0%)
1 ARV Activo en el tratamiento optimizado ^{1,2}	56/194 (28,9%)	7/95 (7,4%)	34/194 (17,5%)	3/95 (3,2%)
≥ 2 ARVs Activos en el tratamiento optimizado ^{1,2}	130/344 (37,8%)	32/183 (17,5%)	77/334 (22,4%)	22/183 (12,0%)

¹Interrupciones o fallos virológicos considerados como fallos.

²Basados en los resultados de los ensayos de resistencia genotípica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de la enfuvirtida se han examinado en adultos y niños infectados por el VIH-1.

Absorción: La biodisponibilidad absoluta tras la administración subcutánea de 90 mg de enfuvirtida en el abdomen resultó de $84,3 \pm 15,5\%$. La C_{max} media (\pm DE) fue de $4,59 \pm 1,5$ microgramo/ml, y el AUC fue de $55,8 \pm 12,1$ microgramo*h/ml. La absorción subcutánea de la enfuvirtida es proporcional a la dosis administrada en el intervalo de 45 a 180 mg. La absorción subcutánea de la dosis de 90 mg es comparable cuando se inyecta en el abdomen, el muslo o el brazo. El valor medio de concentración plasmática mínima en estado estacionario varió entre 2,6 y 3,4 microgramo/ml en cuatro ensayos diferentes (N= 9 a 12).

Distribución: El volumen de distribución en el estado estacionario tras la administración intravenosa de una dosis de 90 mg de enfuvirtida fue de $5,5 \pm 1,1$ l. La enfuvirtida se une en un 92% a las proteínas del plasma infectado por el VIH, en un intervalo de concentraciones plasmáticas de 2 a 10 microgramo/ml. La enfuvirtida se une sobre todo a la albúmina y, en menor medida, a la glicoproteína ácida α -1. En los estudios *in vitro*, la enfuvirtida no fue desplazada de su lugar de unión por otros fármacos, ni tampoco desplazaba a otros fármacos de sus lugares de unión. Se han notificado niveles insignificantes de enfuvirtida en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con VIH.

Metabolismo: La enfuvirtida, como péptido que es, se cataboliza en sus aminoácidos constituyentes; luego, los aminoácidos se reciclan dentro del organismo. Los estudios *in vitro* con microsomas humanos y los estudios *in vivo* señalan que la enfuvirtida no inhibe las enzimas del citocromo P450. En estudios *in vitro* con microsomas y hepatocitos humanos, la hidrólisis del grupo amida de la fenilalanina carboxiterminal determina un metabolito desamidado, cuya formación no depende del NADPH. Este metabolito se detecta en el plasma humano después de administrar la enfuvirtida y con un valor del AUC que varía entre el 2,4 y el 15% del AUC de la enfuvirtida.

Eliminación: El aclaramiento de la enfuvirtida tras la administración intravenosa de 90 mg fue de $1,4 \pm 0,28$ l/h y la semivida de eliminación fue de $3,2 \pm 0,42$ h. Después de administrar una dosis subcutánea de 90 mg de enfuvirtida, la semivida de eliminación (\pm DE) es de $3,8 \pm 0,6$ h. No se han realizado estudios de balance de masa en humanos para determinar la(s) ruta(s) de eliminación de la enfuvirtida.

Insuficiencia Hepática: No se ha investigado la farmacocinética de la enfuvirtida en pacientes con alteración de la función hepática.

Insuficiencia Renal: El análisis de los datos de la concentración plasmática de los pacientes que intervinieron en los ensayos clínicos revela que el aclaramiento de la enfuvirtida no se ve afectado con ningún efecto clínico relevante en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. En un ensayo en pacientes con insuficiencia renal, el AUC de enfuvirtida aumentó por término medio un 43-62 % en los pacientes con insuficiencia renal grave y en los pacientes en el estado final de la enfermedad renal, en comparación con los pacientes con la función renal normal. La hemodiálisis no modifica considerablemente el aclaramiento de enfuvirtida. Se eliminó menos de un 13 % de la dosis durante la hemodiálisis. No se requiere ajuste de dosis en los pacientes con la función renal afectada.

Pacientes ancianos: La farmacocinética de la enfuvirtida tampoco se ha investigado de manera formal entre personas de 65 ó más años.

Sexo y peso: El análisis de los datos de la concentración plasmática de los pacientes de los ensayos clínicos puso de relieve que el aclaramiento de la enfuvirtida es un 20% inferior en el sexo femenino que en el sexo masculino, con independencia del peso, y aumenta según lo hace el peso corporal, con independencia del sexo (20% superior para personas de 100 kg y 20% inferior para pacientes de 40 kg, en relación con un paciente prototipo de 70 kg). Sin embargo, estas variaciones carecen de significado clínico y no se precisa ningún ajuste posológico.

Raza: El análisis de los datos de la concentración plasmática de los pacientes de los ensayos clínicos indica que el aclaramiento de la enfuvirtida no difiere entre las personas de raza negra comparadas con las de raza blanca. Los demás estudios farmacocinéticos tampoco señalan diferencias entre los Asiáticos y los Blancos, una vez ajustada la exposición según el peso corporal.

Pacientes pediátricos: Se ha investigado la farmacocinética de la enfuvirtida en 37 niños. La dosis de 2 mg/kg aplicada dos veces al día (con un máximo de 90 mg, dos veces al día) proporcionó concentraciones plasmáticas de enfuvirtida similares a las de los pacientes adultos tratados con 90 mg, dos veces al día. Los valores obtenidos entre 25 niños de 5 a 16 años tratados con una dosis de 2 mg/kg, dos veces al día, *inyectada en el brazo, cara anterior del muslo o abdomen* fueron estos: Mediana del AUC en el estado estacionario de $54,3 \pm 23,5$ microgramo*h/ml, C_{max} de $6,14 \pm 2,48$ microgramo/ml, y C_{min} de $2,93 \pm 1,55$ microgramo/ml.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos en los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y desarrollo embrionario tardío. No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo en animales.

En los estudios con cobayas se observó que la enfuvirtida induce una hipersensibilidad tardía por contacto. En un modelo con ratas para estudiar la resistencia a la infección por influenza, se observó una alteración en la producción de IFN- γ (Interferon- γ). La resistencia a la infección por influenza y estreptococo en ratas tan solo estuvo débilmente comprometida. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Carbonato de sodio
Manitol
Hidróxido de sodio
Ácido clorhídrico

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Polvo

3 años

Disolvente

3 años

Periodo de Validez tras la reconstitución

En la práctica diaria se ha demostrado que la solución reconstituida es estable química y físicamente durante 48 horas a 5 °C si se protege de la luz.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe emplear inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación y las condiciones previas a su utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a las 24 horas a 2 °C – 8 °C en la práctica diaria, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Polvo

No requiere condiciones especiales de conservación.

Después de su reconstitución: Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

Disolvente

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Polvo

Vial: vial de 3 ml, incoloro, de vidrio de tipo 1
Tapón: tapón de liofilizados, de goma (sin látex)
Cierre: cierre de aluminio con cápsula de fácil apertura

Disolvente

Volumen: 2 ml
Vial: vial de 2 ml, incoloro, de vidrio de tipo 1
Tapón: tapón de goma (sin látex)
Cierre: cierre de aluminio con cápsula de fácil apertura

Tamaños de envase

Envase 1

60 viales del polvo para solución inyectable
60 viales del disolvente
60 jeringas de 3 ml
60 jeringas de 1 ml
180 toallitas de alcohol

Envase 2

60 viales del polvo para solución inyectable
60 viales del disolvente

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. .

Los pacientes deben recibir instrucciones de los profesionales sanitarios sobre el uso y la administración de Fuzeon antes de utilizarlo por primera vez.

Fuzeon sólo debe reconstituirse con 1,1 ml de Agua para Preparaciones Inyectables. Los pacientes deben aprender a añadir el agua para preparación inyectable y golpear el vial suavemente con la yema de los dedos hasta que el polvo empiece a disolverse. **Nunca se debe agitar el vial ni invertirlo para mezclarlo pues esto provocará que se produzca demasiada espuma.** Una vez que el polvo empiece a disolverse se puede dejar reposar el vial para permitir la completa disolución. El polvo puede tardar hasta 45 minutos en disolverse. El paciente puede hacer rodar el vial suavemente entre sus manos después de añadir el agua para preparación inyectable hasta que el polvo esté completamente disuelto, lo que puede reducir el tiempo que tarda éste en disolverse. Antes de retirar la solución para su administración, el paciente debe realizar una inspección visual del vial para verificar que se ha disuelto todo el contenido, que la solución es transparente y que no presenta burbujas ni partículas. Si se observan partículas en suspensión, no debe utilizarse el vial, sino que se debe desechar o devolver a la farmacia.

Los viales de disolvente contienen 2 ml de agua para preparación inyectable, de los cuales 1,1 ml deben extraerse para la reconstitución del polvo. Se debe informar a los pacientes de que desechen el volumen restante de los viales de disolvente.

Fuzeon no contiene conservantes. Una vez reconstituido, debe inyectarse de inmediato. Si no se puede inyectar enseguida la solución reconstituida, debe mantenerse en el frigorífico y utilizarse antes de 24 horas. La solución reconstituida y refrigerada debe llevarse a la temperatura ambiente antes de su inyección.

1 ml de solución reconstituida se inyecta por vía subcutánea en el brazo, abdomen o cara anterior del muslo. La inyección debe realizarse en un sitio diferente al de la inyección previa y donde no se haya producido una reacción en el lugar de inyección. Cada vial sirve para un sólo uso; se deben desechar las porciones no utilizadas.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW

Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/252/001-002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

27 de Mayo de 2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fuzeon 90 mg/ml polvo para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 108 mg de enfuvirtida. 1 ml de solución reconstituida contiene 90 mg de enfuvirtida.

Excipiente(s):

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente “exento de sodio”. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.
Polvo liofilizado de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Fuzeon está indicado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales en el tratamiento de pacientes infectados por el VIH-1 que han recibido tratamiento, y a los que les han fallado los tratamientos con al menos un medicamento de cada una de las siguientes clases antirretrovirales, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos e inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, o que tienen intolerancia a tratamientos antirretrovirales previos. (Ver la sección 5.1).

Para decidir el nuevo tratamiento en los pacientes que hayan fallado a un tratamiento antirretroviral, hay que prestar atención especial a la historia terapéutica de cada paciente y a los patrones de mutaciones asociados con los distintos medicamentos. Se deberían realizar tests de resistencias siempre que fuera posible. (Ver las secciones 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Fuzeon debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.

Fuzeon sólo debe administrarse en inyección subcutánea.

Adultos y adolescentes \geq 16 años: La dosis recomendada de Fuzeon es de 90 mg, dos veces al día, en inyección subcutánea en el brazo, la cara anterior del muslo o el abdomen.

Pacientes ancianos: No hay experiencia en pacientes mayores de 65 años.

Niños \geq 6 años y adolescentes: La experiencia en niños es limitada (Ver la sección 5.2). La pauta posológica que se está siguiendo en los ensayos clínicos en marcha es la que se indica en la Tabla 1:

Tabla 1: Posología en pediatría

Peso (kg)	Dosis para una Inyección dos veces al día (mg/dosis)	Volumen de Inyección (90 mg de enfuvirtida por ml)
de 11,0 a 15,5	27	0,3 ml
de 15,6 a 20,0	36	0,4 ml
de 20,1 a 24,5	45	0,5 ml
de 24,6 a 29,0	54	0,6 ml
de 29,1 a 33,5	63	0,7 ml
de 33,6 a 38,0	72	0,8 ml
de 38,1 a 42,5	81	0,9 ml
≥42,6	90	1,0 ml

Fuzeon no está recomendado para uso en niños menores de 6 años debido a que los datos sobre seguridad y eficacia disponibles no son suficientes (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis de los pacientes con insuficiencia renal incluyendo aquellos tratados con diálisis. (Ver las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática: No se dispone de datos para establecer recomendaciones posológicas para los pacientes con insuficiencia hepática. (Ver las secciones 4.4 y 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Fuzeon debe administrarse como parte de un tratamiento combinado. Se debe consultar también los resúmenes de las características del producto de los otros medicamentos antirretrovirales que se empleen en la combinación. Al igual que otros antirretrovirales, la enfuvirtida debe combinarse lo más adecuadamente posible con otros antirretrovirales a los cuales el virus del paciente sea sensible. (Ver la sección 5.1)

Se debe advertir a los pacientes que no se ha demostrado que los tratamientos con enfuvirtida prevengan el riesgo de transmisión de VIH a otras personas, a través del contacto sexual o de la contaminación de la sangre. Los pacientes deben continuar empleando las medidas de prevención apropiadas. También se debe informar a los pacientes que Fuzeon no cura la infección por el VIH-1.

Los estudios en animales han demostrado que enfuvirtida puede afectar a algunas de las funciones inmunes (ver sección 5.3). Se ha observado un aumento de la incidencia de algunas infecciones bacterianas en pacientes tratados con Fuzeon, y de manera más notable una mayor incidencia de neumonía. Los pacientes deben recibir una vigilancia estrecha por si apareciera algún signo o síntoma de neumonía. (Ver la sección 4.8)

El tratamiento con enfuvirtida se ha asociado ocasionalmente con reacciones de hipersensibilidad y en raras ocasiones, las reacciones de hipersensibilidad se han repetido con la reexposición. Las complicaciones comprenden rash, fiebre, náuseas y vómitos, escalofríos, rigidez, tensión sanguínea baja y transaminasas hepáticas elevadas en suero en varias combinaciones, y posible reacción primaria del complejo inmune, dificultad respiratoria y glomerulonefritis. Los pacientes que presenten signos o síntomas de una reacción de hipersensibilidad sistémica suspenderán el tratamiento con enfuvirtida y acudirán al médico para su evaluación inmediata. El tratamiento con enfuvirtida no se debe reiniciar tras la aparición de signos y síntomas sistémicos consistentes con una reacción de hipersensibilidad

que se considere como relacionada con enfuvirtida. No se han identificado los factores de riesgo que predicen la aparición o la gravedad de la hipersensibilidad a la enfuvirtida.

Enfermedad hepática: La seguridad y la eficacia de la enfuvirtida no se han estudiado de manera específica en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Los pacientes con hepatitis crónica B y C, en tratamiento con antirretrovirales tienen mayor riesgo de experimentar acontecimientos adversos hepáticos graves o potencialmente mortales. Algunos pacientes que participaron en los ensayos en fase III estaban co-infectados por la hepatitis B/C. En ellos la adición de Fuzeon no aumentó la incidencia de acontecimientos hepáticos. En caso de tratamiento antirretroviral concomitante para la hepatitis B o C, se deberá consultar también la información del producto relevante para estos medicamentos.

La administración de Fuzeon a sujetos no infectados por el VIH-1 puede provocar la formación de anticuerpos anti-enfuvirtida que reaccionen de forma cruzada con el antígeno gp41 del VIH. Esto podría ocasionar un resultado falso positivo del test de ELISA de anticuerpos anti-VIH.

No hay experiencia en pacientes con la función hepática disminuida. Los datos son limitados en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave y en pacientes mantenidos con diálisis. Fuzeon se debe emplear con precaución en estas poblaciones. (Ver las secciones 4.2 y 5.2)

Síndrome de Reconstitución Inmune: Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Osteonecrosis:

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticoesteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

No se esperan interacciones farmacocinéticas con repercusión clínica entre la enfuvirtida y los otros medicamentos que se administran de forma simultánea y se metabolizan por las enzimas del citocromo P450.

Efecto de la Enfuvirtida sobre el Metabolismo de Medicamentos Concomitantes: Según un estudio in vivo en el metabolismo humano, la enfuvirtida, en las dosis recomendadas de 90 mg dos veces al día, no inhibe el metabolismo de los sustratos de las isoenzimas CYP3A4 (dapsona), la CYP2D6 (debrisoquina), la CYP1A2 (cafeína), la CYP2C19 (mefenitoína) y la CYP2E1 (clorzoxazona).

Efecto de Medicamentos Concomitantes sobre el Metabolismo de la Enfuvirtida: Según estudios independientes de interacción farmacocinética, la co-administración de ritonavir (inhibidor potente de la CYP3A4) o saquinavir en combinación con una dosis potenciada de ritonavir o rifampicina (inductor potente de la CYP3A4) no produjo cambios clínicos significativos de la farmacocinética de la enfuvirtida.

4.6 Embarazo y lactancia

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos sobre el desarrollo fetal. La enfuvirtida debe utilizarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

No se sabe si la enfuvirtida se excreta por la leche humana. Se debe informar a las madres que no deben dar el pecho si están recibiendo enfuvirtida debido a la posibilidad de transmisión del VIH y de cualquier posible efecto adverso en los lactantes.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No existen pruebas de que la enfuvirtida pueda alterar la capacidad del paciente para conducir o utilizar máquinas; no obstante, hay que tener en cuenta el perfil de acontecimientos adversos de la enfuvirtida. (Ver la sección 4.8)

4.8 Reacciones adversas

Los datos de seguridad se refieren principalmente a los datos de 48 semanas de los ensayos TORO 1 y TORO 2 combinados (ver la sección 5.1). Los resultados de seguridad se expresan como el número de pacientes con un acontecimiento adverso por cada 100 pacientes-año de exposición (a excepción de las reacciones en el lugar de inyección).

Reacciones en el lugar de inyección

Las reacciones en el lugar de inyección (RLIs) fueron las reacciones adversas más frecuentes y ocurrieron en el 98% de los pacientes (Tabla 2). La inmensa mayoría de las RLIs ocurrieron en la primera semana de tratamiento con Fuzeon, y se asociaron con un dolor o molestia de carácter leve a moderado en el lugar de inyección, que no limitaron las actividades habituales. La gravedad del dolor y de las molestias no aumentaron con la duración del tratamiento. Por lo general la duración de los signos y los síntomas fue igual o menor de 7 días. Las infecciones en el lugar de inyección (incluidos los abscesos y la celulitis) afectaron al 1,5% de los pacientes.

Tabla 2: Resumen de los signos y síntomas individuales característicos de las reacciones locales en el lugar de inyección en los ensayos TORO 1 y TORO 2 combinados (% de pacientes)

	n=663		
Tasa de abandonos por RLI	4%		
Categoría de la reacción	FUZEON + Tratamiento Optimizado ^a	% de acontecimientos con reacciones de grado 3	% de acontecimientos con reacciones de grado 4
Dolor / molestias	96,1%	11,0% ^b	0% ^b
Eritema	90,8%	23,8% ^c	10,5% ^c
Induración	90,2%	43,5% ^d	19,40% ^d
Nódulos y quistes	80,4%	29,1% ^e	0,2% ^e
Prurito	65,2%	3,9% ^f	No procede
Equimosis	51,9%	8,7% ^g	4,7% ^g

^aCualquier grado de intensidad.

^bGrado 3 = dolor intenso con necesidad de analgésicos (o administración de analgésicos narcóticos durante ≤ 72 horas) y/o con limitación de las actividades habituales; Grado 4 = dolor intenso con necesidad de hospitalización o prolongación de la estancia hospitalaria, causante de muerte, de discapacidad/incapacidad persistente o graves, con amenaza para la vida, o de importancia médica.

^cGrado 3 = diámetro medio ≥ 50 mm pero < 85 mm; Grado 4 = diámetro medio ≥ 85 mm.

^dGrado 3 = diámetro medio ≥ 25 mm pero < 50 mm; Grado 4 = diámetro medio ≥ 50 mm

^eGrado 3 = ≥ 3 cm; Grado 4 = drenaje.

^fGrado 3 = resistente al tratamiento por vía tópica o con necesidad de tratamiento oral o parenteral; Grado 4 = no definido.

^gGrado 3 = > 3 cm pero ≤ 5 cm; Grado 4 = > 5 cm

Otras reacciones adversas

Generalmente la adición de Fuzeon al tratamiento antirretroviral optimizado no aumentó la frecuencia ni la gravedad de la mayoría de los acontecimientos adversos. Los acontecimientos comunicados con más frecuencia y que ocurrieron durante los ensayos TORO 1 y TORO 2 fueron diarrea (32 pacientes con acontecimiento entre los tratados con Fuzeon + OB (Tratamiento Optimizado) por cada 100 pacientes-año versus 73 pacientes con acontecimiento entre los tratados con OB por cada 100 pacientes-año) y náuseas (27 pacientes con acontecimiento entre los tratados con Fuzeon + OB por cada 100 pacientes-año versus 50 pacientes con acontecimiento entre los tratados con OB por cada 100 pacientes-año).

La siguiente lista muestra los acontecimientos observados en una proporción mayor entre pacientes tratados con Fuzeon + OB que entre pacientes tratados solo con régimen OB; este incremento, ajustado por la exposición, fue de al menos 2 pacientes con acontecimiento por cada 100 pacientes-año. Por lo que estos acontecimientos se designan como de estimación frecuente (“muy frecuentes” ($\geq 1/10$) o “frecuentes” ($\geq 1/100$, $< 1/10$)). Se observó un incremento estadísticamente significativo para neumonía y linfadenopatía. La mayoría de los acontecimientos adversos fueron de intensidad leve o moderada.

Infecciones e infestaciones

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): - sinusitis, papiloma cutáneo, gripe, neumonía, infección de oído.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): - linfadenopatía.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): - disminución del apetito, anorexia, hipertrigliceridemia, diabetes mellitus.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): - ansiedad, pesadillas, irritabilidad.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes ($\geq 1/10$): - neuropatía periférica.

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): - hipoestesia, problemas de atención, temblores.

Trastornos oculares

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): - conjuntivitis.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): - vértigo.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): - congestión nasal.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): - pancreatitis, reflujo gastroesofágico.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): - sequedad de piel, eczema seborreico, eritema, acné.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): - mialgia

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): - Cálculos renales.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): - enfermedad pseudogripal, debilidad.

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes ($\geq 1/10$): - pérdida de peso.

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): - incremento de triglicéridos en sangre, presencia de hematuria.

Además, se observó un pequeño número de reacciones de hipersensibilidad, atribuidas a la enfuvirtida y, en algunos casos recidivaron tras la reexposición (véase la sección 4.4).

Al inicio de la terapia antirretroviral combinada, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas (véase la sección 4.4).

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

Anomalías de laboratorio

La mayoría de los pacientes no experimentó cambios en el grado de toxicidad de ninguno de los parámetros de laboratorio a lo largo del estudio, a excepción de los relacionados en la Tabla 3. Durante la semana 48, la eosinofilia [recuento mayor al Límite Superior de Normalidad ULN de $> 0,7 \times 10^9/l$] se dio en mayor porcentaje entre el grupo de los pacientes tratados con Fuzeon (12,4 pacientes con acontecimiento por cada 100 pacientes-año) que en los tratados solamente con OB (5,6 pacientes con acontecimiento por cada 100 pacientes-año). Cuando se usa un umbral más alto para la eosinofilia ($> 1,4 \times 10^9/l$), la proporción de eosinofilia ajustada por la exposición del paciente es igual en ambos grupos (1,8 pacientes con acontecimiento por cada 100 pacientes-año).

Tabla 3: Exposición ajustada de anomalías de laboratorio Grado 3 y 4 entre pacientes tratados con Fuzeon + OB y solo con OB, notificados en más de 2 pacientes con acontecimiento por cada 100 pacientes-año

Parámetros de laboratorio Grado	Régimen de Fuzeon + OB Por cada 100 pacientes-año	Régimen de OB solo Por cada 100 pacientes-año
n (Exposición Total de los pacientes, por año de tratamiento)	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
Hemoglobina		
Gr. 3 (6,5-7,9 g/dl)	2,0	1,9
Gr. 4 ($< 6,5$ g/dl)	0,7	1,2
Creatinina Fosfoquinasa		
Gr. 3 ($> 5-10 \times$ ULN)	8,3	8,0
Gr. 4 ($> 10 \times$ ULN)	3,1	8,6

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis. La dosis máxima administrada a 12 pacientes fue de 180 mg en inyección subcutánea única durante un ensayo clínico. Estos pacientes no experimentaron ningún acontecimiento adverso que no se observara ya con las dosis recomendadas. En un estudio correspondiente al Programa de Acceso Precoz, se administró en una ocasión 180 mg de Fuzeon a un paciente como dosis única. El paciente no experimentó ningún acontecimiento adverso como resultado.

No existe ningún antídoto específico para tratar la sobredosis de enfuvirtida. El tratamiento de la sobredosis consistiría en las medidas generales de apoyo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiviral para uso sistémico, otros antivirales. Código ATC: J05A X07

Este medicamento se ha autorizado en “circunstancias excepcionales”. Esta modalidad de aprobación significa que por motivos científicos no ha sido posible obtener una información completa de este medicamento. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

Mecanismo de acción: La enfuvirtida es un miembro de la clase terapéutica denominada inhibidores de la fusión. Se trata de un inhibidor de la reordenación estructural de la gp41 de VIH-1 y actúa uniéndose extracelularmente a esta proteína del virus de manera específica, bloqueando la fusión entre la membrana del virus y la membrana de la célula diana, previniendo la entrada del ARN viral en dicha célula.

Actividad antiviral in vitro: La susceptibilidad basal a la enfuvirtida, medida en 612 VIH recombinantes que contenían genes *env*, procedentes de muestras de ARN del VIH de pacientes de ensayos en fase III, resultó en una media geométrica EC50 de 0,259 microgramo/ml (media geométrica + 2DE = 1,96 microgramo/ml) en un ensayo de entrada de recombinación de genotipos VIH. Además, la enfuvirtida inhibió la fusión entre células mediada por la cubierta del VIH-1. Los estudios de combinación de enfuvirtida con miembros representativos de las distintas clases antirretrovirales mostraron una actividad antiviral de aditiva a sinérgica y la ausencia de antagonismo. No se ha establecido ninguna relación entre la sensibilidad in vitro del VIH-1 a la enfuvirtida y la inhibición de la replicación de VIH-1 en la especie humana.

Resistencia a los antirretrovirales: La supresión viral incompleta puede llevar al desarrollo de resistencia farmacológica a uno o más componentes del tratamiento.

Resistencia in vitro a la enfuvirtida: Se han seleccionado cepas de VIH-1 *in vitro* con menor sensibilidad a la enfuvirtida que contienen sustituciones en los aminoácidos (aa) 36-38 del ectodominio gp41. Estos cambios se correlacionan con varios niveles de disminución en la sensibilidad a la enfuvirtida de cepas de VIH con mutación específica de sitio.

Resistencia in vivo a la enfuvirtida: Se observó una reducción de la susceptibilidad a la enfuvirtida de más de 4 veces al comparar los recombinantes VIH que contenían genes *env*, obtenidos a partir de muestras de ARN del VIH tomadas antes de la semana 24, y procedentes de 187 pacientes participantes en los ensayos clínicos en fase III, frente a las muestras pre-tratamiento correspondientes. De estos, 185 (98,9%) genes *env* portaban sustituciones específicas en la región del aa 36-45 de la gp41. Las sustituciones observadas, en orden decreciente de frecuencia, se localizaron en los aminoácidos de las posiciones 38, 43, 36, 40, 42 y 45. Cada sustitución única específica en estos residuos de la gp41 originó una disminución gradual en la susceptibilidad viral recombinante a la enfuvirtida en comparación con las condiciones iniciales. Los cambios de la media geométrica oscilaban entre 15,2 veces para V38M y 41,6 veces para V38A. Los ejemplos de sustituciones múltiples fueron insuficientes para determinar un patrón de sustituciones consistente o su efecto en la susceptibilidad viral a la enfuvirtida. No se ha establecido ninguna relación entre estas sustituciones y la eficacia *in vivo* del tratamiento con enfuvirtida. La disminución de la sensibilidad viral estaba correlacionada con el grado de resistencia pre-tratamiento a la terapia optimizada. (Ver Tabla 5)

Resistencia cruzada: Como consecuencia de la nueva diana viral, la enfuvirtida se muestra igual de eficaz *in vitro* frente a las cepas salvajes de laboratorio y clínicas que frente a aquellas con resistencia

a 1, 2 ó 3 clases de antirretrovirales diferentes (inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos e inhibidores de la proteasa). A la inversa, las mutaciones de los aminoácidos 36-45 de la gp41, que confieren resistencia a la enfuvirtida, no deberían dar resistencia cruzada a otras clases de antirretrovirales.

Datos clínicos farmacodinámicos

Ensayos en Pacientes Pretratados con Antirretrovirales: La actividad clínica de Fuzeon (en combinación con otros antirretrovirales) sobre los valores plasmáticos del ARN del VIH y recuento de linfocitos CD4 se ha investigado en dos ensayos aleatorizados, multicéntricos y controlados (TORO 1 y TORO 2) de 48 semanas de duración. La población por intención de tratar comprendía 995 pacientes. Los datos demográficos de los pacientes de cada grupo, Fuzeon + OB y OB, fueron una mediana basal de ARN del VIH-1 de 5,2 log₁₀ copias/ml y 5,1 log₁₀ copias/ml y una mediana basal del recuento de células CD4 de 88 células/mm³ y 97 células/mm³, respectivamente. Los pacientes tuvieron una exposición previa a una mediana de 12 antirretrovirales durante una mediana de 7 años. Todos los pacientes recibieron un tratamiento optimizado (OB) que contenía de 3 a 5 agentes antirretrovirales seleccionados de acuerdo con la historia terapéutica previa de cada paciente, así como los resultados basales de resistencias virales genotípicas y fenotípicas.

La proporción de pacientes que alcanzaron una carga viral de < 400 copias/ml en la semana 48 fue del 30,4% entre los pacientes en el régimen de Fuzeon + OB comparado con el 12% entre los pacientes que recibieron el régimen de OB sólo. El principal aumento de recuento de células CD4 fue mayor en los pacientes en el régimen de Fuzeon + OB que en los pacientes en el régimen de OB sólo (Ver Tabla 4).

Tabla 4 Resultados a las 48 semanas del Tratamiento Randomizado a las (Análisis Combinado de los ensayos TORO 1 y TORO 2, ITT)

Resultados	FUZEON + OB 90 mg bid (dos veces al día) (N=661)	OB (N=334)	Diferencia del Tratamiento	Intervalo de Confianza 95%	Valor-p
ARN del VIH-1 Cambio Logarítmico desde el inicio (log ₁₀ copias/ml)*	-1,48	-0,63	LSM -0,85	-1,073, - 0,628	<,0001
Recuento de células CD4+ Cambio desde el inicio (células/mm ³)#	+91	+45	LSM 46,4	25,1, 67,8	<,0001
ARN del VIH ≥ 1 log por debajo de los valores basales**	247 (37,4%)	57 (17,1%)	Odds Ratio 3,02	2,16, 4,20	<,0001
ARN del VIH < 400 copias/ml**	201 (30,4%)	40 (12,0%)	Odds Ratio 3,45	2,36, 5,06	<,0001
ARN del VIH < 50 copias/ml**	121 (18,3%)	26 (7,8%)	Odds Ratio 2,77	1,76, 4,37	<,0001
Interrupciones debidas a reacciones adversas/enfermedades recurrentes/parámetros de laboratorio†	9%	11%			
Interrupciones debidas a reacciones en el lugar de inyección†	4%	N/A			
Interrupciones por otros motivos†φ§	13%	25%			

* Basado en los resultados obtenidos del análisis combinado de la población por intención de tratar en los ensayos TORO 1 y TORO 2. La carga viral de la semana 48 en sujetos con pérdida de seguimiento, que interrumpieron la terapia, o tuvieron fallo virológico fue reemplazada por la última observación (LOCF).

Último valor arrastrado.

** M-H test: Interrupciones o fallo virológico considerados como fallos.

† Porcentajes basados en la población analizada para la obtención de datos de seguridad, Fuzeon+tratamiento optimizado (N=663) y tratamiento optimizado (N=334). Denominador para pacientes sin cambio de brazo de tratamiento: N=112.

φ Según el criterio del investigador.

§ Incluye interrupciones por pérdida de seguimiento, rechazo del tratamiento y otras razones.

La terapia de Fuzeon + OB se asoció con una mayor proporción de pacientes que alcanzaron < 400 copias/ml (o < 50 copias/ml) en todos los subgrupos establecidos según los CD4 basales, el ARN del VIH basal, según el número previo de antirretrovirales (ARVs) o según el número de ARVs activos en el régimen OB. Sin embargo, los pacientes con valores iniciales de CD4 > 100 células/mm³, valores iniciales de ARN del VIH-1 < 5,0 log₁₀ copias/ml, ≤ 10 ARVs previos, y/u otros ARVs activos en su régimen OB tuvieron más probabilidades de alcanzar un ARN del VIH-1 de < 400 copias/ml (o < 50 copias/ml) en cualquiera de los tratamientos. (Ver Tabla 5)

Tabla 5: Proporción de Pacientes que alcanzan < 400 copias/ml y < 50 copias/ml a las 48 semanas por subgrupos (análisis combinado de TORO 1 y TORO 2, ITT)

Subgrupos	ARN del VIH-1 < 400 copias/ml		ARN del VIH-1 < 50 copias/ml	
	FUZEON + OB 90 mg bid (N=661)	OB (N=334)	FUZEON + OB 90 mg bid (N=661)	OB (N=334)
ARN del VIH-1 basal < 5,0 log ₁₀ ¹ copias/ml	118/269 (43,9%)	26/144 (18,1%)	77/269 (28,6%)	18/144 (12,5%)
ARN del VIH-1 basal ≥ 5,0 log ₁₀ ¹ copias/ml	83/392 (21,2%)	14/190 (7,4%)	44/392 (11,2%)	8/190 (4,2%)
ARVs previos totales ≤ 10 ¹	100/215 (46,5%)	29/120 (24,2%)	64/215 (29,8%)	19/120 (15,8%)
ARVs previos totales > 10 ¹	101/446 (22,6%)	11/214 (5,1%)	57/446 (12,8%)	7/214 (3,3%)
0 ARVs Activos en el tratamiento optimizado ^{1,2}	9/112 (8,0%)	0/53 (0%)	4/112 (3,5%)	0/53 (0%)
1 ARV Activo en el tratamiento optimizado ^{1,2}	56/194 (28,9%)	7/95 (7,4%)	34/194 (17,5%)	3/95 (3,2%)
≥ 2 ARVs Activos en el tratamiento optimizado ^{1,2}	130/344 (37,8%)	32/183 (17,5%)	77/334 (22,4%)	22/183 (12,0%)

¹Interrupciones o fallos virológicos considerados como fallos.

²Basados en los resultados de los ensayos de resistencia genotípica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de la enfuvirtida se han examinado entre adultos y niños infectados por el VIH-1.

Absorción: La biodisponibilidad absoluta tras la administración subcutánea de 90 mg de enfuvirtida en el abdomen resultó de $84,3 \pm 15,5\%$. La C_{max} media (\pm DE) fue de $4,59 \pm 1,5$ microgramo/ml, y el AUC fue de $55,8 \pm 12,1$ microgramo*h/ml. La absorción subcutánea de la enfuvirtida es proporcional a la dosis administrada en el intervalo de 45 a 180 mg. La absorción subcutánea de la dosis de 90 mg es comparable cuando se inyecta en el abdomen, el muslo o el brazo. El valor medio de concentración plasmática mínima en estado estacionario varió entre 2,6 y 3,4 microgramo/ml en cuatro ensayos diferentes (N= 9 a 12).

Distribución: El volumen de distribución en el estado estacionario tras la administración intravenosa de una dosis de 90 mg de enfuvirtida fue de $5,5 \pm 1,1$ l. La enfuvirtida se une en un 92% a las proteínas del plasma infectado por el VIH, en un intervalo de concentraciones plasmáticas de 2 a 10 microgramo/ml. La enfuvirtida se une sobre todo a la albúmina y, en menor medida, a la glicoproteína ácida α -1. En los estudios *in vitro*, la enfuvirtida no fue desplazada de su lugar de unión por otros fármacos, ni tampoco desplazaba a otros fármacos de sus lugares de unión. Se han notificado niveles insignificantes de enfuvirtida en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con VIH.

Metabolismo: La enfuvirtida, como péptido que es, se cataboliza en sus aminoácidos constituyentes; luego, los aminoácidos se reciclan dentro del organismo. Los estudios *in vitro* con microsomas humanos y los estudios *in vivo* señalan que la enfuvirtida no inhibe las enzimas del citocromo P450. En estudios *in vitro* con microsomas y hepatocitos humanos, la hidrólisis del grupo amida de la fenilalanina carboxiterminal determina un metabolito desamidado, cuya formación no depende del NADPH. Este metabolito se detecta en el plasma humano después de administrar la enfuvirtida y con un valor del AUC que varía entre el 2,4 y el 15% del AUC de la enfuvirtida.

Eliminación: El aclaramiento de la enfuvirtida tras la administración intravenosa de 90 mg fue de $1,4 \pm 0,28$ l/h y la semivida de eliminación fue de $3,2 \pm 0,42$ h. Después de administrar una dosis subcutánea de 90 mg de enfuvirtida, la semivida de eliminación (\pm DE) es de $3,8 \pm 0,6$ h. No se han realizado estudios de balance de masa en humanos para determinar la(s) ruta(s) de eliminación de la enfuvirtida.

Insuficiencia Hepática: No se ha investigado la farmacocinética de la enfuvirtida en pacientes con alteración de la función hepática.

Insuficiencia Renal: El análisis de los datos de la concentración plasmática de los pacientes que intervinieron en los ensayos clínicos revela que el aclaramiento de la enfuvirtida no se ve afectado con ningún efecto clínico relevante en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. En un ensayo en pacientes con insuficiencia renal, el AUC de enfuvirtida aumentó por término medio un 43-62 % en los pacientes con insuficiencia renal grave y en los pacientes en el estado final de la enfermedad renal, en comparación con los pacientes con la función renal normal. La hemodiálisis no modifica considerablemente el aclaramiento de enfuvirtida. Se eliminó menos de un 13 % de la dosis durante la hemodiálisis. No se requiere ajuste de dosis en los pacientes con la función renal afectada.

Pacientes ancianos: La farmacocinética de la enfuvirtida tampoco se ha investigado de manera formal entre personas de 65 ó más años.

Sexo y peso: El análisis de los datos de la concentración plasmática de los pacientes de los ensayos clínicos puso de relieve que el aclaramiento de la enfuvirtida es un 20% inferior en el sexo femenino que en el sexo masculino, con independencia del peso, y aumenta según lo hace el peso corporal, con independencia del sexo (20% superior para personas de 100 kg y 20% inferior para pacientes de 40 kg, en relación con un paciente prototipo de 70 kg). Sin embargo, estas variaciones carecen de significado clínico y no se precisa ningún ajuste posológico.

Raza: El análisis de los datos de la concentración plasmática de los pacientes de los ensayos clínicos indica que el aclaramiento de la enfuvirtida no difiere entre las personas de raza negra comparadas con las de raza blanca. Los demás estudios farmacocinéticos tampoco señalan diferencias entre los Asiáticos y los Blancos, una vez ajustada la exposición según el peso corporal.

Pacientes pediátricos: Se ha investigado la farmacocinética de la enfuvirtida entre 37 niños. La dosis de 2 mg/kg aplicada dos veces al día (con un máximo de 90 mg, dos veces al día) proporcionó concentraciones plasmáticas de enfuvirtida similares a las de los pacientes adultos tratados con 90 mg, dos veces al día. Los valores obtenidos entre 25 niños de 5 a 16 años tratados con una dosis de 2 mg/kg, dos veces al día, *inyectada en el brazo, cara anterior del muslo o abdomen* fueron estos: Mediana del AUC en el estado estacionario de $54,3 \pm 23,5$ microgramo*h/ml, C_{max} de $6,14 \pm 2,48$ microgramo/ml, y C_{min} de $2,93 \pm 1,55$ microgramo/ml.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos en los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y desarrollo embrionario tardío. No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo en animales.

En los estudios con cobayas se observó que la enfuvirtida induce una hipersensibilidad tardía por contacto. En un modelo con ratas para estudiar la resistencia a la infección por influenza, se observó una alteración en la producción de IFN- γ (interferon- γ). La resistencia a la infección por influenza y estreptococo en ratas tan sólo estuvo débilmente comprometida. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Carbonato de sodio

Manitol

Hidróxido de sodio

Ácido clorhídrico

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

3 años

Periodo de Validez tras la reconstitución

En la práctica diaria se ha demostrado que la solución reconstituida es estable química y físicamente durante 48 horas a 5 °C si se protege de la luz.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe emplear inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación y las condiciones previas a su utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a las 24 horas a 2 °C – 8 °C en la práctica diaria, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

Después de su reconstitución: Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Vial: vial de 3 ml, incoloro, de vidrio de tipo 1
Tapón: tapón de liofilizados, de goma (sin látex)
Cierre: cierre de aluminio con cápsula de fácil apertura

Tamaños de envase

Cada envase contiene 60 viales de Fuzeon

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

Los pacientes deben recibir instrucciones de los profesionales sanitarios sobre el uso y la administración de Fuzeon antes de utilizarlo por primera vez.

Fuzeon sólo debe reconstituirse con 1,1 ml de Agua para Preparaciones Inyectables. Los pacientes deben aprender a añadir el agua para preparaciones inyectables y golpear el vial suavemente con la yema de los dedos hasta que el polvo empiece a disolverse. **Nunca se debe agitar el vial ni invertirlo para mezclarlo pues esto provocará que se produzca demasiada espuma.** Una vez que el polvo empiece a disolverse se puede dejar reposar el vial para permitir la completa disolución. El polvo puede tardar hasta 45 minutos en disolverse. El paciente puede hacer rodar el vial suavemente entre

sus manos después de añadir el agua para preparaciones inyectables hasta que el polvo esté completamente disuelto, lo que puede reducir el tiempo que tarda éste en disolverse. Antes de retirar la solución para su administración, el paciente debe realizar una inspección visual del vial para verificar que se ha disuelto todo el contenido, que la solución es transparente y que no presenta burbujas ni partículas. Si se observan partículas en suspensión, no debe utilizarse el vial, sino que se debe desechar o devolver a la farmacia.

Fuzeon no contiene conservantes. Una vez reconstituido, debe inyectarse de inmediato. Si no se puede inyectar enseguida la solución reconstituida, debe mantenerse en el frigorífico y utilizarse antes de 24 horas. La solución reconstituida y refrigerada debe llevarse a la temperatura ambiente antes de su inyección.

1 ml de solución reconstituida se inyecta por vía subcutánea en el brazo, abdomen o cara anterior del muslo. La inyección debe realizarse en un sitio diferente al de la inyección previa y donde no se haya producido una reacción en el lugar de inyección. Cada vial sirve para un sólo uso; se deben desechar las porciones no utilizadas.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/252/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

27 de Mayo de 2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

ANEXO II

- A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN
RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- C. OBLIGACIONES ESPECÍFICAS QUE DEBERÁ CUMPLIR EL
TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre o dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Roche Pharma AG, Emil-Barrel-Str. 1, D-79639 Grenzach-Wyhlen, Alemania

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

• **OTRAS CONDICIONES**

El titular de la autorización de comercialización continuará presentando los Informes Periódicos de Seguridad (IPS) semestralmente.

C. OBLIGACIONES ESPECÍFICAS QUE DEBERÁ CUMPLIR EL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

El titular de la autorización de comercialización llevará a cabo el siguiente programa de estudios en el período especificado, cuyos resultados servirán de base para la reevaluación anual del perfil beneficio/riesgo.

CLÍNICAS

SOB 005

El TAC se compromete a seguir discutiendo los estudios clínicos adicionales si la inmunotoxicidad potencial no pudiera descartarse por otros medios, como la funcionalidad de los neutrófilos, células presentadoras de antígenos y actividad del complemento.

Además, tiene que analizarse si un programa clínico expandido es suficiente para este propósito, después de la presentación de un plan para desarrollar estudios de inmunotoxicidad *ex vivo*. La propuesta del TAC para desarrollar estudios *ex vivo* sobre el efecto de enfuvirtida en la producción de INF- γ fue aceptada.

El TAC presentó el 13 de febrero de 2007 el informe del ensayo preclínico 1024389 “Enfuvirtida (Fuzeon, antes T-20): impacto potencial de enfuvirtida sobre la secreción de citoquinas por las células sanguíneas humanas periféricas” y documentación adicional el 20 de marzo de 2007.

Hasta la evaluación del ensayo preclínico y de la documentación adicional, el SOB 005 permanece pendiente.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE DEL ENVASE 1

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fuzeon 90 mg/ml polvo y disolvente para solución inyectable
Enfuvirtida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de Fuzeon contiene 108 mg de enfuvirtida.
1 ml de solución reconstituida contiene 90 mg de enfuvirtida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cada vial de polvo también contiene carbonato de sodio (anhidro), manitol, hidróxido de sodio y ácido clorhídrico.
Cada vial de disolvente contiene 2 ml de Agua para Preparaciones Inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

Este envase contiene:
60 viales con polvo para solución inyectable
60 viales de disolvente
60 jeringas de 3 ml
60 jeringas de 1 ml
180 toallitas de alcohol

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera después de su reconstitución
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

Tras la extracción de los 1,1 ml necesarios para la reconstitución, debe desecharse el agua para preparaciones inyectables que quede en el vial del disolvente

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/252/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ESTUCHE DE LOS VIALES DE FUZEON DENTRO DEL ENVASE 1

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fuzeon 90 mg/ml polvo para solución inyectable
Enfuvirtida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 108 mg de enfuvirtida.
1 ml de solución reconstituida contiene 90 mg de enfuvirtida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cada vial también contiene carbonato de sodio (anhidro), manitol, hidróxido de sodio y ácido clorhídrico.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución inyectable
60 viales con polvo para solución inyectable

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera después de su reconstitución
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/252/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL DE FUZEON

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Fuzeon 90 mg/ml polvo para solución inyectable
Enfuvirtida
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Consultar el prospecto antes de usar

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

108 mg de enfuvirtida

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ESTUCHE DE LOS VIALES DE AGUA PARA PREPARACIONES INYECTABLES DENTRO DEL ENVASE 1

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Agua para Preparaciones Inyectables

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Disolvente para uso parenteral

Este envase contiene 60 viales con 2 ml de agua para preparaciones inyectables

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

El agua para preparaciones inyectables se debe emplear para la reconstitución de Fuzeon 90 mg/ml polvo para solución inyectable para obtener una solución para su uso por vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

Tras la extracción de los 1,1 ml necesarios para la reconstitución, debe desecharse el agua para preparaciones inyectables que quede en el vial del disolvente

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/252/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL DE AGUA PARA PREPARACIONES INYECTABLES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Agua para Preparaciones Inyectables
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ESTUCHE DEL ENVASE 2

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fuzeon 90 mg/ml polvo y disolvente para solución inyectable
Enfuvirtida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de Fuzeon contiene 108 mg de enfuvirtida.
1 ml de solución reconstituida contiene 90 mg de enfuvirtida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cada vial con polvo contiene carbonato de sodio (anhidro), manitol, hidróxido de sodio y ácido clorhídrico.
Cada vial de disolvente contiene 2 ml de agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

Este envase contiene:
60 viales con polvo para solución inyectable
60 viales de disolvente

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera después de su reconstitución
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

Tras la extracción de los 1,1 ml necesarios para la reconstitución, debe desecharse el agua para preparaciones inyectables que quede en el vial del disolvente

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/252/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ESTUCHE DE LOS VIALES DE FUZEON DENTRO DEL ENVASE 2

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fuzeon 90 mg/ml polvo para solución inyectable
Enfuvirtida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de Fuzeon contiene 108 mg de enfuvirtida.
1 ml de solución reconstituida contiene 90 mg de enfuvirtida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cada vial también contiene carbonato de sodio (anhidro), manitol, hidróxido de sodio y ácido clorhídrico.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución inyectable
60 viales con polvo para solución inyectable

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera después de su reconstitución
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/252/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL DE FUZEON

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Fuzeon 90 mg/ml polvo para solución inyectable
Enfuvirtida
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Consultar el prospecto antes de usar

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

108 mg de enfuvirtida

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

**ESTUCHE DE LOS VIALES DE AGUA PARA PREPARACIONES INYECTABLES DENTRO
DEL ENVASE 2**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Agua para Preparaciones Inyectables

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Disolvente para uso parenteral

Este envase contiene 60 viales con 2 ml de agua para preparaciones inyectables

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

El agua para preparaciones inyectables se debe emplear para la reconstitución de Fuzeon 90 mg/ml polvo para solución inyectable para obtener una solución para su uso por vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

Tras la extracción de los 1,1 ml necesarios para la reconstitución, debe desecharse el agua para preparaciones inyectables que quede en el vial del disolvente

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/252/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL DE AGUA PARA PREPARACIONES INYECTABLES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Agua para Preparaciones Inyectables
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE DEL ENVASE QUE SOLO CONTIENE VIALES DE FUZEON

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fuzeon 90 mg/ml polvo para solución inyectable
Enfuvirtida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 108 mg de enfuvirtida.
1 ml de solución reconstituida contiene 90 mg de enfuvirtida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cada vial también contiene carbonato de sodio (anhidro), manitol, hidróxido de sodio y ácido clorhídrico.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución inyectable
60 viales con polvo para solución inyectable

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera después de su reconstitución
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/252/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL DE FUZEON

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Fuzeon 90 mg/ml polvo para solución inyectable
Enfuvirtida
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Consultar el prospecto antes de usar

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

108 mg de enfuvirtida

6. OTROS

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Fuzeon 90 mg/ml polvo y disolvente para solución inyectable Enfuvirtida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Fuzeon y para qué se utiliza
2. Antes de usar Fuzeon
3. Cómo usar Fuzeon
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Fuzeon
6. Información adicional

1. QUÉ ES FUZEON Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Qué es Fuzeon

Fuzeon inhibe la entrada del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) dentro de las células de la sangre a las que ataca el VIH (estas células se conocen como linfocitos CD4 o T). Evita, de este modo, que el VIH entre en contacto con la membrana celular afectada. Esto significa que el VIH no puede entrar dentro de la célula ni, en consecuencia, multiplicarse. Esto se debe a que el VIH necesita el ADN de la célula huésped para multiplicarse.

Cuándo debe usar Fuzeon

Fuzeon se utiliza en combinación con otros medicamentos antirretrovirales por personas infectadas por el VIH, el virus causante del SIDA. El médico le ha prescrito Fuzeon para controlar mejor la infección por el VIH. Fuzeon no cura la infección por VIH. No utilice ni comparta nunca agujas que ya hayan sido utilizadas.

2. ANTES DE USAR FUZEON

No use Fuzeon

- si es alérgico (hipersensible) a la enfuvirtida o a cualquiera de los demás componentes de Fuzeon.

Tenga especial cuidado con Fuzeon

Indíquelo a su médico

- si tiene cualquier otra enfermedad.
- si ha padecido alguna enfermedad pulmonar con anterioridad, o ha utilizado drogas por vía intravenosa; o es fumador.
- si ha tenido con anterioridad problemas de riñón.

Fuzeon no reduce el riesgo de transmisión del VIH a otros a través del contacto sexual o de la contaminación de la sangre. Es importante continuar tomando las precauciones adecuadas para prevenir la transmisión de VIH a otros. Fuzeon no cura la infección por VIH.

En algunos pacientes con infección por VIH (SIDA) avanzada y antecedentes de infección oportunista pueden aparecer signos y síntomas de inflamación de infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas son debidos a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, permitiéndole combatir infecciones que estaban presentes sin ningún síntoma aparente. Si observa cualquier síntoma de infección, por favor informe a su médico inmediatamente.

Problemas óseos

Algunos pacientes que reciben tratamiento antirretroviral combinado pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido óseo provocada por la pérdida de aporte de sangre al hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y el índice de masa corporal elevado. Los síntomas de la osteonecrosis son: rigidez en las articulaciones, dolor y molestias especialmente en cadera, rodilla y hombro, y dificultad de movimiento. Si nota cualquiera de estos síntomas, comuníquese a su médico.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Fuzeon no ha mostrado interacciones con los otros medicamentos que forman parte de su tratamiento anti-VIH ni con la rifampicina (un antibiótico).

Uso de Fuzeon con los alimentos y bebidas

Puede usar Fuzeon con o sin alimentos, sin embargo debe seguir las instrucciones indicadas en los prospectos de los otros medicamentos que esté usando.

Embarazo y lactancia

Las madres embarazadas o en periodo de lactancia no deben usar Fuzeon, salvo indicación expresa del médico. Notifique enseguida a su médico si se encuentra embarazada o pudiera estarlo, o si está dando el pecho a su hijo. Se desaconseja la lactancia a las madres infectadas por el VIH, debido a la posibilidad de que el bebé contraiga la infección por el VIH a través de la leche materna. Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se han examinado, de manera concreta, los posibles efectos de Fuzeon sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas. Sin embargo, no deberá conducir si mientras usa Fuzeon se siente mareado.

3. CÓMO USAR FUZEON

Siga exactamente las instrucciones de administración de Fuzeon indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

La dosis normal es de 90 mg, dos veces al día, administrada como una inyección subcutánea (debajo de la piel) de 1 ml.

Consulte al final de este prospecto la información adicional sobre como usar Fuzeon. Allí encontrará instrucciones sobre como preparar Fuzeon y como administrarse usted mismo una inyección.

Si usa más Fuzeon del que debiera

No existe un antídoto específico para una sobredosis con Fuzeon. Póngase en contacto con su médico en caso de que se administre una cantidad superior a la dosis recomendada.

Si olvidó usar Fuzeon

Inyéctese la dosis en cuanto se acuerde y vuelva al esquema habitual. No se inyecte la dosis olvidada si quedan menos de 6 horas antes de la siguiente dosis habitual, y en ningún caso debe inyectarse una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Fuzeon puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Se ha observado en los ensayos clínicos una mayor incidencia de neumonía en los pacientes que fueron tratados con Fuzeon. Si empieza a tener tos, con fiebre alta, una respiración muy rápida y/o sensación de ahogo es importante que se ponga en contacto con su médico ya que estos síntomas pueden poner de manifiesto la aparición de neumonía.

El efecto adverso más frecuente que puede experimentar cuando esté usando Fuzeon son las reacciones en el lugar del cuerpo donde se haya puesto la inyección. Es muy probable que experimente una o más de las siguientes reacciones, de carácter leve a moderado, en el lugar donde se haya inyectado el medicamento: picor, hinchazón, enrojecimiento, dolor o molestia, endurecimiento de la piel o bultos. Estas reacciones pueden aparecer en la primera semana de tratamiento y no suelen empeorar si continúa inyectándose Fuzeon. Las reacciones en cada lugar de inyección suelen durar 7 días o menos.

Estas reacciones en el lugar de inyección pueden empeorar cuando se repite la inyección en el mismo sitio del cuerpo o cuando la inyección se administra más profundamente de lo que se pretende (por ejemplo, dentro del músculo).

Los efectos secundarios comunicados con mayor frecuencia en pacientes que reciben tratamiento antirretroviral, con o sin Fuzeon, excluyendo las reacciones en el lugar de inyección, son diarrea y sensación de náuseas.

Las reacciones adversas muy frecuentes (*en al menos uno de cada diez*) son el dolor y entumecimiento de manos, pies o piernas, y la pérdida de peso.

Las reacciones adversas frecuentes (*en al menos uno de cada cien*) son inflamación de los senos paranasales, hinchazón local de la piel, neumonía, gripe, infección de oídos, aumento del tamaño de los ganglios linfáticos, disminución del apetito, anorexia, aumento de los niveles de grasas en sangre, diabetes, sentimiento de ansiedad o irritabilidad, pesadillas, sensación de mareo, falta de concentración, temblores (sacudidas), inflamación de los párpados, congestión nasal, inflamación del páncreas, acidez, sequedad de piel, eczema, enrojecimiento de la piel, acné, dolor muscular, piedras en el riñón, síntomas pseudogripales, sensación de debilidad y sangre en la orina.

Recuerde que las reacciones en el lugar de la inyección representan un efecto adverso frecuente (*en al menos uno de cada cien*) de la administración de Fuzeon. Si experimenta reacciones en el lugar de inyección, es importante que no interrumpa el tratamiento con Fuzeon hasta comentarle al médico su preocupación.

En raras ocasiones, los pacientes han experimentado infecciones en un lugar de inyección particular. Con el fin de minimizar el riesgo de infección es muy importante que siga las Instrucciones para la Administración de Fuzeon que se describen a continuación.

La hipersensibilidad (alergia) a Fuzeon es rara (*en al menos uno de cada diez mil*). Sin embargo, si desarrolla síntomas que sugieran que es alérgico a este medicamento debe interrumpir el tratamiento y comunicárselo a su médico inmediatamente. Los síntomas que le pueden alertar son erupción cutánea, fiebre o escalofríos, sensación de mareo o mareos, sudores y temblores. No significa que estos síntomas pongan de manifiesto que sea alérgico a este medicamento, pero debe comunicárselos a su médico.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE FUZEON

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Fuzeon después de la fecha de caducidad que aparece o bien en la etiqueta de los viales de Fuzeon o en la de los viales de Agua para Preparaciones Inyectables, después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los viales de Fuzeon y de Agua para Preparaciones Inyectables no requieren condiciones especiales de conservación.

Una vez preparada la solución, la inyección debe efectuarse de inmediato. Si no se inyecta de inmediato el medicamento, consérvelo en nevera (entre 2 °C y 8 °C) y utilícelo antes de 24 horas. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

No utilice Fuzeon si observa alguna partícula en el polvo o en la solución después de agregar el agua para preparaciones inyectables. Tampoco utilice el agua para preparaciones inyectables si observa partículas en el interior del vial o si el agua está turbia.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Fuzeon

- El principio activo es la enfuvirtida. Después de la reconstitución con el disolvente que se incluye en el envase, 1 ml de solución reconstituida contiene 90 mg de enfuvirtida.
- Los demás componentes son:

Polvo

Carbonato de sodio anhidro

Manitol

Hidróxido de sodio

Ácido clorhídrico

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg), por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Aspecto de Fuzeon y contenido del envase

Fuzeon, polvo y disolvente para solución inyectable, consta de un envase que contiene:

60 viales de Fuzeon

60 viales de Agua para preparaciones inyectables que se usan para reconstituir el polvo de Fuzeon

60 jeringas de 3 ml

60 jeringas de 1 ml

180 toallitas de alcohol

Este envase trae todo lo que necesita para preparar e inyectarse Fuzeon durante 30 días de tratamiento.

Fuzeon también está disponible en un envase con 60 viales de Fuzeon y 60 viales de agua para preparaciones inyectables.

Titular de la autorización de comercialización

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

El fabricante responsable de la liberación de los lotes es

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

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

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 112 401

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

România

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

Ireland

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

Ísland

Roche 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 - 7 039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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) 9 525 331

Sverige

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

United Kingdom

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

Este prospecto ha sido aprobado el {fecha}

Este medicamento se ha autorizado en "Circunstancias excepcionales". Esta modalidad de aprobación significa que por motivos científicos no ha sido posible obtener una información completa sobre este medicamento. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu>. También presenta enlaces con otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

COMO USAR FUZEON

Siga exactamente las instrucciones de administración de Fuzeon de su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

La dosis normal es de 90 mg, dos veces al día, administrada como una inyección subcutánea (debajo de la piel) de 1 ml, administrada en el brazo, la cara anterior del muslo o el abdomen. Cada inyección debe realizarse en un sitio diferente al de la inyección previa y nunca donde todavía haya una reacción en el lugar de inyección producida en una dosis anterior. No debe inyectarse el medicamento en lunares, cicatrices, cardenales o en el ombligo.

Cuándo usar Fuzeon

Lo mejor es que se inyecte Fuzeon a la misma hora cada día siempre que pueda. Pruebe y separe las dosis por igual cuando sea más conveniente para usted. La primera hora de la mañana y la primera de la noche son buenos momentos.

A continuación, se ofrece una guía básica, paso a paso, sobre como inyectarse el medicamento. Si tiene alguna duda sobre la administración de Fuzeon, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

Durante cuanto tiempo debe usar Fuzeon

Debe continuar su tratamiento hasta que su médico le diga lo contrario. Si cesa o interrumpe el tratamiento con Fuzeon esto le puede conducir a que el VIH presente en su sangre se vuelva resistente con más rapidez, que si utiliza Fuzeon con regularidad y sin interrupciones en el tratamiento. Podría ocurrir que el virus VIH de la sangre se hiciera eventualmente resistente a Fuzeon, y los niveles del virus en sangre aumentarían. Cuando ocurra esto, su médico podrá decidir que no continúe el tratamiento con Fuzeon por más tiempo. En ese momento deberá hablar de esto con su médico.

Qué debe hacer si es zurdo

Las ilustraciones de este prospecto muestran personas diestras. Si es zurdo actúe con naturalidad. Posiblemente, le resulte más cómodo sujetar la jeringa con la mano izquierda y tomar el vial entre el pulgar y el índice de la mano derecha.

Cuándo solicitar la ayuda al personal de apoyo

Al principio, la inyección en algunos lugares, como el brazo, puede resultar difícil. Pida ayuda si la necesita, a su pareja, a un amigo o a un familiar. El personal de apoyo debería asistir a una sesión de entrenamiento en la técnica de la inyección con el profesional sanitario, con el fin de reducir el riesgo de lesión por pinchazo con la aguja.

Las jeringas

Las jeringas que se suministran con este medicamento cuentan con protector coloreado de la aguja, que está unido a la misma. Este protector es un dispositivo de seguridad que cubre la aguja después de su uso y reduce el riesgo de heridas por pinchazo con la aguja.

Aunque estas jeringas ofrecen esta medida de seguridad, es importante que una vez usadas las desechen convenientemente y siguiendo las instrucciones que el profesional sanitario le haya dado.

Consejos de Seguridad

- Lávese bien las manos para reducir el riesgo de infecciones bacterianas. No toque nada, salvo el medicamento y el material suministrado para la inyección.
- Cuando manipule la jeringa, no toque la aguja. No toque los tapones de los viales, una vez que los haya limpiado con las toallitas de alcohol.
- Compruebe que todos los elementos del envase totalmente equipado están cerrados. No utilice nunca materiales abiertos.
- No utilice nunca una aguja doblada o dañada.
- No mezcle nunca el medicamento con el agua del grifo.
- No se inyecte nunca el medicamento con otros medicamentos inyectables.
- La única vía recomendada para la inyección es la subcutánea (debajo de la piel). Fuzeon **no** debe administrarse por vía intravenosa (directamente en la vena) ni intramuscular (directamente en el músculo).
- Deseche las jeringas utilizadas en el recipiente con tapadera para los materiales desechables para un vertido seguro de los mismos. Consulte a su médico si tiene alguna duda acerca del vertido seguro de este material.

PARA EMPEZAR

Reúna el Material

Reúna los siguientes materiales:

- Un vial de Fuzeon (recipiente de vidrio con polvo blanco en su interior)
- Un vial de agua para preparaciones inyectables (recipiente de vidrio con líquido transparente e incoloro en su interior)
- Una jeringa de 3 ml (jeringa grande) con una aguja de 25 mm
- Una jeringa de 1 ml (jeringa pequeña) con una aguja de 13 mm
- 3 toallitas de Alcohol
- Recipiente con tapadera para un vertido seguro de los materiales desechables.

Abra los Envases de las Jeringas y Retire las Cápsulas de cierre del Vial

- Deseche los envases y las cápsulas del vial en la papelera.
- Coloque las jeringas y los viales sobre una superficie limpia.

Lávese Minuciosamente las Manos

- Después de lavarse las manos, no toque nada, salvo el material para la inyección y el lugar de la inyección.

Limpie los Tapones de los Viales

- Limpie cada tapón de los viales con una toallita de alcohol limpia. Deje que se seque el tapón al aire.
- Asegúrese de que no toca los tapones de goma una vez limpios. Si los toca, asegúrese de limpiarlos de nuevo.

PREPARACIÓN DE LA MEZCLA FUZEON

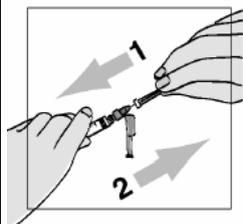
Extraiga el Agua para Preparaciones Inyectables

Tome la **jeringa grande de 3 ml**. Utilice el dedo índice para retirar hacia atrás el protector coloreado de la aguja.



Para asegurarse de que la aguja está firmemente colocada, sujete el capuchón de plástico transparente y apriete la aguja con un suave giro, en el sentido de las agujas del reloj. No ejerza demasiada fuerza pues la aguja podría aflojarse.

Para retirar el capuchón de plástico transparente agarre la jeringa y tire del capuchón.



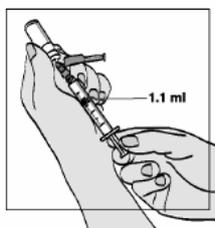
Aspire 1,1 ml de aire

Introduzca la aguja de la jeringa en el tapón de goma del vial con el agua para preparaciones inyectables y presione el émbolo inyectando el aire.



Invierta el vial. Cerciórese de que la punta de la aguja queda en todo momento por debajo de la superficie del agua para preparaciones inyectables para que no entre ninguna burbuja de aire en la jeringa.

Extraiga lentamente el agua tirando del émbolo hasta la marca de 1,1 ml. **Por favor, tenga en cuenta que el vial contiene agua para preparaciones inyectables en exceso (2 ml); sólo tiene que extraer 1,1 ml para preparar su medicación adecuadamente.**



- Golpee suavemente la jeringa para que las burbujas de aire suban.

Si ha entrado demasiado aire en la jeringa, empuje suavemente el émbolo para reintroducir las burbujas de aire en el vial y extraiga de nuevo el agua, cerciorándose de que cuenta con 1,1 ml de agua estéril para inyección en la jeringa.

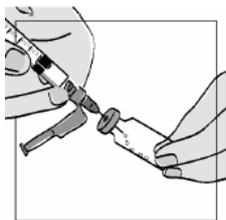
- Retire la aguja del vial, **asegurándose de que no la toca con los dedos ni con cualquier otro objeto en ningún momento.**
- Deseche el vial con el agua estéril en la basura. El vial de disolvente sirve para un sólo uso y tras la extracción del volumen necesario para la reconstitución debe desecharse el agua para preparaciones inyectables que quede en el vial.

Inyecte el Agua para Preparaciones Inyectables en el Vial de Fuzeon

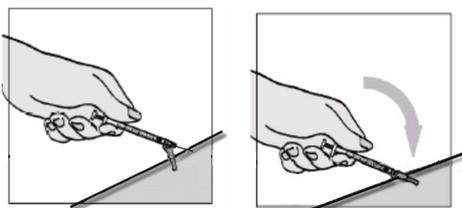
- Golpee suavemente el vial para dispersar el polvo.

- Sujete la jeringa con el agua por el cilindro, e introduzca la aguja a través del tapón de goma del vial con una ligera inclinación.

Presione lentamente el émbolo de la jeringa, dejando que el agua resbale por las paredes internas del vial. **Procure no inyectar bruscamente el agua sobre el polvo, porque podría formarse espuma. Si se formara espuma, el polvo tardaría más en disolverse por completo.**



- Una vez que haya inyectado toda el agua para preparaciones inyectables al vial de FUZEON, retire la jeringa del vial.
- Sujete el cilindro de la jeringa con una mano y, sobre una **superficie plana**, presione con suavidad hacia abajo el protector coloreado de la aguja, hasta que ésta quede cubierta por el protector. Oirá un clic. **No utilice la mano libre para presionar el protector sobre la aguja.**



- Deseche la jeringa en el recipiente para objetos cortantes y punzantes.

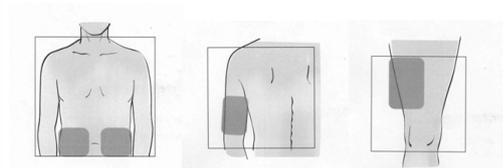
Mezcla del Agua para Preparaciones Inyectables con el Polvo de Fuzeon

- Golpee suavemente el vial con la yema de los dedos hasta que empiece a disolverse el polvo. **No agite nunca el vial ni lo invierta para mezclarlo porque podría formarse mucha espuma.** Una vez que empiece a disolverse el polvo, aparte el vial a un lado y deje que se disuelva por completo. El polvo puede tardar hasta 45 minutos en disolverse. El paciente puede hacer rodar el vial suavemente entre sus manos después de añadir el agua para preparaciones inyectables hasta que el polvo esté completamente disuelto, pudiendo reducirse el tiempo que tarda en disolverse.
- Si, por accidente, toca el tapón de goma, asegúrese de limpiarlo otra vez con una toallita de alcohol nueva.
- Asegúrese de que el polvo se ha disuelto por completo y de que se han sedimentado las posibles burbujas. Si todavía quedan burbujas, golpee suavemente los lados del vial para que sedimenten.
- Como sucede con todos los medicamentos inyectables, es importante inspeccionar si la solución contiene partículas. Si observa alguna partícula en la solución, no la utilice. Deberá tirar el vial en el recipiente con tapadera para un vertido seguro de los materiales desechables o devuélvalo al farmacéutico. Comience otra vez con un vial nuevo de polvo de Fuzeon.
- Una vez mezclada la dosis con el agua para preparaciones inyectables, debe utilizarla de inmediato o conservarla en el frigorífico y usarla antes de 24 horas. Espere a que la solución alcance la temperatura ambiente antes de utilizarla.
- Si está preparando las dos dosis diarias a la vez, utilice jeringas nuevas, agua para preparaciones inyectables nueva y un nuevo vial de Fuzeon para cada dosis.

PREPARACIÓN PARA LA ADMINISTRACIÓN DE LA INYECCIÓN

Donde inyectar

Los lugares de inyección son el abdomen, la cara anterior del muslo, y los brazos. Cada inyección debe realizarse en un sitio diferente al de la inyección previa y nunca donde todavía haya una reacción en el lugar de inyección, producida en una dosis anterior. No debe inyectarse el medicamento en lunares, cicatrices, cardenales o en el ombligo.



Elija una zona diferente a la de la última inyección que se haya administrado, y compruebe los lugares donde todavía tenga una reacción (presione sobre la piel y compruebe que no hay bultos). Evitar estas áreas es lo más aconsejable. También debe evitar aquellas zonas en las que se pudiera producir irritación por el cinturón o por el roce de la ropa.

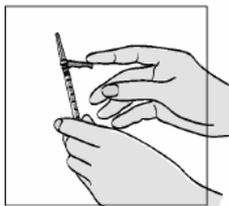
Limpie el Lugar de Inyección

Limpie la zona de inyección con una toallita de alcohol en un movimiento circular hacia afuera. Deje que la zona se seque por completo.

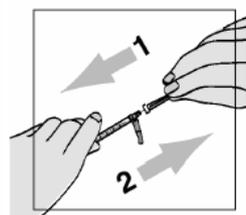
Extraiga Fuzeon con la Jeringa de 1 ml

- Limpie otra vez el tapón del vial de Fuzeon con una toallita de alcohol nueva.

Tome la **jeringa pequeña de 1 ml**. Utilice el dedo índice para retirar hacia atrás el protector coloreado de la aguja.



Para retirar el capuchón de plástico transparente sujete la jeringa y tire del capuchón.

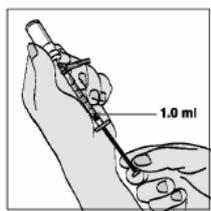


Aspire 1 ml de aire. Tenga cuidado de no tirar del émbolo demasiado deprisa para evitar rebasar la marca de 1 ml y/o sacar el émbolo.

Introduzca la aguja de la jeringa en el tapón de goma del vial de Fuzeon y presione el émbolo inyectando el aire. Invierta el vial con suavidad varias veces.

Procure que la punta de la aguja quede siempre debajo de la superficie de la solución para que no entren burbujas de aire en la jeringa. Tire lentamente del émbolo hasta que la solución alcance

la marca de 1,0 ml. Tenga cuidado de no tirar del émbolo demasiado deprisa para evitar rebasar la marca de 1 ml y/o sacar el émbolo.



- Golpee con suavidad la jeringa para que asciendan las posibles burbujas de aire.
- Si entra demasiado aire en la jeringa, empuje con suavidad el émbolo para que el aire regrese al vial y retire de nuevo la solución, asegurándose de que haya 1,0 ml de la solución en la jeringa (o el volumen correspondiente que le haya prescrito el médico, si fuera diferente). Este paso puede repetirse hasta que entre la cantidad correcta de la solución dentro de la jeringa.
- Retire la jeringa del vial.

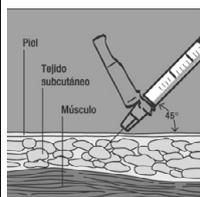
INYECCIÓN DE FUZEON

Consejo: El profesional sanitario le sugerirá técnicas de inyección diferentes que le vayan mejor en su caso.

Pellízquese la piel formando un pliegue tan grande como sea posible, sin hacerse daño.



- Pinche la piel con un ángulo de 45 grados.

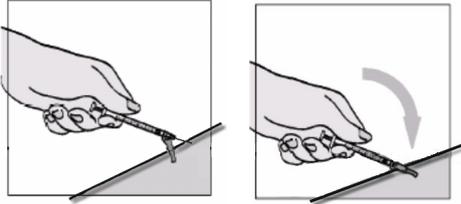


Una vez introducida la aguja, suelte la piel y, con esa misma mano, sujete el cilindro de la jeringa para mantenerlo recto y evitar que se mueva.

- Con el pulgar, empuje el émbolo para inyectar la solución.

Una vez inyectada toda la dosis, retire la aguja de la piel.

- Sujete el cilindro de la jeringa con una mano y, sobre una **superficie plana**, presione con suavidad hacia abajo el protector coloreado de la aguja, hasta que ésta quede cubierta por el protector. Oirá un clic. **No utilice la mano libre para presionar el protector sobre la aguja.**



- Deseche la jeringa en el recipiente con tapadera para los materiales desechables.
- Cubra el lugar de inyección con un apósito si hay algo de sangre o de medicamento.

COMO DESECHAR EL MATERIAL UTILIZADO

Deseche directamente todas las jeringas utilizadas en el recipiente con tapadera para los materiales desechables. Mantenga siempre cerrada la tapa del recipiente y colóquelo fuera del alcance de los niños. Pregunte a su médico o farmacéutico cómo desechar convenientemente el recipiente.

Además, deberá eliminar de forma segura todas las toallitas de alcohol y viales utilizados, incluso cuando los viales contengan restos del medicamento o de agua para preparaciones inyectables. Los viales de Fuzeon y de agua para preparaciones inyectables sirven para un sólo uso. Todo el material utilizado, a excepción de las jeringas (toallitas de alcohol y viales vacíos), se puede eliminar en el cubo de la basura convencional siempre que no queden restos de sangre. Si quedan restos de sangre, esos artículos deben desecharse en el recipiente con tapadera para los materiales desechables.

Si tiene alguna duda o le preocupa la eliminación segura del material, llame a su médico o farmacéutico.

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Fuzeon 90 mg/ml polvo para solución inyectable Enfuvirtida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto o si sufre uno de los efectos adversos descritos de forma grave, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Fuzeon y para qué se utiliza
2. Antes de usar Fuzeon
3. Cómo usar Fuzeon
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Fuzeon
6. Información adicional

1. QUÉ ES FUZEON Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Qué es Fuzeon

Fuzeon inhibe la entrada del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) dentro de las células de la sangre a las que ataca el VIH (estas células se conocen como linfocitos CD4 o T). Evita, de este modo, que el VIH entre en contacto con la membrana celular afectada. Esto significa que el virus no puede entrar dentro de la célula ni, en consecuencia, multiplicarse. Esto se debe a que el VIH necesita el ADN de la célula huésped para multiplicarse.

Cuándo debe usar Fuzeon

Fuzeon se utiliza en combinación con otros medicamentos antirretrovirales por personas infectadas por el VIH, el virus causante del SIDA. El médico le ha prescrito Fuzeon para controlar mejor la infección por el VIH. Fuzeon no cura la infección por VIH. No utilice ni comparta nunca agujas que ya hayan sido utilizadas.

2. ANTES DE USAR FUZEON

No use Fuzeon

- si es alérgico (hipersensible) a la enfuvirtida o a cualquiera de los demás componentes de Fuzeon.

Tenga especial cuidado con Fuzeon

Indíquelo a su médico

- si Vd. tiene cualquier otra enfermedad
- si Vd. ha padecido alguna enfermedad pulmonar con anterioridad, o ha utilizado drogas por vía intravenosa; o es fumador.
- si Vd. ha tenido con anterioridad problemas de riñón.

Fuzeon no reduce el riesgo de transmisión del VIH a otros a través del contacto sexual o de la contaminación de la sangre. Es importante continuar tomando las precauciones adecuadas para prevenir la transmisión de VIH a otros. Fuzeon no cura la infección por VIH.

En algunos pacientes con infección por VIH (SIDA) avanzada y antecedentes de infección oportunista pueden aparecer signos y síntomas de inflamación de infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas son debidos a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, permitiéndole combatir infecciones que estaban presentes sin ningún síntoma aparente. Si observa cualquier síntoma de infección, por favor informe a su médico inmediatamente.

Problemas óseos

Algunos pacientes que reciben tratamiento antirretroviral combinado pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido óseo provocada por la pérdida de aporte de sangre al hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentra la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y el índice de masa corporal elevado. Los síntomas de la osteonecrosis son: rigidez en las articulaciones, dolor y molestias especialmente en cadera, rodilla y hombro, y dificultad de movimiento. Si nota cualquiera de estos síntomas, comuníquese a su médico.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Fuzeon no ha mostrado interacciones con los otros medicamentos que forman parte de su tratamiento anti-VIH ni con la rifampicina (un antibiótico).

Uso de Fuzeon con los alimentos y bebidas

Puede usar Fuzeon con o sin alimentos, sin embargo debe seguir las instrucciones indicadas en los prospectos de los otros medicamentos que esté usando.

Embarazo y lactancia

Las madres embarazadas o en periodo de lactancia no deben usar Fuzeon, salvo indicación expresa del médico. Notifique enseguida a su médico si se encuentra embarazada o si está dando el pecho a su hijo. Se desaconseja la lactancia a las madres infectadas por el VIH, debido a la posibilidad de que el bebé contraiga la infección por el VIH a través de la leche materna. Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se han examinado, de manera concreta, los posibles efectos de Fuzeon sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas. Sin embargo, no deberá conducir si mientras usa Fuzeon se siente mareado.

3. CÓMO USAR FUZEON

Siga exactamente las instrucciones de administración de Fuzeon indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

La dosis normal es de 90 mg, dos veces al día, administrada como una inyección subcutánea (debajo de la piel) de 1 ml.

Consulte al final de este prospecto la información adicional sobre como usar Fuzeon. Allí encontrará instrucciones sobre como preparar Fuzeon y como administrarse usted mismo una inyección.

Si usa más Fuzeon del que debiera

No existe un antídoto específico para una sobredosis con Fuzeon. Póngase en contacto con su médico en caso de que se administre una cantidad superior a la dosis recomendada.

Si olvidó usar Fuzeon

Inyéctese la dosis en cuanto se acuerde y vuelva al esquema habitual. No se inyecte la dosis olvidada si quedan menos de 6 horas antes de la siguiente dosis habitual, y en ningún caso debe inyectarse una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Fuzeon puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Se ha observado en los ensayos clínicos una mayor incidencia de neumonía en los pacientes que fueron tratados con Fuzeon. Si empieza a tener tos, con fiebre alta, una respiración muy rápida y/o sensación de ahogo es importante que se ponga en contacto con su médico ya que estos síntomas pueden poner de manifiesto la aparición de neumonía.

El efecto adverso más frecuente que puede experimentar cuando esté usando Fuzeon son las reacciones en el lugar del cuerpo donde se haya puesto la inyección. Es muy probable que experimente una o más de las siguientes reacciones, de carácter leve a moderado, en el lugar donde se haya inyectado el medicamento: picor, hinchazón, enrojecimiento, dolor o molestia, endurecimiento de la piel o bultos. Estas reacciones pueden aparecer en la primera semana de tratamiento y no suelen empeorar si continúa inyectándose Fuzeon. Las reacciones en cada lugar suelen durar 7 días o menos.

Estas reacciones en el lugar de la inyección pueden empeorar cuando se repite la inyección en el mismo sitio del cuerpo o cuando la inyección se administra más profundamente de lo que se pretende (por ejemplo, dentro del músculo).

Los efectos secundarios comunicados con mayor frecuencia en pacientes que reciben tratamiento antirretroviral, con o sin Fuzeon, excluyendo las reacciones en el lugar de inyección, son diarrea y sensación de náuseas.

Las reacciones adversas muy frecuentes (*en al menos uno de cada diez*) son el dolor y entumecimiento de manos, pies o piernas, y la pérdida de peso.

Las reacciones adversas frecuentes (*en al menos uno de cada cien*) son inflamación de los senos paranasales, hinchazón local de la piel, neumonía, gripe, infección de oídos, aumento del tamaño de los ganglios linfáticos, disminución del apetito, anorexia, aumento de los niveles de grasas en sangre, diabetes, sentimiento de ansiedad o irritabilidad, pesadillas, sensación de mareo, falta de concentración, temblores (sacudidas), inflamación de los párpados, congestión nasal, inflamación del páncreas, acidez, sequedad de piel, eczema, enrojecimiento de la piel, acné, dolor muscular, piedras en el riñón, síntomas seudogripales, sensación de debilidad y sangre en la orina.

Recuerde que las reacciones en el lugar de la inyección representan un efecto adverso frecuente (*en al menos uno de cada cien*) de la administración de Fuzeon. Si experimenta reacciones en el lugar de inyección, es importante que no interrumpa el tratamiento con Fuzeon hasta comentarle al médico su preocupación.

En raras ocasiones, los pacientes han experimentado infecciones en un lugar de inyección particular. Con el fin de minimizar el riesgo de infección es muy importante que siga las Instrucciones para la Administración de Fuzeon que se describen a continuación.

La hipersensibilidad (alergia) a Fuzeon es rara (*en al menos uno de cada diez mil*). Sin embargo, si desarrolla síntomas que sugieran que usted es alérgico a este medicamento debe interrumpir el tratamiento y comunicárselo a su médico inmediatamente. Los síntomas que le pueden alertar son erupción cutánea, fiebre o escalofríos, sensación de mareo o mareos, sudores y temblores. No significa que estos síntomas pongan de manifiesto que usted sea alérgico a este medicamento, pero debe comunicárselos a su médico.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE FUZEON

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Fuzeon después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta de los viales de Fuzeon, después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Una vez preparada la solución, la inyección debe efectuarse de inmediato. Si no se inyecta de inmediato el medicamento, consérvelo en nevera (entre 2 °C y 8 °C) y utilícelo antes de 24 horas. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

No utilice Fuzeon si observa alguna partícula en el polvo o en la solución después de agregar el agua para preparaciones inyectables.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Fuzeon

- El principio activo es la enfuvirtida. Después de la reconstitución con el disolvente, 1 ml de solución reconstituida contiene 90 mg de enfuvirtida.
- Los demás componentes son:
 - Carbonato de sodio anhidro
 - Manitol
 - Hidróxido de sodio
 - Ácido clorhídrico

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg), por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”

Aspecto de Fuzeon y contenido del envase

Fuzeon, polvo para solución inyectable, consta de un envase que contiene 60 viales del medicamento.

Titular de la autorización de comercialización

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

El fabricante responsable de la liberación de los lotes es

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 112 401

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 46 40 50 00

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche 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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(See United Kingdom)

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) 9 525 331

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 7 039831

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

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Este prospecto ha sido aprobado el {fecha}

Este medicamento se ha autorizado en "Circunstancias excepcionales". Esta modalidad de aprobación significa que por motivos científicos no ha sido posible obtener una información completa sobre este medicamento. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu>. También presenta enlaces con otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

COMO USAR FUZEON

Siga exactamente las instrucciones de administración de Fuzeon de su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

La dosis normal es de 90 mg, dos veces al día, administrada como una inyección subcutánea (debajo de la piel) de 1 ml, administrada en el brazo, la cara anterior del muslo o el abdomen. Cada inyección debe realizarse en un sitio diferente al de la inyección previa y nunca donde todavía haya una reacción en el lugar de inyección producida en una dosis anterior. No debe inyectarse el medicamento en lunares, cicatrices, cardenales o en el ombligo.

Cuándo usar Fuzeon

Lo mejor es que se inyecte Fuzeon a la misma hora cada día siempre que pueda. Pruebe y separe las dosis por igual cuando sea más conveniente para usted. La primera hora de la mañana y la primera de la noche son buenos momentos.

A continuación, se ofrece una guía básica, paso a paso, sobre como inyectarse el medicamento. Si tiene alguna duda sobre la administración de Fuzeon, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

Durante cuanto tiempo debe usar Fuzeon

Debe continuar su tratamiento hasta que su médico le diga lo contrario. Si cesa o interrumpe el tratamiento con Fuzeon esto le puede conducir a que el VIH presente en su sangre se vuelva resistente con más rapidez, que si usted utiliza Fuzeon con regularidad y sin interrupciones en el tratamiento. Podría ocurrir que el virus VIH de la sangre se hiciera eventualmente resistente a Fuzeon, y los niveles del virus en sangre aumentarían. Cuando ocurra esto, su médico podrá decidir que no continúe el tratamiento con Fuzeon por más tiempo. En ese momento deberá hablar de esto con su médico.

Qué debe hacer si es zurdo

Las ilustraciones de este prospecto muestran personas diestras. Si es usted zurdo actúe con naturalidad. Posiblemente, le resulte más cómodo sujetar la jeringa con la mano izquierda y tomar el vial entre el pulgar y el índice de la mano derecha.

Cuándo solicitar la ayuda al personal de apoyo

Al principio, la inyección en algunos lugares, como el brazo, puede resultar difícil. Pida ayuda si la necesita, a su pareja, a un amigo o a un familiar. El personal de apoyo debería asistir a una sesión de entrenamiento en la técnica de la inyección con el profesional sanitario, con el fin de reducir el riesgo de lesión por pinchazo con la aguja.

Consejos de Seguridad

- Lávese bien las manos para reducir el riesgo de infecciones bacterianas. No toque nada, salvo el medicamento y los otros materiales.
- Cuando manipule las jeringas, no toque la aguja. No toque los tapones de los viales, una vez que los haya limpiado con las toallitas de alcohol.
- Compruebe que todos los materiales que necesita para la inyección no hayan sido abiertos. No utilice nunca materiales abiertos.
- No mezcle nunca el medicamento con el agua del grifo.
- No se inyecte nunca el medicamento con otros medicamentos inyectables.
- La única vía recomendada para la inyección es la subcutánea (debajo de la piel). Fuzeon **no** debe administrarse por vía intravenosa (directamente en la vena) ni intramuscular (directamente en el músculo).
- Deseche las jeringas utilizadas en el recipiente con tapadera para los materiales desechables para un vertido seguro de los mismos. Consulte a su médico si tiene alguna duda acerca del vertido seguro de este material.

PARA EMPEZAR

Reúna el Material

Reúna todos los materiales que se indican a continuación y que necesitara para preparar y administrarse usted mismo una inyección. Deberá preguntar a su farmacéutico o a su médico como conseguir agua para preparaciones inyectables, jeringas de 3 ml y de 1 ml, toallitas de alcohol y un recipiente con tapadera para los materiales desechables.

- Un vial de Fuzeon
- Un vial de agua para preparaciones inyectables
- Una jeringa de 3 ml (jeringa grande) con una aguja de 25 mm
- Una jeringa de 1 ml (jeringa pequeña) con una aguja de 13 mm
- 3 toallitas con Alcohol
- Recipiente con tapadera para un vertido seguro de los materiales desechables.

Abra los Envases de las Jeringas y Retire las Cápsulas de cierre del Vial

- Deseche los envases y las cápsulas del vial en la papelera.
- Coloque las jeringas y los viales sobre una superficie limpia.

Lávese Minuciosamente las Manos

- Después de lavarse las manos, no toque nada, salvo el material para la inyección y el lugar de la inyección.

Limpie los Tapones de los Viales

- Limpie cada tapón de los viales con una toallita de alcohol limpia. Deje que se seque el tapón al aire.
- Asegúrese de que no toca los tapones de goma una vez limpios. Si los toca, asegúrese de limpiarlos de nuevo.

PREPARACIÓN DE LA MEZCLA FUZEON

Extraiga el Agua para Preparaciones Inyectables

Tome la **jeringa grande de 3 ml**

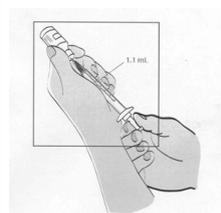
Retire el capuchón de plástico y aspire 1,1 ml de aire

Introduzca la aguja de la jeringa en el tapón de goma del vial con el agua para preparaciones inyectables y presione el émbolo inyectando el aire.



Invierta el vial. Cerciérese de que la punta de la aguja queda en todo momento por debajo de la superficie del agua para preparaciones inyectables para que no entre ninguna burbuja de aire en la jeringa.

Extraiga lentamente el agua tirando del émbolo hasta la marca de 1,1 ml.



- Golpee suavemente la jeringa para que las burbujas de aire suban.

Si ha entrado demasiado aire en la jeringa, empuje suavemente el émbolo para reintroducir las burbujas de aire en el vial y extraiga de nuevo el agua, cerciorándose de que cuenta con 1,1 ml de agua estéril para preparaciones inyectables en la jeringa.

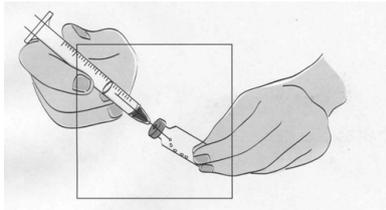
- Retire la aguja del vial, **asegurándose de que no la toca con los dedos ni con cualquier otro objeto en ningún momento.**
- Deseche el vial con el agua estéril en la basura. El vial con el agua para preparaciones inyectables sirve para un sólo uso.

Inyecte el Agua para Preparaciones Inyectables en el Vial de Fuzeon

- Golpee suavemente el vial para dispersar el polvo.

Sujete la jeringa con el agua por el cilindro e introduzca la aguja a través del tapón de goma del vial con una ligera inclinación.

Presione lentamente el émbolo de la jeringa, dejando que el agua resbale por las paredes internas del vial. **Procure no inyectar bruscamente el agua sobre el polvo, porque podría formarse espuma. Si se formara espuma, el polvo tardaría más en disolverse por completo.**



- Una vez añadida toda el agua para preparaciones inyectables al vial de Fuzeon, deseche la jeringa en el recipiente para materiales desechables.

Mezcla del Agua para Preparaciones Inyectables con el Polvo de Fuzeon

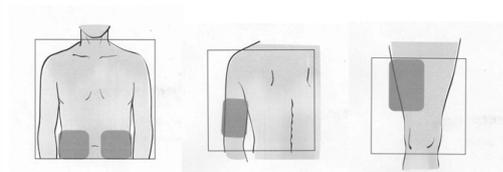
- Golpee suavemente el vial con la yema de los dedos hasta que empiece a disolverse el polvo. **No agite nunca el vial ni lo invierta para mezclarlo porque podría formarse mucha espuma.** Una vez que empiece a disolverse el polvo, aparte el vial a un lado y deje que se disuelva por completo. El polvo puede tardar hasta 45 minutos en disolverse. El paciente puede hacer rodar el vial suavemente entre sus manos después de añadir el agua para preparaciones inyectables hasta que el polvo esté completamente disuelto, pudiendo reducirse el tiempo que tarda en disolverse.
- Si, por accidente, toca el tapón de goma, asegúrese de limpiarlo otra vez con una toallita de alcohol nueva.
- Asegúrese de que el polvo se ha disuelto por completo y de que se han sedimentado las posibles burbujas. Si todavía quedan burbujas, golpee suavemente los lados del vial para que sedimenten.
- Como sucede con todos los medicamentos inyectables, es importante inspeccionar si la solución contiene partículas. Si observa alguna partícula en la solución, no la utilice. Deberá tirar el vial en el recipiente con tapadera para un vertido seguro de los materiales desechables o devuélvalo al farmacéutico. Comience otra vez con un vial nuevo de polvo de Fuzeon.
- Una vez mezclada la dosis con el agua para preparaciones inyectables, debe utilizarla de inmediato o conservarla en el frigorífico y usarla antes de 24 horas. Espere a que la solución alcance la temperatura ambiente antes de utilizarla.
- Si está preparando las dos dosis diarias a la vez, utilice jeringas nuevas, agua para preparaciones inyectables nueva y un nuevo vial de Fuzeon para cada dosis.

PREPARACIÓN PARA LA ADMINISTRACIÓN DE LA INYECCIÓN

Donde inyectar

Los lugares de inyección son el abdomen, la cara anterior del muslo, y los brazos. Cada inyección debe realizarse en un sitio diferente al de la inyección previa y nunca donde todavía haya una reacción

en el lugar de inyección, producida en una dosis anterior. No debe inyectarse el medicamento en lunares, cicatrices, cardenales o en el ombligo.



Elija una zona diferente a la de la última inyección que se haya administrado, y compruebe los lugares donde todavía tenga una reacción (presione sobre la piel y compruebe que no hay bultos). Evitar estas áreas es lo más aconsejable. También debe evitar aquellas zonas en las que se pudiera producir irritación por el cinturón o por el roce de la ropa.

Limpie el Lugar de Inyección

Limpie la zona de inyección con una toallita de alcohol en un movimiento circular hacia afuera. Deje que la zona se seque por completo.

Extraiga Fuzeon con la Jeringa de 1 ml

- Limpie otra vez el tapón del vial de Fuzeon con una toallita de alcohol nueva.

Tome la **jeringa pequeña de 1 ml**. Retire el capuchón de plástico y aspire 1 ml de aire.

Introduzca la aguja de la jeringa en el tapón de goma del vial de Fuzeon y presione el émbolo inyectando el aire. Invierta el vial con suavidad varias veces. **Procure que la punta de la aguja quede siempre debajo de la superficie de la solución para que no entren burbujas de aire en la jeringa.** Tire lentamente del émbolo hasta que la solución alcance la marca de 1,0 ml.



- Golpee con suavidad la jeringa para que asciendan las posibles burbujas de aire.
- Si entra demasiado aire en la jeringa, empuje con suavidad el émbolo para que el aire regrese al vial y retire de nuevo la solución, asegurándose de que haya 1,0 ml de la solución en la jeringa (o el volumen correspondiente que le haya prescrito el médico, si fuera diferente). Este paso puede repetirse hasta que entre la cantidad correcta de la solución dentro de la jeringa.
- Retire la jeringa del vial.

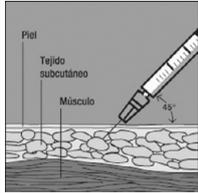
INYECCIÓN DE FUZEON

Consejo: El profesional sanitario le sugerirá técnicas de inyección diferentes que le vayan mejor en su caso.

Pellízquese la piel formando un pliegue tan grande como sea posible, sin hacerse daño.



- Pinche la piel con un ángulo de 45 grados.



Una vez introducida la aguja, suelte la piel y, con esa misma mano, sujete el cilindro de la jeringa para mantenerlo recto y evitar que se mueva.

- Con el pulgar, empuje el émbolo para inyectar la solución. Una vez administrada toda la dosis, retire la jeringa de la piel.
- Deseche la jeringa en el recipiente con tapadera para los materiales desechables.
- Cubra el lugar de inyección con un apósito si hay algo de sangre o de medicamento.

COMO DESECHAR EL MATERIAL UTILIZADO

Deseche directamente todas las jeringas utilizadas en el recipiente con tapadera para los materiales desechables. Mantenga siempre cerrada la tapa del recipiente y colóquelo fuera del alcance de los niños. Pregunte a su médico o farmacéutico cómo desechar convenientemente el recipiente.

Además, deberá eliminar de forma segura todas las toallitas de alcohol y viales utilizados, incluso cuando los viales contengan restos del medicamento o de agua para preparaciones inyectables. Los viales de Fuzeon sirven para un sólo uso. Todo el material utilizado, a excepción de las jeringas (toallitas de alcohol y viales vacíos), se puede eliminar en el cubo de la basura convencional siempre que no queden restos de sangre. Si quedan restos de sangre, esos artículos deben desecharse en el recipiente con tapadera para los materiales desechables.

Si tiene alguna duda o le preocupa la eliminación segura del material, llame a su médico o farmacéutico.