

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fuzeon 90 mg/ml pó e solvente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 108 mg de enfuvirtida.

Cada ml de solução reconstituída contém 90 mg de enfuvirtida.

Excipiente com efeito conhecido: sódio. Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável

Pó liofilizado de cor branca a esbranquiçada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Fuzeon está indicado no tratamento de indivíduos infetados pelo VIH-1, em associação com outros medicamentos antirretrovíricos, e com falência a regimes terapêuticos que incluem, pelo menos, um medicamento de cada uma das seguintes classes de antirretrovíricos: inibidores da protease, inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa e inibidores nucleósidos da transcriptase reversa, ou que sejam intolerantes a regimes anteriores com antirretrovíricos (ver secção 5.1).

Ao optar por um novo regime terapêutico em doentes com falência a um determinado regime antirretrovírico, deve dar-se especial atenção à história clínica de cada doente bem como ao padrão de mutações associado aos diferentes medicamentos. Sempre que possível, aconselha-se a realização de testes de resistência (ver secções 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Fuzeon deve ser prescrito por médicos com experiência no tratamento da infeção pelo VIH.

Posologia

Adultos e adolescentes ≥ 16 anos: A dose recomendada de Fuzeon é de 90 mg duas vezes por dia, por injeção subcutânea no braço, parte da frente da coxa ou abdómen.

Em caso de esquecimento de uma dose de Fuzeon, os doentes devem ser instruídos a administrar a dose o mais cedo possível. No entanto, se até à próxima dose regular faltarem menos de 6 horas, a dose esquecida deve ser omitida.

Idosos: Não há experiência em doentes com idade > 65 anos.

Crianças \geq 6 anos e adolescentes: A experiência em crianças é limitada (ver secção 5.2). Em ensaios clínicos, o regime terapêutico descrito na Tabela 1 foi utilizado:

Tabela 1: Dose pediátrica

Peso (kg)	Dose por injeção (mg/dose) duas vezes por dia	Volume de injeção (90 mg de enfuvirtida por ml)
11,0 a 15,5	27	0,3 ml
15,6 a 20,0	36	0,4 ml
20,1 a 24,5	45	0,5 ml
24,6 a 29,0	54	0,6 ml
29,1 a 33,5	63	0,7 ml
33,6 a 38,0	72	0,8 ml
38,1 a 42,5	81	0,9 ml
\geq 42,6	90	1,0 ml

Fuzeon não é recomendado em crianças com idade inferior a 6 anos, devido a dados insuficientes de segurança e eficácia (ver secção 5.2).

Compromisso renal: Não é necessário proceder ao ajuste de dose em doentes com compromisso renal incluindo doentes em diálise (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático: Não há dados disponíveis que permitam estabelecer recomendações de dose para doentes com compromisso hepático (ver secções 4.4 e 5.2).

Método de Administração

Fuzeon deve ser administrado apenas através de injeção subcutânea. Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Fuzeon tem de ser administrado no âmbito de um regime terapêutico combinado. Aconselha-se a consulta dos respetivos Resumos das Características do Medicamento dos outros medicamentos antirretrovíricos utilizados no regime terapêutico combinado. Tal como outros antirretrovíricos, a enfuvirtida deve ser associada a outros antirretrovíricos, aos quais o vírus é sensível – terapêutica de fundo otimizada (ver secção 5.1).

O doente deve ser informado que o Fuzeon não é uma cura para a infeção pelo VIH-1.

Estudos em animais demonstraram que a enfuvirtida pode debilitar algumas funções imunitárias (ver secção 5.3). Em ensaios clínicos observou-se um aumento da incidência de algumas infeções bacterianas, especialmente uma maior incidência de pneumonia em doentes tratados com Fuzeon; no entanto, um aumento do risco de pneumonia bacteriana relacionado com a utilização de Fuzeon não foi confirmado por dados epidemiológicos subsequentes.

Ocasionalmente, têm sido associadas à terapêutica com enfuvirtida reações de hipersensibilidade que, raramente, voltaram a ocorrer nas administrações seguintes. Os acontecimentos incluíram exantema, febre, náuseas e vômitos, calafrios, tremores, pressão arterial baixa e elevação dos valores plasmáticos das transaminases hepáticas e possivelmente reações primárias por imunocomplexos, dificuldade respiratória e glomerulonefrite. O doente que desenvolva sinais/sintomas de reações de hipersensibilidade sistêmicas, deve descontinuar o tratamento com enfuvirtida e deve procurar imediatamente o médico. A terapêutica com enfuvirtida não deve ser retomada se os sinais e sintomas sistêmicos associados à reação de hipersensibilidade forem considerados como estando relacionados com a enfuvirtida. Não se identificaram fatores de risco que possam prever a ocorrência ou a gravidade da reação de hipersensibilidade à enfuvirtida.

Doença hepática: A segurança e eficácia da enfuvirtida não foram estudadas especificamente em doentes com doença hepática subjacente significativa. Doentes com hepatite B ou C crónicas, tratados com terapêutica antirretrovírica, apresentam um risco aumentado de acontecimentos adversos hepáticos graves e potencialmente fatais. Alguns doentes incluídos em ensaios de Fase III eram doentes co-infetados com hepatite B/C. Nestes, a adição de Fuzeon ao regime terapêutico, não aumentou a incidência de acontecimentos hepáticos. Nas situações em que se institua terapêutica antivírica concomitante para a hepatite B ou C, aconselha-se a consulta da informação relevante sobre os medicamentos utilizados.

A administração de Fuzeon a indivíduos não infetados por VIH-1 pode induzir a formação de anticorpos anti-enfuvirtida que têm reação cruzada com a gp-41 do VIH. Isto pode dar origem a um resultado falso positivo no teste do VIH, quando se usa o teste ELISA anti-VIH.

Não existe experiência em doentes com função hepática deteriorada. A informação disponível sobre doentes com insuficiência renal moderada a grave e sobre doentes mantidos em diálise é limitada. Fuzeon deve ser utilizado com precaução nestes grupos de doentes (ver secções 4.2 e 5.2).

Síndrome de Reativação Imunológica: em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica de associação antirretroviral (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento.

Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reativação imunitária; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

Osteonecrose:

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a terapêutica de associação antirretroviral (TARC), apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam moimha e dor nas articulações, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação foram realizados apenas em adultos.

Não se esperam interações farmacocinéticas clinicamente significativas entre a enfuvirtida e fármacos metabolizados pelas enzimas do CYP450, administrados concomitantemente.

Influência da enfuvirtida no metabolismo dos medicamentos administrados concomitantemente:

Num estudo *in vivo* do metabolismo da enfuvirtida no Homem, na dose recomendada de 90 mg duas vezes por dia, verificou-se que esta não inibiu o metabolismo de substratos pelo CYP3A4 (dapsona), CYP2D6 (debrisoquina), CYP1A2 (caféina), CYP2C19 (mefenitoína) e CYP2E1 (cloroxazona).

Influência da administração concomitante de medicamentos no metabolismo da enfuvirtida: Em diferentes estudos de interação farmacocinética, a coadministração de ritonavir (potente inibidor do CYP3A4) ou saquinavir, em associação com ritonavir em dose de *boosting* ou rifampicina (potente indutor do CYP3A4) não originou alterações na farmacocinética da enfuvirtida clinicamente significativas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez: Não existem estudos adequados nem bem controlados na mulher grávida. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos no que respeita ao desenvolvimento fetal. A enfuvirtida só deve ser utilizada durante a gravidez, quando os benefícios potenciais justificarem o risco potencial para o feto.

Amamentação: Desconhece-se se a enfuvirtida é excretada no leite humano. Recomenda-se que as mulheres que vivem com VIH não amamentem os seus filhos, de forma a evitar a transmissão do VIH, e quaisquer possíveis efeitos indesejáveis para o lactente.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não há indícios de que a enfuvirtida possa alterar a capacidade do doente para conduzir e utilizar máquinas. No entanto, deve ter-se em consideração o perfil de acontecimentos adversos da enfuvirtida (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

a. Resumo do perfil de segurança

A informação de segurança provém essencialmente do conjunto dos dados obtidos às 48 semanas nos estudos TORO 1 e TORO 2 (ver secção 5.1). Os resultados de segurança são expressos em termos do número de doentes com uma reação adversa por 100 doente-anos de exposição (exceto as reações no local da injeção).

Os acontecimentos mais frequentemente notificados foram reações no local de injeção, diarreia e náuseas. A adição de Fuzeon à terapêutica antirretroviral de base não aumentou, em geral, a frequência ou a gravidade da maioria das reações adversas.

b. Tabela de reações adversas

A Tabela 2 indica os acontecimentos observados mais frequentemente nos doentes tratados com Fuzeon + TO do que nos tratados apenas com TO, com um aumento (ajustado à exposição) de pelo menos 2 doentes com acontecimento por 100 doente-anos. Observou-se um aumento estatisticamente significativo da ocorrência de pneumonia e de linfadenopatia. A maior parte das reações adversas foi de natureza ligeira ou moderada.

As reações adversas são listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA e as categorias de frequência. As categorias de frequência são definidas pela seguinte convenção: muito frequente ($\geq 1/10$); frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muito rara ($< 1/10\ 000$); desconhecida (não pode ser estimada com os dados disponíveis).

Tabela 2: Reações adversas atribuídas ao tratamento com Fuzeon no conjunto dos estudos TORO 1 e TORO 2

<u>Classes de sistemas de órgãos</u> <u>Frequência</u>	<u>Reação adversa</u>
<i>Infeções e infestações</i> Frequentes	Sinusite, papiloma cutâneo, gripe, pneumonia, infecção otológica
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i> Frequentes	Linfadenopatia
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i> Frequentes	Diminuição do apetite, anorexia, hipertrigliceridemia, aumento da trigliceridemia, diabetes mellitus
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i> Frequentes	Ansiedade, pesadelos, irritabilidade
<i>Doenças do sistema nervoso</i> Muito frequentes Frequentes	Neuropatia periférica Hipostesia, perturbações da concentração, tremor
<i>Afeções oculares</i> Frequentes	Conjuntivite
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i> Frequentes	Vertigens
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i> Frequentes	Congestão nasal
<i>Doenças gastrointestinais</i> Frequentes	Pancreatite, refluxo gastro-esofágico
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i> Frequentes	Pele seca, eczema seborreico, eritema e acne
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i> Frequentes	Mialgia
<i>Doenças renais e urinárias</i> Frequentes	Cálculos renais, hematúria
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i> Muito frequentes Frequentes	Diminuição de peso Doença tipo gripal, fraqueza

c. Descrição de reações adversas selecionadas

Reações no local da injeção

As reações adversas mais frequentemente relatadas foram as reações no local da injeção (RLI) e ocorreram em 98% dos doentes (Tabela 3). A maior parte das RLI ocorreu na primeira semana da administração do Fuzeon e esteve associada a dor ligeira ou moderada ou desconforto no local da injeção, não limitante da atividade normal. A intensidade da dor e do desconforto não aumentou com a duração do tratamento. Os sinais e sintomas não duraram, de uma forma geral, mais de 7 dias. As infecções no local da injeção (incluindo abscesso e celulite) ocorreram em 1,5% dos doentes.

Tabela 3: Resumo de cada sinal/sintoma característico da reação no local da injeção ocorrido no conjunto dos estudos TORO 1 e TORO 2 (% de doentes)

	n=663		
Percentagem de doentes que abandonou o estudo devido a RLI	4%		
Categoria de Acontecimento	Fuzeon + Terapêutica Otimizada ^a	% de acontecimentos incluindo reações Grau 3	% de acontecimentos incluindo reações Grau 4
Dor / desconforto	96,1%	11,0% ^b	0% ^b
Eritema	90,8%	23,8% ^c	10,5% ^c
Induração	90,2%	43,5% ^d	19,4% ^d
Nódulos e quistos	80,4%	29,1% ^e	0,2% ^e
Prurido	65,2%	3,9% ^f	NA
Equimoses	51,9%	8,7% ^g	4,7% ^g

^aQualquer grau de gravidade

^bGrau 3 = dor intensa que exige o recurso a analgésicos (ou analgésicos narcóticos durante ≤ 72 horas) e/ou limitante da atividade normal; Grau 4: dor intensa que exige hospitalização ou prolongamento da hospitalização, resultando em morte ou incapacidade persistente ou significativa, ameaçadora da vida ou clinicamente significativa.

^cGrau 3: ≥ 50 mm mas < 85 mm de diâmetro médio; Grau 4: ≥ 85 mm de diâmetro médio.

^dGrau 3: ≥ 25 mm mas < 50 mm de diâmetro médio; Grau 4: ≥ 50 mm de diâmetro médio.

^eGrau 3: ≥ 3 cm; Grau 4: se estiver a drenar.

^fGrau 3: refratário ao tratamento tópico ou a exigir tratamento oral ou parentérico; Grau 4: não definido.

^gGrau 3: > 3 cm mas ≤ 5 cm; Grau 4: > 5 cm.

Além disso ocorreram algumas reações de hipersensibilidade atribuídas à enfuvirtida e, em algumas circunstâncias, estas reações recorreram com a repetição da administração (ver secção 4.4).

Outras reações adversas

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da terapêutica de associação antirretroviral (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença por VIH avançada ou exposição prolongada a terapêutica de associação antirretroviral (TARC). A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

Sendo um péptido, a enfuvirtida pode causar amiloidose cutânea no local de injeção.

Alterações laboratoriais

A maioria dos doentes não apresentou alterações no grau de toxicidade de nenhum dos parâmetros laboratoriais durante o estudo, exceto os indicados na Tabela 4. Ao longo da semana 48 ocorreu eosinofilia [superior ao Limite Superior Normal (LSN) de $0,7 \times 10^9/l$] mais frequentemente nos doentes incluídos no braço com Fuzeon (12,4 doentes com acontecimento por 100 doente-anos) do

que nos doentes tratados apenas com TO (5,6 doentes com acontecimento por 100 doente-anos). Quando se considera um limiar superior para a eosinofilia (acima de $1,4 \times 10^9/l$), a frequência de ocorrência de eosinofilia, ajustada à exposição, é igual em ambos os grupos (1,8 doentes com o acontecimento por 100 doente-anos).

Tabela 4: Alterações laboratoriais de Grau 3 e 4, ajustadas à exposição, nos doentes tratados com Fuzeon + TO ou apenas com TO, reportadas em mais de 2 doentes com o acontecimento por 100 doente-anos

Classificação do parâmetro laboratorial	Fuzeon + TO Por 100 doente-anos	Apenas TO Por 100 doente-anos
n (Exposição total doente-anos)	663 (557,0)	334 (162,1)
ALAT		
Gr. 3 (> 5-10 x LSN)	4,8	4,3
Gr. 4 (> 10 x LSN)	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 fosfoquinase		
Gr. 3 (> 5-10 x LSN)	8,3	8,0
Gr. 4 (> 10 x LSN)	3,1	8,6

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem. A maior dose administrada a 12 doentes num ensaio clínico foi de 180 mg em dose única, por via subcutânea. Estes doentes não apresentaram qualquer reação adversa que não tenha sido observada com a dose recomendada. No âmbito de um estudo “Early Access Program”, foi administrada a um doente uma dose única de 180 mg de Fuzeon, numa ocasião. O doente não apresentou nenhuma reação adversa decorrente dessa administração.

Não existe nenhum antídoto específico para a sobredosagem com enfuvirtida. O tratamento da sobredosagem deve consistir em medidas gerais de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros antivíricos Código ATC: J05AX07

Mecanismo de ação: A enfuvirtida é um membro da classe terapêutica designada por inibidores da fusão. Trata-se de um inibidor do rearranjo estrutural da gp41 do VIH-1, que se liga especificamente a nível extracelular a esta proteína viral, bloqueando a fusão entre o invólucro do vírus e a membrana celular da célula alvo, impedindo a entrada do ARN viral na célula alvo.

Atividade antivírica *in vitro*: Na avaliação do fenótipo do VIH recombinante, a suscetibilidade à enfuvirtida de 612 VIH recombinantes contendo genes env, obtidos a partir de amostras de ARN-VIH colhidas em doentes incluídos em estudos de Fase III, na *baseline*, originou uma média geométrica do valor da CE₅₀ de 0,259 µg/ml (média geométrica + 2DP = 1,96 µg/ml). A enfuvirtida também inibiu a fusão célula a célula, mediada pelo envelope do VIH-1. Os estudos de associação da enfuvirtida com membros representativos de diversas classes de antirretrovíricos exibiram atividades antivíricas

aditivas a sinérgicas e não houve antagonismo. A relação entre a suscetibilidade *in vitro* do VIH-1 à enfuvirtida e a inibição da replicação do VIH-1 no Homem, ainda não foi estabelecida.

Resistência aos fármacos antirretrovíricos: A supressão viral incompleta pode originar o desenvolvimento de resistência farmacológica a um ou mais componentes do regime terapêutico.

Resistência *in vitro* à enfuvirtida: selecionaram-se *in vitro*, isolados de VIH-1 com suscetibilidade reduzida à enfuvirtida, que apresentavam substituições nos aminoácidos (aa) 36-38 do ectodomínio da gp41. Estas substituições condicionam a variação dos níveis de redução da suscetibilidade à enfuvirtida, nos isolados virais com mutações nestes locais.

Resistência *in vivo* à enfuvirtida: Em ensaios clínicos de Fase III, os VIH recombinantes contendo genes *env*, provenientes de amostras de ARN-VIH obtidos até às 24 semanas em 187 doentes, apresentaram uma redução da suscetibilidade à enfuvirtida > 4 vezes, comparando com as amostras correspondentes colhidas antes do tratamento. Destes, 185 (98,9%) dos genes *env* apresentavam substituições específicas na região dos aa 36-45 da gp-41. As substituições observadas, por ordem decrescente da frequência da sua ocorrência, foram nos aa nas posições 38, 43, 36, 40, 42 e 45. Cada uma destas substituições específicas nos resíduos da gp41 originou diminuições na suscetibilidade à enfuvirtida dos vírus recombinantes, em relação à *baseline*. As alterações na média geométrica variaram desde 15,2 vezes para V38M a 41,6 vezes para V38A. Não houve casos suficientes de substituições múltiplas que permitam determinar quaisquer padrões de substituição consistentes ou o seu efeito na suscetibilidade viral à enfuvirtida. Ainda não foi estabelecida a relação entre estas substituições e a eficácia *in vivo* da enfuvirtida. A diminuição da sensibilidade viral foi correlacionada com o grau de resistência à terapêutica de fundo, antes de instituir a enfuvirtida (ver Tabela 6).

Resistência cruzada: Devido ao seu inovador alvo viral, a enfuvirtida é igualmente ativa *in vitro* contra isolados laboratoriais do tipo-selvagem, isolados clínicos e em isolados que apresentam resistência a uma, duas ou três outras classes de antirretrovíricos (inibidores nucleósidos da transcriptase reversa, inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa e inibidores da protease). Inversamente, não se espera que as mutações nos aa 36-45 da gp41, que deram origem a resistência à enfuvirtida, venham a originar resistência cruzada a outras classes de antirretrovíricos.

Dados de farmacodinâmica clínica

Estudos realizados em doentes submetidos a tratamentos anteriores com antirretrovíricos: A atividade clínica do Fuzeon (em associação com outros fármacos antirretrovíricos) nos níveis plasmáticos do ARN-VIH e na contagem de células CD4 foi investigada em dois ensaios randomizados, multicêntricos e controlados (TORO 1 e TORO 2) do Fuzeon, com duração de 48 semanas. A população “intent-to-treat” era composta por 995 doentes. As características demográficas dos doentes incluíam um valor médio inicial de ARN VIH-1 de 5,2 log₁₀ cópias/ml e de 5,1 log₁₀ cópias/ml e um valor médio inicial da contagem de células CD4 de 88 células/mm³ e de 97 células/mm³ para o Fuzeon + TO e para a TO, respetivamente. Os doentes já tinham sido expostos a uma média de 12 antirretrovíricos, durante um período médio de 7 anos. Todos os doentes receberam TO composta por 3 a 5 antirretrovíricos selecionados tendo em consideração a história terapêutica do doentes e a determinação, na *baseline*, da resistência viral genotípica e fenotípica.

A proporção de doentes a atingir uma carga viral < 400 cópias/ml na semana 48 foi de 30,4% nos doentes tratados com Fuzeon + TO e de 12% nos doentes tratados apenas com TO. O aumento do valor médio da contagem de células CD4 foi maior nos doentes tratados com Fuzeon + TO do que nos doentes tratados apenas com TO (ver Tabela 5).

Tabela 5: Resultados do tratamento aleatorizado na semana 48 (conjunto dos estudos TORO 1 e TORO 2, população “intent-to-treat”)

Resultados	Fuzeon + TO 90 mg bid (N=661)	TO (N=334)	Diferença entre tratamentos	Intervalo confiança de 95%	Valor de p
ARN VIH-1 Alteração, em valores logarítmicos, relativamente à <i>baseline</i> (log ₁₀ cópias/ml)*	-1,48	-0,63	LSM -0,85	-1,073 - 0,628	<0,0001
Contagem de células CD4+ Alteração no valor relativamente à <i>baseline</i> (células/mm ³)#	+91	+45	LSM 46,4	25,1- 67,8	<0,0001
Valor de ARN VIH ≥ 1 log inferior à <i>baseline</i> **	247 (37,4%)	57 (17,1%)	Razão de probabilidades 3,02	2,16 - 4,20	<0,0001
ARN VIH < 400 cópias/ml**	201 (30,4%)	40 (12,0%)	Razão de probabilidades 3,45	2,36 - 5,06	<0,0001
ARN VIH < 50 cópias/ml**	121 (18,3%)	26 (7,8%)	Razão de probabilidades 2,77	1,76- 4,37	<0,0001
Descontinuação do tratamento devido a reação adversa/doença intercorrente/alteração de parâmetro laboratorial†	9%	11%			
Descontinuação devido a reação no local da injeção†	4%	N/A			
Descontinuação por outros motivos †φ§	13%	25%			

* Com base nos resultados do conjunto de dados obtidos nos estudos TORO 1 e TORO 2 na população ITT, a carga viral na semana 48 nos indivíduos que abandonaram o estudo, que descontinuaram a terapêutica ou que apresentaram falência virológica, foi substituída pelo valor da última observação feita (LOCF).

Last value carried forward.

** Teste M-H: a descontinuação e a falência virológica foram consideradas como falência.

† Percentagens baseadas na população de segurança para Fuzeon+TO (N=663) e TO (N=334). Denominador para doentes que não trocaram de terapêutica: N=112.

φ Avaliadas pelo investigador.

§ Inclui descontinuação por abandono do estudo, recusa de tratamento e outras razões.

A terapêutica com Fuzeon + TO foi associada a uma maior proporção de doentes que atingiu < 400 cópias/ml (ou < 50 cópias/ml) em todos os subgrupos, com base no valor inicial de CD4, no valor inicial de ARN VIH-1, número de antirretrovíricos já utilizados (ARVs) ou número de ARVs ativos na TO. No entanto, os indivíduos com contagem de células CD4 > 100 células/mm³ na *baseline*, ARN VIH-1 < 5,0 log₁₀ cópias/ml na *baseline*, ≤ 10 ARVs já instituídos e/ou outros ARVs ativos na TO, tinham maior probabilidade de conseguir um valor de ARN VIH-1 < 400 cópias/ml (ou < 50 cópias/ml) com qualquer um dos regimes de tratamento (ver Tabela 6).

Tabela 6: Proporção de doentes com < 400 cópias/ml e < 50 cópias/ml na semana 48, por subgrupo (conjunto de TORO 1 e TORO 2, ITT)

Subgrupos	ARN VIH-1 < 400 cópias/ml		ARN VIH-1 < 50 cópias/ml	
	Fuzeon + TO 90 mg bid (N=661)	TO (N=334)	Fuzeon + TO 90 mg bid (N=661)	TO (N=334)
ARN VIH-1 na <i>baseline</i> < 5,0 log ₁₀ ¹ cópias/ml	118/269 (43,9%)	26/144 (18,1%)	77/269 (28,6%)	18/144 (12,5%)
ARN VIH-1 na <i>baseline</i> ≥ 5,0 log ₁₀ ¹ cópias/ml	83/392 (21,2%)	14/190 (7,4%)	44/392 (11,2%)	8/190 (4,2%)
Total de ARVs já utilizados ≤ 10 ¹	100/215 (46,5%)	29/120 (24,2%)	64/215 (29,8%)	19/120 (15,8%)
Total de ARVs já utilizados > 10 ¹	101/446 (22,6%)	11/214 (5,1%)	57/446 (12,8%)	7/214 (3,3%)
Nenhum ARV ativo na TO ^{1,2}	9/112 (8,0%)	0/53 (0%)	4/112 (3,5%)	0/53 (0%)
1 ARV ativo na TO ^{1,2}	56/194 (28,9%)	7/95 (7,4%)	34/194 (17,5%)	3/95 (3,2%)
≥ 2 ARVs ativos na TO ^{1,2}	130/344 (37,8%)	32/183 (17,5%)	77/334 (22,4%)	22/183 (12,0%)

¹Descontinuação ou falência virológica foram consideradas como falência.

²Com base na classificação GSS.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas da enfuvirtida foram avaliadas em doentes adultos e crianças infetados pelo VIH-1.

Absorção: A biodisponibilidade absoluta, após administração subcutânea de 90 mg de enfuvirtida no abdómen, foi de 84,3 ± 15,5%. O valor médio (± DP) da C_{max} foi de 4,59 ± 1,5 µg/ml e o da AUC foi de 55,8 ± 12,1 µg*hr/ml. A absorção subcutânea da enfuvirtida é proporcional à dose administrada, no intervalo de doses de 45 a 180 mg. A absorção subcutânea da dose de 90 mg é comparável quando injetada no abdómen, na coxa ou no braço. Em 4 estudos (N = 9 a 12) o valor médio da concentração plasmática no vale, no estado de equilíbrio, variou entre 2,6 e 3,4 µg/ml.

Distribuição: O volume de distribuição, no estado de equilíbrio, com administração intravenosa de uma dose de 90 mg de enfuvirtida foi de 5,5 ± 1,1 l. A enfuvirtida encontra-se 92% ligada às proteínas plasmáticas no plasma infetado pelo VIH, num intervalo de concentrações plasmáticas de 2 a 10 µg/ml. A enfuvirtida liga-se predominantemente à albumina e em menor extensão à glicoproteína α-1 ácida. Em estudos *in vitro*, a enfuvirtida não foi deslocada dos seus locais de ligação por outros medicamentos, nem deslocou outros medicamentos dos seus locais de ligação. Em indivíduos infetados pelo VIH, os níveis de enfuvirtida no líquido cefalorraquidiano têm sido notificados como sendo insignificantes.

Biotransformação: Sendo um péptido, espera-se que a enfuvirtida seja catabolizada nos aminoácidos que a compõem, com subsequente reciclagem dos aminoácidos no organismo. Os estudos realizados *in vitro* com microssomas humanos e os estudos *in vivo*, indicam que a enfuvirtida não é um inibidor das enzimas do CYP450. Nos estudos *in vitro* com microssomas e hepatócitos humanos, a hidrólise do grupo amida do aminoácido do C-terminal, a fenilalanina, resulta num metabolito desamidado e a formação deste metabolito não é dependente do NADPH. Este metabolito é detetado no plasma humano após administração da enfuvirtida, com uma AUC que varia entre 2,4 e 15% da AUC da enfuvirtida.

Eliminação: A depuração da enfuvirtida após administração intravenosa de 90 mg foi de $1,4 \pm 0,28$ l/h e a semivida de eliminação foi de $3,2 \pm 0,42$ h. Após uma dose subcutânea de 90 mg de enfuvirtida a semivida de eliminação da enfuvirtida é de $3,8 \pm 0,6$ h. Não foram efetuados estudos de balanço de massa em humanos, para determinar as vias de eliminação da enfuvirtida.

Afeções hepáticas: Não se estudou a farmacocinética da enfuvirtida em doentes com afeções hepáticas.

Afeções renais: A análise dos dados referentes à concentração plasmática, obtidos em doentes no decurso dos ensaios clínicos, indicou que a depuração da enfuvirtida não é afetada, de uma forma clinicamente relevante, em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Num estudo sobre o compromisso renal, a AUC da enfuvirtida estava aumentada, em média, em 43-62% nos doentes com doença renal grave ou em fase terminal, comparativamente com doentes com função renal normal. A hemodiálise não alterou significativamente a depuração da enfuvirtida. Menos de 13% da dose foi eliminada durante a hemodiálise. Em doentes com compromisso renal, não é necessário o ajuste de dose.

Idosos: Não foram realizados estudos formais da farmacocinética da enfuvirtida em doentes idosos, com idade superior a 65 anos.

Sexo e peso: A análise dos dados referentes à concentração plasmática, obtidos em doentes no decurso dos ensaios clínicos, indicou que a depuração da enfuvirtida é 20% menor nos indivíduos do sexo feminino do que nos do sexo masculino, independentemente do peso, e que aumenta com o aumento do peso corporal independentemente do sexo (20% maior num doente com 100 kg e 20% menor num doente com 40 kg de peso, comparativamente a um doente com um peso de referência de 70 kg). No entanto, estas alterações não são clinicamente significativas e não é necessário ajustar a dose.

Raça: A análise dos dados referentes à concentração plasmática, obtidos em doentes no decurso dos ensaios clínicos, indicou que não houve diferenças na depuração da enfuvirtida entre indivíduos Afro-Americanos e Caucásianos. Outros estudos de farmacocinética sugerem a inexistência de diferenças entre Asiáticos e Caucásianos após o ajuste da exposição ao peso corporal.

População pediátrica: A farmacocinética da enfuvirtida foi estudada em 37 doentes pediátricos. Uma dose de 2 mg/kg, 2 vezes por dia (no máximo 90 mg, duas vezes por dia) originou concentrações plasmáticas de enfuvirtida semelhantes às obtidas em doentes adultos tratados com 90 mg, duas vezes por dia. Em 25 doentes pediátricos, com idade entre os 5 e os 16 anos, tratados com uma dose de 2 mg/kg duas vezes por dia administrada no braço, parte da frente da coxa ou abdómen, o valor médio da AUC no estado de equilíbrio foi de $54,3 \pm 23,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, a C_{max} foi de $6,14 \pm 2,48$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ e a C_{vale} foi de $2,93 \pm 1,55$ $\mu\text{g}/\text{ml}$.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e desenvolvimento embrionário tardio. Não se realizaram estudos de carcinogenicidade em animais a longo termo.

Estudos em cobaias indicaram um potencial da enfuvirtida para originar hipersensibilidade de contacto tardia. Num estudo no modelo de rato sobre a resistência à infeção pelo vírus influenza, observou-se uma diminuição na produção de IFN- γ . No rato, a resistência à infeção provocada pelo influenza e pelo *Streptococcus* foi apenas ligeiramente comprometida. A relevância clínica destes dados é desconhecida.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Pó

Carbonato de sódio
Manitol
Hidróxido de sódio
Ácido clorídrico

Solvente

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Pó

4 anos

Solvente

4 anos

Prazo de validade após reconstituição

Após reconstituição: Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

A estabilidade química e física durante a utilização foram demonstradas para 48 horas a 5°C, quando protegido da luz.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Caso contrário, o tempo de conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador, não devendo normalmente exceder as 24 horas entre 2°C e 8°C, a não ser que a reconstituição se tenha realizado em condições de assepsia controlada e validada.

6.4 Precauções especiais de conservação

Pó

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
Para condições de conservação após reconstituição do medicamento, ver secção 6.3.

Solvente

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Pó

Frasco para injetáveis: frasco para injetáveis de 3 ml, vidro incolor do tipo 1
Fecho: rolha liofilizada, borracha (sem látex)

Selo: selo de alumínio com fecho não roscado, de abertura fácil

Solvente

Frasco para injetáveis: frasco para injetáveis de 2 ml, vidro incolor do tipo 1

Fecho: rolha de borracha (sem látex)

Selo: selo de alumínio com fecho não roscado, de abertura fácil

Apresentações

60 frascos para injetáveis com pó para solução injetável

60 frascos para injetáveis com solvente

60 seringas de 3 ml

60 seringas de 1 ml

180 toalhetes embebidos em álcool

6.6 Precauções especiais de eliminação e reconstituição

Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Antes da primeira utilização, os doentes devem ser instruídos pelo profissional de saúde sobre o uso e administração do Fuzeon.

Fuzeon só pode ser reconstituído com 1,1 ml de água para preparações injetáveis. Os doentes têm que ser instruídos a adicionar água para preparações injetáveis e depois bater levemente no frasco para injetáveis com a ponta do dedo, até o pó começar a dissolver-se. **O doente nunca deve agitar o frasco para injetáveis ou invertê-lo para facilitar a mistura, uma vez que isto causa formação excessiva de espuma.** Após o pó começar a dissolver-se, o frasco pode ser colocado em repouso até dissolução completa, o que pode demorar até 45 minutos. Após a adição da água para preparações injetáveis, o doente pode rolar cuidadosamente o frasco entre a palma das mãos, até o pó estar completamente dissolvido. Este procedimento pode reduzir o tempo de dissolução do pó. Antes de retirar a solução para a administrar, o doente deve inspecionar visualmente o frasco para injetáveis para garantir que o conteúdo está totalmente solubilizado e que a solução se apresenta límpida, sem bolhas ou partículas. Se existirem partículas não se deve utilizar o conteúdo do frasco para injetáveis e este deve ser eliminado ou devolvido à farmácia.

O frasco para injetáveis com solvente contém 2 ml de água para preparações injetáveis, dos quais 1,1 ml tem ser retirado para a reconstituição do pó. Os doentes devem receber instruções para eliminarem o volume remanescente no frasco para injetáveis com solvente.

Fuzeon não contém conservantes. Depois de reconstituída, a solução deve ser injetada imediatamente. Se a solução reconstituída não puder ser injetada imediatamente, deve ser mantida no frigorífico até ser utilizada, devendo ser utilizada nas 24 horas seguintes. A solução reconstituída refrigerada deve estar à temperatura ambiente na altura da injeção.

1 ml da solução reconstituída deve ser injetado por via subcutânea no braço, abdómen ou na parte da frente da coxa. A injeção deve ser administrada num sítio diferente do da injeção anterior e onde não haja nenhuma reação local. Cada frasco para injetáveis só deve ser utilizado uma vez, eliminando-se a porção não utilizada.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/252/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 27 Maio 2003

Data da última renovação: 27 Maio 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL (VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Roche Pharma AG, Emil-Barrell-Str. 1, D-79639 Grenzach-Wyhlen, Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2.)

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na Lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do nº 7 do artigo 107.º- C da Diretiva 2001/83. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

Não aplicável

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Fuzeon 90 mg/ml pó e solvente para solução injetável
Enfuvirtida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 108 mg de enfuvirtida.
1 ml de solução reconstituída contém 90 mg de enfuvirtida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cada frasco para injetáveis com pó contém ainda carbonato de sódio (anidro), manitol, hidróxido de sódio e ácido clorídrico.
Cada frasco para injetáveis de solvente contém 2 ml de Água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Conteúdo da caixa:

60 frascos para injetáveis com pó para solução injetável

60 frascos para injetáveis com solvente

60 seringas de 3 ml

60 seringas de 1 ml

180 toalhetes embebidos em álcool

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz
Após a reconstituição, conservar no frigorífico

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Elimine a Água para preparações injetáveis que fica no frasco para injetáveis com solvente, após retirar 1,1 ml necessário para a reconstituição

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/252/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM DOS FRASCOS PARA INJETÁVEIS DE FUZEON

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fuzeon 90 mg/ml pó para solução injetável
Enfuvirtida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 108 mg de enfuvirtida.
1 ml de solução reconstituída contém 90 mg de enfuvirtida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cada frasco para injetáveis contém ainda carbonato de sódio (anidro), manitol, hidróxido de sódio e ácido clorídrico.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução injetável
60 frascos para injetáveis com pó para solução injetável

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz
Após reconstituição, conservar no frigorífico

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/252/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS DE FUZEON

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Fuzeon 90 mg/ml pó para solução injetável
Enfuvirtida
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

108 mg enfuvirtida

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM DOS FRASCOS PARA INJETÁVEIS DE ÁGUA PARA PREPARAÇÕES INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Solvente para solução
Água para preparações injetáveis

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solvente para uso parentérico
Esta caixa contém 60 frascos para injetáveis de 2 ml água para preparações injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Esta água para preparações injetáveis destina-se à reconstituição de Fuzeon 90 mg/ml pó para solução injetável, de forma a obter-se uma solução para administração por via subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Elimine a Água para preparações injetáveis que fica no frasco para injetáveis com solvente, após retirar 1,1 ml necessário para a reconstituição

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/252/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS DE ÁGUA PARA PREPARAÇÕES
INJETÁVEIS**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Solvente para solução
Água para preparações injetáveis
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Fuzeon 90 mg/ml pó e solvente para solução injetável Enfuvirtida

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Fuzeon e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Fuzeon
3. Como utilizar Fuzeon
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Fuzeon
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. **Guia passo-a-passo para injetar Fuzeon**

1. O que é Fuzeon e para que é utilizado

O que é Fuzeon

Fuzeon contém a substância ativa enfuvirtida e pertence a um grupo de medicamentos designado “antirretrovirais”.

Para que é utilizado Fuzeon

Fuzeon é utilizado para o tratamento do Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) em associação com outros medicamentos antirretrovirais em doentes infetados pelo VIH.

- O seu médico receitou-lhe Fuzeon para ajudar a controlar a sua infeção pelo VIH.
- Fuzeon não é uma cura para a infeção pelo VIH.

Como atua Fuzeon

O VIH ataca as células do seu sangue designadas células CD4 ou células T. O vírus precisa de entrar em contato com estas células e introduzir-se nelas para se poder multiplicar. Fuzeon ajuda a impedir este processo.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Fuzeon

Não utilize Fuzeon se

- tem alergia à enfuvirtida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se tiver dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Fuzeon.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Fuzeon se:

- alguma vez teve problemas pulmonares
- alguma vez teve problemas nos rins
- tem hepatite B ou C crónica ou outra doença do fígado – é mais provável que venha a ter problemas do fígado graves durante a utilização do medicamento

Sinais de infeções anteriores

Em alguns doentes com infeção avançada por VIH (SIDA) e história de infeções oportunistas, podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação resultantes de infeções anteriores, pouco tempo após o início do tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas se devem a uma recuperação do sistema imunitário do organismo. Esta melhoria habilita o organismo a combater infeções que possam ter existido sem sintomas evidentes. Se notar quaisquer sintomas de infeção, por favor informe imediatamente o seu médico.

Sinais de doenças autoimunes

Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infeção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.

Doentes com doença hepática

Doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com terapêutica antirretroviral estão em maior risco de vir a ter problemas do fígado graves. Fale com o seu médico se tiver antecedentes de doença hepática.

Doença óssea (osteonecrose)

Alguns doentes em terapêutica de associação com medicamentos anti-VIH podem desenvolver uma doença óssea chamada osteonecrose. Nesta situação o tecido ósseo morre porque deixou de haver fornecimento de sangue (morte do tecido ósseo provocada por falta de afluxo de sangue ao osso).

- Os sinais de osteonecrose são rigidez, moimha e dor nas articulações (especialmente na anca, joelho e ombro) e dificuldade de movimentos. Por favor informe o seu médico se notar qualquer um destes sintomas.
- Os fatores de risco para o desenvolvimento desta doença incluem: há quanto tempo toma medicamentos anti-HIV, se toma corticosteroides, a quantidade de álcool que bebe, o funcionamento do seu sistema imunitário e ter peso a mais.

Outros medicamentos e Fuzeon

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Incluem-se os medicamentos obtidos sem receita médica e os medicamentos à base de plantas. Fuzeon mostrou não interferir com outros medicamentos anti-VIH, nem com a rifampicina (um antibiótico).

Fuzeon com alimentos e bebidas

A administração de Fuzeon pode ser feita com ou sem alimentos. Ainda assim, tem de respeitar as instruções incluídas nos folhetos informativos dos outros medicamentos que está a utilizar.

Gravidez e amamentação

- Se está grávida, se pensa que pode estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Não deve utilizar Fuzeon exceto se houver indicação expressa do seu médico.
- A amamentação não é recomendada em mulheres que vivem com VIH, uma vez que a infeção pelo VIH pode ser transmitida ao bebé através do leite materno. Se estiver a amamentar ou planeia vir a amamentar, deve falar com o seu médico o mais rapidamente possível.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se fizeram estudos dos efeitos do Fuzeon na capacidade de conduzir ou utilizar ferramentas ou máquinas. Se sentir tonturas durante o tratamento com Fuzeon não conduza, não utilize ferramentas ou máquinas.

Fuzeon contém sódio

Fuzeon contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Fuzeon

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Como preparar e injetar Fuzeon

Fuzeon deve ser administrado por meio de uma injeção por baixo da pele – o que se designa injeção “subcutânea”. A secção 7 informa-o sobre como preparar Fuzeon e como deve proceder para administrar a si próprio a injeção.

Que quantidade utilizar

- A dose recomendada é de 90 mg duas vezes por dia para adultos e adolescentes (16 anos e maiores de 16 anos).
- A dose é administrada por meio de uma injeção de 1 ml por baixo da pele.
- É melhor utilizar Fuzeon à mesma hora do dia.
- Tente espaçar as doses em intervalos de tempo semelhantes e de acordo com o que lhe for mais conveniente – por exemplo, uma boa altura para o fazer poderá ser logo que acordar e ao deitar.

Veja mais instruções sobre como utilizar Fuzeon no final deste folheto (ver Secção 7). Nesta secção encontram-se descritas as instruções sobre como preparar Fuzeon e como deve proceder para administrar a si próprio a injeção.

Se utilizar mais Fuzeon do que deveria

Se utilizar mais Fuzeon do que deveria, fale com um médico ou dirija-se a um hospital de imediato. Leve consigo a embalagem do medicamento.

Caso se tenha esquecido de utilizar Fuzeon

- Caso se tenha esquecido de utilizar uma dose, utilize-a logo que se lembre. No entanto, se faltarem menos de 6 horas para a altura prevista da dose seguinte, não utilize a dose que se esqueceu de utilizar.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar Fuzeon

- Deve continuar a utilizar este medicamento até o seu médico lhe dizer para parar. Se parar ou interromper o seu tratamento, o VIH presente no seu sangue poderá tornar-se resistente ao Fuzeon mais depressa do que se continuasse o tratamento regularmente sem interrupções.
- O VIH existente no seu sangue pode, eventualmente, tornar-se resistente ao Fuzeon. Se tal acontecer, o número de partículas de vírus no seu sangue pode aumentar. Nesta altura, o seu médico pode decidir interromper o seu tratamento com Fuzeon. O seu médico vai discutir consigo esta situação nessa altura.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pare de utilizar Fuzeon e contacte um médico de imediato, se notar qualquer um dos efeitos secundários graves seguintes – pode precisar de tratamento médico urgente:

- Reação alérgica (hipersensibilidade) – os sinais podem incluir: erupções cutâneas, temperatura elevada ou arrepios, sensação de enjoo ou enjoo, suores ou tremores.
- Este efeito secundário é raro (afeta menos de 1 em 1 000 pessoas). O facto de ter estes sintomas não significa obrigatoriamente que seja alérgico a este medicamento.

Fale com o seu médico se tiver efeitos secundários no local da injeção

Os efeitos secundários mais frequentes (afetam mais de 1 em 10 pessoas) são problemas no local do corpo onde é administrada a injeção. Provavelmente, vai ter uma ou mais das seguintes reacções, de natureza ligeira a moderada:

- vermelhidão
- inchaço
- comichão
- nódoas negras
- espessamento da pele ou nódulos
- dor ou sensibilidade

Estas reacções podem surgir durante a primeira semana de tratamento e normalmente duram até 7 dias. No caso de ter qualquer uma destas reacções, não deixe de utilizar Fuzeon, até que possa discutir o assunto com o seu médico.

As reacções podem agravar-se com a repetição da injeção no mesmo local do corpo. Também podem agravar-se quando a injeção é feita mais profundamente do que devia (por exemplo no músculo).

Raramente terá uma infecção num local onde foi administrada uma injeção individual. Para diminuir o risco de ocorrência de infecção, é importante que siga as instruções indicadas na Secção 7.

Fuzeon pode causar uma acumulação de um tipo de proteína, chamada amiloide, por baixo da pele no local de injeção. Pode sentir nódulos por baixo da pele. Contacte o seu médico, se isto se verificar.

Outros efeitos secundários possíveis

Muito frequentes (*afetam mais de 1 em 10 pessoas*)

- diarreia
- náuseas
- perda de peso
- dor e formigueiro nas mãos, pés ou pernas

Frequentes (*afetam menos de 1 em 10 pessoas*)

- pneumonia
- infecção do ouvido
- aumento dos gânglios (nódulos linfáticos)
- inflamação dos olhos (conjuntivite)
- gripe ou sintomas gripais
- inflamação das cavidades da testa
- congestão nasal
- anorexia
- azia
- inflamação do pâncreas
- diminuição do apetite
- diabetes
- pesadelos
- tonturas
- tremores
- ansiedade ou irritação
- dificuldade de concentração
- diminuição da sensibilidade
- acne
- vermelhidão cutânea
- eczema
- pele seca
- verrugas
- dores musculares
- cálculos renais
- fraqueza
- sangue na urina
- alterações observadas em análises ao sangue (aumento da gordura no sangue)

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Fuzeon

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis de Fuzeon ou de Água para preparações injetáveis, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Depois de preparada, a solução injetável deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente deve ser conservada no frigorífico (2°C - 8°C) e utilizada nas 24 horas seguintes.

Não utilize este medicamento caso detete partículas no pó ou na solução depois de adicionar a Água para preparações injetáveis. Não utilize a Água para preparações injetáveis caso detete partículas no frasco ou se a água estiver turva.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Fuzeon

- A substância ativa é a enfuvirtida. Cada frasco para injetáveis contém 108 mg de enfuvirtida. Após reconstituição com o solvente fornecido, 1 ml de solução reconstituída contém 90 mg de enfuvirtida.
- Os outros componentes são:

Pó

Carbonato de sódio anidro
Manitol
Hidróxido de sódio
Ácido clorídrico

Solvente

Água para preparações injetáveis

Ver secção 2 “Fuzeon contém sódio”.

Qual o aspeto de Fuzeon e conteúdo da embalagem

Fuzeon pó e solvente para solução injetável apresenta-se numa embalagem contendo:

60 frascos para injetáveis de Fuzeon
60 frascos para injetáveis de Água para preparações injetáveis que é utilizada para reconstituir Fuzeon pó
60 seringas de 3 ml
60 seringas de 1 ml
180 toalhetes embebidos em álcool.

Esta embalagem tem tudo o que precisa para preparar e administrar as injeções de Fuzeon, durante 30 dias.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante responsável pela libertação do lote

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

7. GUIA PASSO-A-PASSO PARA INJETAR FUZEON

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Deve falar com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Como proceder caso seja canhoto

Neste folheto, as figuras mostram pessoas dextros. Se for canhoto proceda de acordo com o que é natural para si. Provavelmente, vai preferir:

- segurar a seringa com a mão esquerda e
- segurar o frasco entre o polegar e o indicador da sua mão direita.

Quando deve ter ajuda de alguém

Pode sentir alguma dificuldade inicial quando fizer a injeção em alguns locais como o braço. No caso de precisar de ajuda peça ao seu companheiro, a um amigo ou a um familiar. Pode desejar pedir a alguém que o acompanhe a assistir a uma sessão de treino com o seu médico ou enfermeiro.

As suas seringas

As seringas fornecidas com este medicamento apresentam um sistema de proteção da agulha colorido. Este sistema não é removível da agulha e cobre a mesma após a utilização a fim de reduzir o risco de picada acidental de outra pessoa. Embora estas seringas apresentem esta característica de segurança, é

importante que elimine as seringas utilizadas de forma correta. Siga as instruções que lhe foram dadas pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Instruções de segurança

- Lave bem as mãos. Desta forma diminuirá o risco de infecção bacteriana.
- Depois de lavar as mãos, não toque em mais nada exceto no medicamento ou no material necessário para a administração.
- Não toque na agulha enquanto estiver a preparar a seringa.
- Não toque na parte de cima dos frascos depois de os ter limpo com álcool.
- Não utilize artigos cuja embalagem tenha sido aberta. Certifique-se que nenhum dos artigos do seu kit foi aberto antes da utilização.
- Nunca utilize nem partilhe agulhas que tenham sido utilizadas.
- Nunca utilize uma seringa que apresente uma agulha torta ou danificada.
- Nunca misture o medicamento com água da torneira.
- Nunca injete o medicamento juntamente com outro medicamento injetável.
- Injete o Fuzeon unicamente por baixo da pele (“injecção subcutânea”).
- Não injete Fuzeon nas suas veias (“injecção intravenosa”) ou nos seus músculos (“injecção intramuscular”).
- Coloque todo o material utilizado no recipiente com tampa especial para eliminação. Proceda deste modo, mesmo que os frascos contenham ainda medicamento não utilizado ou Água para preparações injetáveis, uma vez que só devem ser utilizados uma vez. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas acerca da eliminação segura destes artigos.

A informação que se segue é um guia simples com as instruções passo-a-passo para injetar o seu medicamento.

Passo A: Preparação

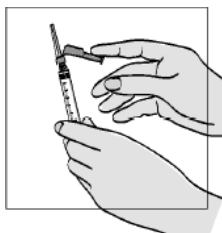
1. Reúna o seguinte material:
 - Um frasco de Fuzeon (recipiente de vidro contendo pó branco)
 - Um frasco de Água para preparações injetáveis (recipiente de vidro contendo um líquido transparente e incolor)
 - Uma seringa de 3 ml (seringa maior) com uma agulha de 25 mm
 - Uma seringa de 1 ml (seringa mais pequena) com uma agulha de 13 mm
 - Três toalhetes embebidos em álcool
 - Recipiente com tampa especial para eliminação segura do material
2. Abra as embalagens das seringas e retire a tampa dos frascos
 - Deite fora as embalagens e a tampa dos frascos no recipiente com tampa especial para eliminação
 - Coloque as seringas e os frascos numa superfície limpa
3. Lave cuidadosamente as mãos
 - Depois de lavar as mãos não toque em nada exceto no material para proceder à injeção e no local onde vai administrar a injeção
4. Limpe a parte de cima dos frascos

- Passe um toallete embebido em álcool na parte de cima de cada frasco (rolha de borracha). Deixe secar ao ar.
- Certifique-se que não toca nas rolhas de borracha depois de as ter limpo. Se isso acontecer deve limpá-las novamente.

Passo B: Misturar Fuzeon

Retirar a Água para preparações injetáveis

1. Segure na **seringa grande, de 3 ml**. Com o dedo indicador mova o sistema de proteção da agulha colorido para trás, afastando-o da agulha.

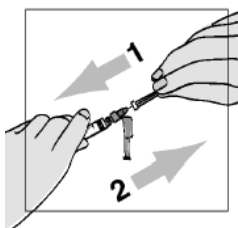


2. Para garantir que a agulha está fixa na seringa:

- segure na proteção de plástico sob o sistema de proteção
- ajuste o conjunto agulha e proteção suavemente no sentido dos ponteiros do relógio. Não utilize muita força uma vez que a agulha pode soltar-se.

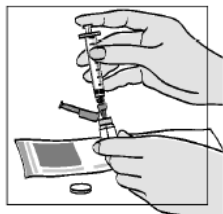
3. Para retirar a proteção de plástico transparente:

- empurre-a na direção do corpo da seringa e depois remova-a no sentido contrário.



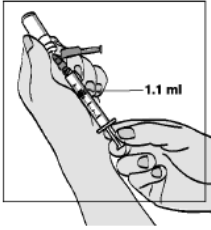
4. Retire 1,1 ml de ar.

5. Insira a agulha da seringa na rolha de borracha do frasco que contém a Água para preparações injetáveis e pressione o êmbolo, injetando o ar.



6. Vire suavemente o frasco ao contrário. **Certifique-se que a ponta da agulha se encontra abaixo da superfície da Água para preparações injetáveis, para prevenir a entrada de bolhas de ar na seringa.**

7. Puxe o êmbolo lentamente para trás até a água atingir a marca de 1,1 ml. **Tenha em atenção que o frasco contém mais líquido do que precisa (2 ml); só tem de retirar 1,1 ml para preparar corretamente a sua injeção.**



8. Bata suavemente na seringa para obrigar eventuais bolhas de ar a subir.

- Se entrar demasiado ar na seringa, pressione suavemente o êmbolo para empurrar o ar para dentro do frasco.
- Depois retire novamente a água.
- Certifique-se que fica com 1,1 ml de Água para preparações injetáveis na seringa.
- Este passo pode ser repetido até que a quantidade correta de Água para injetáveis fique na seringa.

9. Remova a agulha do frasco. **Certifique-se que nunca toca na agulha com as mãos nem com mais nada.**

10. Deite fora o frasco e a Água para preparações injetáveis no recipiente com tampa especial para eliminação - este frasco é de utilização única.

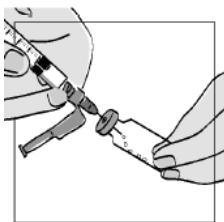
Injetar a Água para preparações injetáveis no frasco de Fuzeon pó

1. Bata suavemente no frasco de Fuzeon para soltar o pó.

2. Segure o corpo da seringa, já com água, e perfure a rolha de borracha do frasco de Fuzeon pó com a agulha fazendo um ângulo ligeiro com esta.

3. Pressione o êmbolo da seringa lentamente.

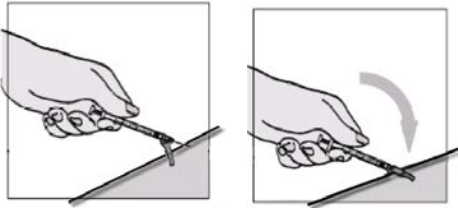
- Deixe que a água passe lentamente para dentro do frasco.
- Tenha cuidado para que a água não entre de repente em contacto com o pó porque isso pode provocar espuma.
- A formação de espuma pode prolongar o tempo de dissolução.



4. Depois de adicionar toda a Água para preparações injetáveis no frasco de Fuzeon, retire a seringa do frasco.

5. Segure no corpo da seringa com uma mão e, numa superfície plana, empurre suavemente o sistema de proteção colorido para baixo até este cobrir a agulha.

- Quando isto acontecer vai ouvir um estalido. Não deve usar a mão livre para voltar a colocar o sistema de proteção sobre a agulha.



6. Deite fora a seringa no recipiente com tampa especial para eliminação.

Misturar a Água para preparações injetáveis com o Fuzeon pó

1. Bata levemente no frasco com a ponta do dedo até o pó começar a dissolver-se. **Nunca agite o frasco ou o vire ao contrário - isto origina demasiada espuma.**

2. Quando o pó começar a dissolver-se, o frasco pode ser colocado em repouso até dissolução completa.

- O pó pode demorar até 45 minutos a dissolver-se na solução.
- Após a adição da Água para preparações injetáveis, pode também rolar cuidadosamente o frasco entre a palma das mãos, até o pó estar completamente dissolvido.
- Este procedimento pode reduzir o tempo de dissolução do pó.

3. Depois da dissolução completa do pó

- Deixe assentar quaisquer bolhas que se tenham formado.
- Se ainda houver bolhas, bata suavemente de lado no frasco para ajudar a desfazê-las.

4. É importante verificar se existem partículas no líquido.

- Se observar partículas no líquido, não utilize o medicamento.
 - Deite fora o frasco no recipiente com tampa especial para eliminação ou devolva-o à farmácia.
- Depois, recomece o procedimento com um novo frasco de Fuzeon pó.

5. Se tocar acidentalmente na rolha de borracha, certifique-se que a limpa novamente com outro toalhete embebido em álcool.

6. Quando a dose de pó estiver misturada com a Água para preparações injetáveis, deve ser utilizada imediatamente. Se não for, guarde-a no frigorífico e utilize-a nas 24 horas seguintes.

- Antes de utilizar, deixe que o líquido retome a temperatura ambiente.

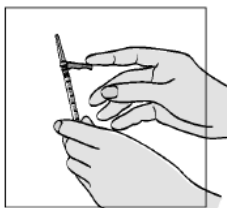
7. Se preparar as duas doses do dia ao mesmo tempo, certifique-se que utiliza um novo conjunto de seringas, Água para preparações injetáveis e Fuzeon para cada dose.

Passo C: Preparação da injeção

Retirar Fuzeon para a seringa de 1 ml

1. Limpe novamente a parte de cima do frasco de Fuzeon com outro toalhete embebido em álcool.

2. Segure na seringa de **1 ml (seringa pequena)**. Com o dedo indicador mova o sistema de proteção da agulha colorido para trás, afastando-o da agulha.

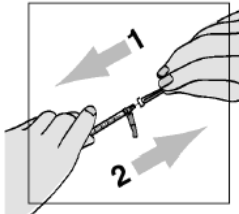


3. Para garantir que a agulha está fixa à seringa:

- segure na proteção de plástico sob o sistema de proteção
- ajuste o conjunto agulha e proteção rodando suavemente e empurrando-o na direção do corpo da seringa.

4. Para retirar a proteção de plástico transparente:

- empurre-a na direção do corpo da seringa e depois remova-a no sentido contrário.



5. Retire 1 ml de ar, puxando o êmbolo.

- Faça-o com cuidado e devagar - para não ultrapassar a marca de 1 ml nem correr o risco do êmbolo sair.

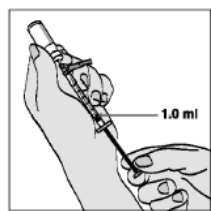
6. Insira a agulha da seringa na rolha de borracha do frasco de Fuzeon e pressione o êmbolo, injetando o ar.

7. Vire o frasco ao contrário suavemente.

Certifique-se que a ponta da agulha se encontra sempre abaixo da superfície da solução para impedir que as bolhas de ar entrem para dentro da seringa.

8. Puxe lentamente o êmbolo para trás até a solução atingir a marca de 1,0 ml.

- Faça-o com cuidado e devagar - para não ultrapassar a marca de 1 ml nem correr o risco do êmbolo sair.



9. Bata suavemente com a ponta do dedo na seringa para obrigar as bolhas de ar a subir.

Se entrar demasiado ar na seringa, pressione suavemente o êmbolo para injetar o ar de novo no frasco.

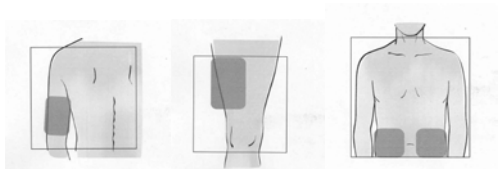
- Depois retire novamente o líquido.
- Certifique-se que tem 1,0 ml de líquido na seringa (ou a quantidade prescrita pelo seu médico, se for diferente).
- Este passo pode ser repetido até ter a quantidade correta de líquido na seringa.

10. Retire a seringa do frasco.

Passo D: Injetar Fuzeon

Nota: O seu médico ou enfermeiro pode sugerir-lhe outra técnica de injeção que se adapte melhor ao seu caso.

Onde Injetar



- Fuzeon é administrado por meio de uma injeção de 1 ml por baixo da pele – que se designa injeção “subcutânea”.
- Pode proceder à injeção no braço, na parte da frente da coxa ou na zona do estômago (abdómen).
- Altere o local de injeção em cada injeção.
- Não administre uma injeção num local onde ainda tenha uma reação resultante da injeção de uma dose anterior. Verifique que não há qualquer local onde possa ter ocorrido uma reação, pressionando a pele para identificar eventuais nódulos.
- Não deve injetar em zonas em que o cinto ou cós da sua roupa possa causar irritação.
- Não deve injetar no umbigo ou num local onde tenha manchas, cicatrizes ou nódoas negras.

Limpar o local de injeção

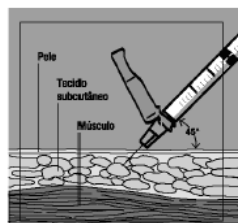
Limpe a zona a injetar com um toalhete embebido em álcool. Faça-o com movimentos circulares, de dentro para fora. Deixe secar ao ar completamente.

Inserir a agulha e injetar

1. Segure uma prega de pele, a maior possível, sem que lhe doa.



2. Insira a agulha na pele formando um ângulo de 45° com esta.



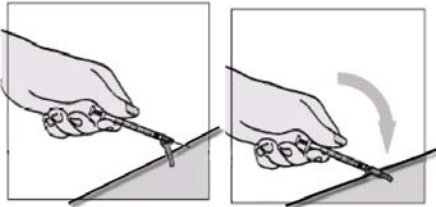
3. Depois de inserir a agulha:
 - liberte a pele
 - com a mão livre, segure no corpo da seringa para equilibrar e impedir que se mova.
4. Empurre o êmbolo com o polegar da outra mão para injetar líquido.

- depois de administrar toda a dose retire a agulha da pele.

Depois de retirar a agulha

1. Segure no corpo da seringa com uma mão.
 - depois numa **superfície plana**, empurre suavemente o sistema de proteção colorido para baixo até este cobrir a agulha.
 - quando isto acontecer vai ouvir um estalido.

Não deve usar a mão livre para voltar a colocar o sistema de proteção sobre a agulha.



2. Deite fora a seringa num recipiente com tampa especial para eliminação.
3. Se houver sangue no local onde administrou a injeção, cubra a pele com um penso.

Passo E: Eliminação do material utilizado

- Deite fora todos os artigos utilizados diretamente no recipiente com tampa especial para eliminação. Proceda deste modo, mesmo que os frascos contenham ainda medicamento não utilizado ou de Água para preparações injetáveis, uma vez que só devem ser utilizados uma vez.
- Mantenha este recipiente fechado e fora do alcance das crianças.
- Informe-se como deve eliminar o recipiente, junto do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro, se tiver dúvidas acerca da eliminação segura deste material.