

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Fuzeon 90 mg/ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 viala vsebuje 108 mg enfuvirtida.

Vsak ml pripravljene raztopine vsebuje 90 mg enfuvirtida.

Pomožne snovi z znanim učinkom: natrij. Vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Bel do sivo bel liofiliziran prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Fuzeon je v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje bolnikov, okuženih s HIV-1, in neuspešno zdravljenih z režimi zdravljenja, ki so vsebovali vsaj eno od zdravil iz vsakega od naslednjih protiretrovirusnih razredov: zaviralcev proteaz, nenukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze in nukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze, ali bolnikov, ki prejšnjih protiretrovirusnih režimov zdravljenja ne prenašajo (glejte poglavje 5.1).

Pri odločanju o novem režimu zdravljenja za bolnike, pri katerih je bil protiretrovirusni režim zdravljenja neuspešen, moramo skrbno preučiti anamnezo zdravljenja posameznega bolnika in vzorce mutacij, povezane z različnimi zdravili. Če je mogoče, lahko testiramo rezistenco (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Fuzeon naj predpisujejo zdravniki z izkušnjami pri zdravljenju okužbe s HIV.

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki ≥ 16 let: priporočeni odmerek zdravila Fuzeon je 90 mg dvakrat na dan, injicirano subkutano v nadlaket, sprednjo stran stegna ali trebuh.

V primeru izpuščenega odmerka zdravila Fuzeon je treba bolnikom naročiti, naj vzamejo izpuščeni odmerek takoj ko je mogoče. Če pa je do naslednjega rednega odmerka manj kot 6 ur, potem naj izpuščenega odmerka ne vzamejo.

Starejši: pri bolnikih, starejših od 65 let, ni izkušenj.

Otroci ≥ 6 let in mladostniki: izkušnje pri otrocih so omejene (glejte poglavje 5.2). Pri kliničnih preskušanjih je bil uporabljen način odmerjanja, prikazan v preglednici 1.

Preglednica 1 Odmerjanje pri otrocih

Telesna masa (kg)	Odmerek injekcije dvakrat na dan (mg/odmerek)	Volumen injicirane raztopine (90 mg enfuvirtida na ml)
11,0 do 15,5	27	0,3 ml
15,6 do 20,0	36	0,4 ml
20,1 do 24,5	45	0,5 ml
24,6 do 29,0	54	0,6 ml
29,1 do 33,5	63	0,7 ml
33,6 do 38,0	72	0,8 ml
38,1 do 42,5	81	0,9 ml
≥ 42,6	90	1,0 ml

Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Fuzeon pri otrocih pod 6 let ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic: pri bolnikih z okvaro ledvic, vključno z bolniki v programu dialize, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter: za določitev priporočil za odmerjanje zdravila Fuzeon pri bolnikih z okvaro jeter ni podatkov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Način uporabe

Zdravilo Fuzeon dajemo samo kot subkutano injekcijo. Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Fuzeon je treba jemati kot del kombiniranega režima zdravljenja. Prosimo, glejte tudi povzetke glavnih značilnosti zdravila za druga protiretrovirusna zdravila, ki se uporabljajo v kombinaciji. Kot velja za druga protiretrovirusna zdravila, enfuvirtid optimalno kombiniramo z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, za katere je bolnikov virus občutljiv (glejte poglavje 5.1).

Bolnikom moramo povedati, da zdravilo Fuzeon ne ozdravi okužbe z virusom HIV-1.

Študije na živalih so pokazale, da lahko enfuvirtid oslabi nekatere funkcije imunskega sistema (glejte poglavje 5.3). V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Fuzeon opazili povišan delež nekaterih bakterijskih okužb, najbolj opazen je bil večji delež pljučnice. Vendar pa povečano tveganje za nastanek bakterijske pljučnice, povezane z uporabo zdravila Fuzeon, s poznejšimi epidemiološkimi podatki niso potrdili.

Preobčutljivostne reakcije so občasno povezovali z zdravljenjem z enfuvirtidom, v redkih primerih so se preobčutljivostne reakcije ponovile ob ponovni uvedbi zdravila. Dogodki so vključevali osip, vročino, slabost in bruhanje, mrzlico, rigor, nizek krvni tlak in povišane serumske koncentracije jetrnih transaminaz v različnih kombinacijah in možno primarno reakcijo imunskih kompleksov, dihalno stisko ter glomerulonefritis. Bolniki, pri katerih se pojavijo znaki ali simptomi sistemske preobčutljivostne reakcije, morajo z zdravljenjem z enfuvirtidom prenehati in takoj poiskati zdravniško pomoč. Zdravljenja z enfuvirtidom pri bolnikih, pri katerih so se pojavili sistemski znaki in simptomi v skladu s preobčutljivostno reakcijo, ki se šteje za povezano z enfuvirtidom, ne smemo

ponovno uvesti. Dejavniki tveganja, na osnovi katerih bi lahko predvideli pojav ali resnost preobčutljivosti za enfuvirtid, niso bili določeni.

Bolezni jeter: varnosti in učinkovitosti enfuvirtida pri bolnikih s pomembnimi predhodnimi obolenji jeter niso posebej raziskovali. Bolniki s kroničnim hepatitisom B in C, ki prejemajo protiretrovirusna zdravila, so izpostavljeni povečanemu tveganju za hude in potencialno smrtne jetrne neželene dogodke. Nekaj bolnikov, vključenih v preskušanja faze III, je bilo okuženih tudi s hepatitisom B/C. Pri njih dodatek zdravila Fuzeon ni povečal pojavnosti jetrnih dogodkov. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja za hepatitis B ali C, prosimo, glejte tudi ustrezna navodila za ta zdravila.

Dajanje zdravila Fuzeon posameznikom, ki niso okuženi z virusom HIV-1, lahko povzroči nastanek protiteles proti enfuvirtidu, ki navzkrižno reagirajo s HIV glikoproteinom 41. To ima lahko za posledico lažno pozitiven HIV-test s testom anti-HIV ELISA.

Pri bolnikih z oslABLJENO jetrno funkcijo ni izkušenj. Pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično okvaro in bolnikih, ki so v programu dialize, so na voljo le omejeni podatki. Zdravilo Fuzeon moramo pri teh skupinah bolnikov uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Sindrom imunske reaktivacije: pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART – "*combination antiretroviral therapy*") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis carinii* povzročena pljučnica. Kakršne koli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno.

Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja.

Osteonekroza: čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART) ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Klinično pomembna farmakokinetična medsebojna delovanja med enfuvirtidom in sočasno danimi zdravili, ki se presnavljajo z encimi CYP450, niso pričakovana.

Vpliv enfuvirtida na presnovo sočasno dajanih zdravil: enfuvirtid v *in vivo* študiji presnove pri ljudeh v priporočenem odmerku 90 mg dvakrat na dan ni zaviral presnove substratov s CYP3A4 (dapson), CYP2D6 (debrisokvin), CYP1A2 (kofein), CYP2C19 (mefenitoin) in CYP2E1 (klorzoksazon).

Vpliv sočasno dajanih zdravil na presnovo enfuvirtida: v ločenih farmakokinetičnih študijah medsebojnega delovanja sočasno dajanje ritonavirja (močnega zaviralca CYP3A4) ali sakvinavirja v kombinaciji z obnovitvenim odmerkom ritonavirja ali rifampicina (močnega induktorja CYP3A4) ni povzročilo klinično pomembnih sprememb farmakokinetike enfuvirtida.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost: Ni zadostnih podatkov in dobro nadziranih študij pri nosečnicah. Študije na živalih ne kažejo na škodljive vplive na razvoj plodu. Enfuvirtid naj se med nosečnostjo uporablja samo, če možna korist upravičuje možno tveganje za plod.

Dojenje: Ni znano, ali se enfuvirtid izloča v materino mleko. Priporočljivo je, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo, da se prepreči prenos virusa HIV in druge možne neželene učinke pri dojenih dojenčkih.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene. Ni dokazov, da bi enfuvirtid lahko spremenil bolnikovo sposobnost vožnje in upravljanja strojev, vendar pa je treba upoštevati profil neželenih dogodkov enfuvirtida (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnih značilnosti

Podatki o varnosti se v glavnem nanašajo na združene rezultate študij TORO 1 in TORO 2 v 48. tednu (glejte poglavje 5.1). Podatki o varnosti so izraženi kot število bolnikov z neželenim učinkom na 100 bolnikovih let izpostavljenosti (razen za reakcije na mestu injiciranja).

Najpogosteje poročani neželeni učinki so bile reakcije na mestu injiciranja, diareja in navzea. Dodatek zdravila Fuzeon temeljnemu protiretrovirusnemu zdravljenju v splošnem ni povečal pogostnosti ali resnosti večine neželenih učinkov.

b. Neželeni učinki, prikazani v preglednici

Preglednica 2 predstavlja dogodke, ki so bili pogosteje opaženi pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Fuzeon in optimizirano temeljno zdravljenje, kot pri tistih, ki so prejeli samo optimizirano temeljno zdravljenje. Navedeni so tisti s povečanjem, korigiranim glede na izpostavljenost, za vsaj 2 bolnika z dogodkom na 100 bolnikovih let. Statistično značilno povečanje je bilo pri pljučnici in limfadenopatiji. Večina neželenih učinkov je bila blage ali zmerne intenzitete. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih MedDRA in pogostnosti. Za razvrstitev pogostnosti je uporabljen naslednji dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2 Neželeni učinki, ki so jih pripisali zdravljenju z zdravilom Fuzeon v kliničnih preskušanjih TORO 1 in TORO 2 skupaj

Organski sistem Pogostnost	Neželeni učinek
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i> pogosti	sinusitis, papilomi kože, gripa, pljučnica, ušesne okužbe
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i> pogosti	limfadenopatija
<i>Presnovne in prehranske motnje</i> pogosti	zmanjšan apetit, anoreksija, hipertrigliceridemija, sladkorna bolezen
<i>Psihiatrične motnje</i> pogosti	tesnoba, nočne more, razdražljivost
<i>Bolezni živčevja</i> zelo pogosti pogosti	periferna nevropatija hipestezija, motnje v pozornosti, tremor
<i>Očesne bolezni</i> pogosti	konjunktivitis
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i> pogosti	vrtoглаvica
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i> pogosti	nazalna kongestija
<i>Bolezni prebavil</i> pogosti	pankreatitis, gastroezofagealna refluksna bolezen
<i>Bolezni kože in podkožja</i> pogosti	suha koža, seboroični ekcem, eritem, akne
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i> pogosti	mialgija
<i>Bolezni sečil</i> pogosti	ledvični kamni, hematurija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i> zelo pogosti pogosti	zmanjšanje telesne mase bolezen podobna gripi, astenija

c. Opis izbranih neželenih učinkov

Reakcije na mestu injiciranja

Reakcije na mestu injiciranja so bile najpogostejši neželeni učinek, o katerem so poročali in so se pojavile pri 98 % bolnikov (preglednica 3). Velika večina lokalnih reakcij na mestu injiciranja se je pojavila v prvem tednu dajanja zdravila Fuzeon, povezane pa so bile z blago do zmerno bolečino ali neugodjem na mestu injiciranja brez omejevanja vsakodnevnih dejavnosti. Jakost bolečine in neugodja

se ni povečevala s trajanjem zdravljenja. Znaki in simptomi so v splošnem trajali 7 dni ali manj. Pri 1,5 % bolnikov so se pojavile okužbe na mestu injiciranja (vključno z abscesi in celulitisom).

Preglednica 3 Povzetek posameznih znakov/simptomov, značilnih za lokalne reakcije na mestu injiciranja, združenih iz študij TORO 1 in TORO 2 (% bolnikov).

		n = 663	
Delež prenehanja zdravljenja zaradi lokalnih interakcij na mestu injiciranja		4 %	
Vrsta dogodkov	Fuzeon + optimizirano temeljno zdravljenje ^a	% dogodkov, ki predstavljajo reakcije 3. stopnje	% dogodkov, ki predstavljajo reakcije 4. stopnje
bolečina/neugodje	96,1 %	11,0 % ^b	0 % ^b
rdečina	90,8 %	23,8 % ^c	10,5 % ^c
zatrđlina	90,2 %	43,5 % ^d	19,4 % ^d
vozlíči in ciste	80,4 %	29,1 % ^e	0,2 % ^e
srbenje	65,2 %	3,9 % ^f	ni na voljo
ehkimoza	51,9 %	8,7 % ^g	4,7 % ^g

^aKatera koli stopnja resnosti.

^bStopnja 3 = huda bolečina, ki zahteva analgetike (ali narkotične analgetike za ≤ 72 ur) in/ali omejuje običajne aktivnosti; stopnja 4 = huda bolečina, ki zahteva hospitalizacijo ali podaljšanje hospitalizacije, povzroči smrt ali trajno ali pomembno nezmožnost/nesposobnost, ali ogroža življenje ali je zdravstveno pomembna.

^cStopnja 3 = povprečni premer ≥ 50 mm, toda < 85 mm; stopnja 4 = povprečni premer ≥ 85 mm.

^dStopnja 3 = povprečni premer ≥ 25 mm, toda < 50 mm; stopnja 4 = povprečni premer ≥ 50 mm.

^eStopnja 3 = ≥ 3 cm; stopnja 4 = če izceja.

^fStopnja 3 = refraktarno za lokalno zdravljenje, ali ki zahteva peroralno ali parenteralno zdravljenje; stopnja 4 = ni definirano.

^gStopnja 3 = > 3 cm, toda ≤ 5 cm; stopnja 4 = > 5 cm.

Prišlo je tudi do manjšega števila preobčutljivostnih reakcij, pripisanih enfuvirtidu, v nekaterih primerih se je ob ponovni uvedbi zdravila reakcija ponovila (glejte poglavje 4.4).

Drugi neželeni učinki

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART) nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročajo o avtoimunskih boleznih (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART). Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Kot peptid lahko enfuvirtid povzroči kožno amiloidozo na mestu injiciranja.

Patološke laboratorijske vrednosti

Večina bolnikov med študijo ni imela spremembe v katerem koli laboratorijskem parametru za oceno toksičnosti, razen za tiste, ki so navedeni v preglednici 4. Eozinofilija (večja kot zgornja referenčna vrednost > 0,7 x 10⁹/l) se je v 48. tednu pojavila v večjem deležu med bolniki v skupini, ki je prejela zdravilo Fuzeon (12,4 bolnika z dogodkom na 100 bolnikovih let), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli samo optimizirano temeljno zdravljenje (5,6 bolnika z dogodkom na 100 bolnikovih let). Če upoštevamo višji prag za eozinofilijo (> 1,4 x 10⁹/l), je bolnikovi izpostavljenosti prilagojen delež eozinofilije enak v obeh skupinah (1,8 bolnikov z dogodkom na 100 bolnikovih let).

Preglednica 4 Izpostavljenosti prilagojene patološke laboratorijske vrednosti stopnje 3 in 4 pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Fuzeon in optimizirano temeljno zdravljenje in samo optimizirano temeljno zdravljenje, opažene pri več kot 2 bolnikih z dogodkom na 100 bolnikovih let

Razvrstitev laboratorijskih parametrov	Fuzeon + optimizirano temeljno zdravljenje na 100 bolnikovih let	samo optimizirano temeljno zdravljenje na 100 bolnikovih let
n (celokupna izpostavljenost bolnikovih let)	663 (557,0)	334 (162,1)
ALT		
stopnja 3 (> 5-10 x zgornja referenčna vrednost)	4,8	4,3
stopnja 4 (> 10 x zgornja referenčna vrednost)	1,4	1,2
hemoglobin		
stopnja 3 (6,5-7,9 g/dl)	2,0	1,9
stopnja 4 (< 6,5 g/dl)	0,7	1,2
kreatinin fosfokinaza		
stopnja 3 (> 5-10 x zgornja referenčna vrednost)	8,3	8,0
stopnja 4 (> 10 x zgornja referenčna vrednost)	3,1	8,6

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja. Največji odmerek, dan podkožno kot posamezni odmerek 12 bolnikom v kliničnem preskušanju, je bil 180 mg. Ti bolniki niso izkusili nobenih neželenih učinkov, ki niso bili opaženi s priporočenim odmerkom. V študijah programa predhodne dostopnosti (Early Access Program study) je en bolnik enkrat prejel 180 mg zdravila Fuzeon v enkratnem odmerku. Posledično ni občutil nobenih neželenih učinkov.

Za preveliko odmerjanje enfuvirtida ni specifičnega antidota. Zdravljenje prevelikega odmerjanja naj sestavljajo splošni podporni ukrepi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, oznaka ATC: J05AX 07.

Mehanizem delovanja: enfuvirtid spada v terapevtski razred, imenovan zaviralci zlitja. Je zaviralec strukturnega preurejanja HIV-1 glikoproteina 41 in deluje s specifično zunajcelično vezavo na to virusno beljakovino ter tako prepreči zlitje virusne celične membrane in celične membrane tarčne celice ter onemogoči vstop virusne RNA v tarčno celico.

Protivirusno delovanje *in vitro*: dovzetnost za enfuvirtid 612 HIV rekombinant, ki vsebuje env-gene iz vzorcev HIV-RNA, odvzetih ob izhodišču bolnikom v študijah faze III, je dala geometrično sredino

EC₅₀ 0,259 µg/ml (geometrična sredina + 2SD = 1,96 µg/ml) v preskusu vstopa rekombinantnega fenotipa HIV. Enfuvirtid je zaviral tudi zlitje celica-celica, posredovano z ovojnico HIV-1. Študije kombinacij enfuvirtida z reprezentativnimi predstavniki različnih protivirusnih razredov so pokazale dodatne sinergistične protivirusne aktivnosti in odsotnost antagonizma. Razmerje med *in vitro* dovzetnostjo HIV-1 za enfuvirtid in zaviranjem replikacije HIV-1 pri ljudeh ni bilo ugotovljeno.

Odpornost proti protiretrovirusnim zdravilom: nepopolna virusna supresija lahko vodi v razvoj odpornosti proti zdravilom za eno ali več sestavin režima zdravljenja.

In vitro odpornost proti enfuvirtidu: izolati HIV-1 z zmanjšano dovzetnostjo za enfuvirtid, ki imajo substitucije aminokislin (AK) 36-38 ektodomene glikoproteina 41, so bili izbrani *in vitro*. Te substitucije so bile korelirane z različnimi stopnjami zmanjšane dovzetnosti za enfuvirtid v lokacijsko usmerjenih mutantah HIV.

In vivo odpornost proti enfuvirtidu: v kliničnih študijah faze III so rekombinante HIV, vsebujoče env-gene iz vzorcev HIV-RNA, odvzetih do 24. tedna pri 187 bolnikih, pokazale > 4-krat zmanjšano dovzetnost za enfuvirtid v primerjavi z ustreznimi vzorci, odvzetimi pred zdravljenjem. Od tega je 185 (98,9 %) env-genov imelo specifične substitucije v regiji AK 36-45 glikoproteina 41. Substitucije, opažene s padajočo pogostnostjo, so bile na AK položajih 38, 43, 36, 40, 42 in 45. Vsaka specifična posamezna substitucija na teh ostankih v glikoproteinu 41 je povzročila zmanjšanje razpona od izhodiščne vrednosti v rekombinantni dovzetnosti virusa za enfuvirtid. Geometrična sredina sprememb je bila v razponu od 15,2-krat za V38M do 41,6-krat za V38A. Primeri multiplih substitucij so bili nezadostni za določitev pravih substitucij ali njihovih učinkov na virusno dovzetnost za enfuvirtid. Razmerje teh substitucij do *in vivo* učinkovitosti enfuvirtida ni bilo ugotovljeno. Padec virusne občutljivosti je bil koreliran s stopnjo odpornosti pred zdravljenjem na režim temeljnega zdravljenja (glejte preglednico 6).

Navzkrižna odpornost: zaradi svoje nove virusne tarče je enfuvirtid enako učinkovit *in vitro* proti divjemu tipu laboratorijskih in kliničnih izolatov in tudi proti tistim z odpornostjo proti 1, 2 ali 3 drugim razredom protiretrovirusnih učinkovin (nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze, nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze in zaviralci proteaz). Nasprotno se za mutacije v AK 36-45 glikoproteina 41, ki dajejo odpornost proti enfuvirtidu, ne bi pričakovalo, da bi dale navzkrižno odpornost proti drugim razredom protiretrovirusnih učinkovin.

Klinični farmakodinamski podatki

Študije pri bolnikih, ki so že prejeli protiretrovirusna zdravila: klinično učinkovitost zdravila Fuzeon (v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi učinkovinami) na plazemske koncentracije HIV-RNA in število celic CD4 so preiskovali v dveh randomiziranih, multicentričnih, nadzorovanih študijah (TORO 1 in TORO 2) zdravila Fuzeon, ki sta trajali 48 tednov. 995 bolnikov so vključili v skupino, ki so jo nameravali zdraviti. Demografski podatki bolnikov so vključevali izhodiščno mediano vrednost HIV-1 RNA 5,2 log₁₀kopij/ml za zdravilo Fuzeon in optimizirano temeljno zdravljenje ter 5,1 log₁₀kopij/ml za optimizirano temeljno zdravljenje, izhodiščno mediano vrednost števila celic CD4 88 celic/mm³ za zdravilo Fuzeon in optimizirano temeljno zdravljenje in 97 celic/mm³ za optimizirano temeljno zdravljenje. Bolniki so bili predhodno izpostavljeni mediani 12 protiretrovirusnih zdravil za mediano obdobje 7 let. Vsi bolniki so prejeli optimizirano temeljno zdravljenje, ki je vključevalo 3 do 5 protiretrovirusnih učinkovin, izbranih na podlagi bolnikovega predhodnega poteka zdravljenja, kot tudi izhodiščnih genotipskih in fenotipskih meritev virusne odpornosti.

Delež bolnikov, ki so dosegli virusno breme < 400 kopij/ml v 48 tednih je bil 30,4 % med bolniki, zdravljenimi z zdravilom Fuzeon in optimiziranim temeljnim zdravljenjem v primerjavi z 12 % med bolniki, ki so prejeli le optimizirano temeljno zdravljenje. Povprečni porast števila celic CD4 je bil večji pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Fuzeon in optimizirano temeljno zdravljenje, kot pri bolnikih, ki so prejeli samo optimizirano temeljno zdravljenje (glejte preglednico 5).

Preglednica 5 Izidi randomiziranega zdravljenja v 48. tednu (združenih študij TORO 1 in TORO 2, ITT)

Izidi	Fuzeon + optimizirano temeljno zdravljenje 90 mg dvakrat na dan (n = 661)	Optimizirano temeljno zdravljenje (n = 334)	Razlika med shemama zdravljenja	95-% interval zaupanja	p-vrednost
HIV-1 RNA log spremembe od izhodiščne vrednosti (log ₁₀ kopij/ml)*	-1,48	-0,63	srednja vrednost po metodi najmanjših kvadratov (LSM - least squares mean) -0,85	-1,073, -0,628	< 0,0001
število celic CD4+ Sprememba od izhodiščne vrednosti (celic/mm ³)#	+91	+45	LSM 46,4	25,1; 67,8	< 0,0001
Upad HIV-RNA ≥ 1 log od izhodiščne vrednosti**	247 (37,4 %)	57 (17,1 %)	razmerje obetov 3,02	2,16; 4,20	< 0,0001
HIV RNA < 400 kopij/ml**	201 (30,4 %)	40 (12,0 %)	razmerje obetov 3,45	2,36; 5,06	< 0,0001
HIV RNA < 50 kopij/ml**	121 (18,3 %)	26 (7,8 %)	razmerje obetov 2,77	1,76; 4,37	< 0,0001
prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov/istočasna bolezen/patološka laboratorijska vrednost†	9 %	11 %			
prekinitev zdravljenja zaradi reakcij na mestu injiciranja‡	4 %	ni na voljo			
prekinitev zaradi drugih vzrokov †φ§	13 %	25 %			

* Osnovane na rezultatih združenih podatkov TORO 1 in TORO 2 pri populaciji ITT. Pri posameznikih, ki v 48. tednu niso bili spremljani, so terapijo prekinili ali imeli virološki neuspeh, je bilo virusno breme zamenjano z vrednostjo zadnje meritve (zadnja vrednost prenesena naprej – LOCF - last value carried forward).

Zadnja vrednost prenesena naprej.

** M-H test: prekinitev zdravljenja ali virološki neuspehi smatrani kot neuspehi.

† Odstotki, osnovani na populaciji za proučevanje varnosti, ki so prejeli zdravilo Fuzeon + optimizirano temeljno zdravljenje (n = 663) in optimizirano temeljno zdravljenje (n = 334). Število bolnikov, ki terapije niso zamenjali: n = 112.

φ Po mnenju preiskovalca.

§ Vključuje prekinitev zaradi prekinitev spremljanja, zavrnitve zdravljenja in ostale vzroke.

Terapija zdravila Fuzeon in optimizirano temeljno zdravljenje je bila povezana z večjim številom bolnikov, ki so dosegli < 400 kopij/ml (ali < 50 kopij/ml) med vsemi podskupinami, osnovanimi na izhodiščni vrednosti CD4, izhodiščni vrednosti HIV-1 RNA, številu predhodnih protiretrovirusnih zdravil ali številu aktivnih protiretrovirusnih zdravil v shemi z optimiziranim temeljnim zdravljenjem. Kakor koli so v obeh shemah zdravljenja bolniki z izhodiščnim CD4 > 100 celic/mm³, izhodiščno HIV-1 RNA < 5,0 log kopij/ml, z ≤ 10 predhodnimi protiretrovirusnimi zdravili in/ali drugimi aktivnimi protiretrovirusnimi zdravili v shemi optimiziranega temeljnega zdravljenja, verjetneje dosegli HIV-1 RNA < 400 kopij/ml (ali < 50 kopij/ml) (glejte preglednico 6).

Preglednica 6 Delež bolnikov, ki so v 48. tednu dosegli < 400 kopij/ml in < 50 kopij/ml po podskupinah (združeni TORO 1 in TORO 2, ITT)

Podskupine	HIV-1 RNA < 400 kopij/ml		HIV-1 RNA < 50 kopij/ml	
	Fuzeon + optimizirano temeljno zdravljenje 90 mg dvakrat na dan (n = 661)	optimizirano temeljno zdravljenje (n = 334)	Fuzeon + optimizirano temeljno zdravljenje 90 mg dvakrat na dan (n = 661)	optimizirano temeljno zdravljenje (n = 334)
Izhodiščna HIV-1 RNA < 5,0 log ₁₀ ¹ kopij/ml	118/269 (43,9 %)	26/144 (18,1 %)	77/269 (28,6 %)	18/144 (12,5 %)
Izhodiščna HIV-1 RNA ≥ 5,0 log ₁₀ ¹ kopij/ml	83/392 (21,2 %)	14/190 (7,4 %)	44/392 (11,2%)	8/190 (4,2 %)
celokupno število predhodnih protiretrovirusnih zdravil ≤ 10 ¹	100/215 (46,5 %)	29/120 (24,2 %)	64/215 (29,8 %)	19/120 (15,8 %)
celokupno število predhodnih protiretrovirusnih zdravil > 10 ¹	101/446 (22,6 %)	11/214 (5,1 %)	57/446 (12,8 %)	7/214 (3,3 %)
0 aktivnih protiretrovirusnih zdravil v temeljni terapiji ^{1,2}	9/112 (8,0 %)	0/53 (0 %)	4/112 (3,5 %)	0/53 (0 %)
1 aktivno protiretrovirusno zdravilo v temeljni terapiji ^{1,2}	56/194 (28,9 %)	7/95 (7,4 %)	34/194 (17,5 %)	3/95 (3,2 %)
≥ 2 aktivni protiretrovirusni zdravili v temeljni terapiji ^{1,2}	130/344 (37,8 %)	32/183 (17,5 %)	77/334 (22,4 %)	22/183 (12,0 %)

¹Prekinitve ali virološki neuspehi, smatrani kot neuspeh.

²Osnovani na rezultatih genotipske občutljivosti (GSS-Genotypic Sensitivity Score).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti enfuvirtida so bile vrednotene pri odraslih bolnikih in otrocih, okuženih z virusom HIV-1.

Absorpcija: absolutna biološka uporabnost po subkutanem dajanju 90 mg enfuvirtida v trebuh je bila 84,3 ± 15,5 %. Povprečna (± SD) C_{max} je bila 4,59 ± 1,5 µg/ml, AUC je bila 55,8 ± 12,1 µg*ur/ml. Absorpcija enfuvirtida po subkutanem dajanju je sorazmerna danemu odmerku v razponu odmerkov od 45 do 180 mg. Absorpcija odmerka 90 mg po subkutanem dajanju je primerljiva pri injiciranju v abdomen, stegno ali nadlaket. V štirih ločenih študijah (n = 9 do 12) so povprečne plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja pred naslednjim odmerkom obsegale vrednosti od 2,6 do 3,4 µg/ml.

Porazdelitev: volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja po intravenskem dajanju enfuvirtida v odmerku 90 mg je bil $5,5 \pm 1,1$ l. Enfuvirtid se v plazmi, okuženi s HIV, v 92 % veže na plazemske beljakovine prek razpona plazemskih koncentracij od 2 do 10 $\mu\text{g/ml}$. Veže se predvsem na albumine in v manjšem obsegu na α -1 kisle glikoproteine. V *in vitro* študijah druga zdravila niso izpodrivala enfuvirtida z njegovih vezalnih mest in tudi enfuvirtid ni izpodrival drugih zdravil z njihovih vezalnih mest. Pri bolnikih, okuženih s HIV, so poročali o zanemarljivo majhnih vrednosti enfuvirtida v cerebrospinalni tekočini.

Biotransformacija: kot za peptid se za enfuvirtid pričakuje, da bo podvržen razgradnji v svoje sestavne aminokisliline s posledično predelavo aminokislilin iz telesnih zalog za ponovno uporabo. *In vitro* mikrosomalne študije pri ljudeh ter *in vivo* študije kažejo, da enfuvirtid ni zaviralec encimov CYP450. V *in vitro* mikrosomalnih ter hepatocitnih študijah pri ljudeh s hidrolizo amidne skupine C-terminalnega konca aminokisliline fenilalanina nastane deamidiran presnovek, tvorba tega presnovka ni odvisna od NADPH. Presnovek zaznamo v človeški plazmi po dajanju enfuvirtida, z AUC v obsegu od 2,4 do 15 % AUC enfuvirtida.

Izločanje: očistek enfuvirtida po intravenskem dajanju 90 mg je bil $1,4 \pm 0,28$ l/h, razpolovni čas izločanja je bil $3,2 \pm 0,42$ h. Po 90-mg subkutanem odmerku enfuvirtida je razpolovni čas enfuvirtida $3,8 \pm 0,6$ h. Študije masnega ravnovesja za določanje poti izločanja enfuvirtida pri ljudeh niso bile izvedene.

Jetrna okvara: farmakokinetike enfuvirtida pri bolnikih z oslabljenim delovanjem jeter niso proučevali.

Ledvična okvara: analiza podatkov plazemskih koncentracij pri bolnikih v kliničnih preskušanjih je pokazala, da očistek enfuvirtida pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro ni spremenjen v klinično pomembnem obsegu. Rezultati študije pri bolnikih z okvaro ledvic so pokazali, da je bil AUC enfuvirtida pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali končno ledvično odpovedjo povečan v povprečju za 43 – 62 % v primerjavi z bolniki z normalno ledvično funkcijo. Hemodializa ni signifikantno spremenila očistka enfuvirtida. Med hemodializo se je odstranilo manj kot 13 % odmerka. Pri bolnikih z okvaro ledvične funkcije prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Starejši: farmakokinetike enfuvirtida niso proučevali pri bolnikih, starejših od 65 let.

Spol in telesna masa: analiza podatkov o plazemskih koncentracijah pri bolnikih v kliničnih preskušanjih je pokazala, da je očistek enfuvirtida ne glede na telesno maso 20 % nižji pri ženskah v primerjavi z moškimi in poraste s povečanjem telesne mase ne glede na spol (20 % višji pri bolniku s telesno maso 100 kg in 20 % nižji pri bolniku s telesno maso 40 kg v primerjavi z referenčnim bolnikom s telesno maso 70 kg). Vendar pa te spremembe niso klinično pomembne in prilagajanje odmerka ni potrebno.

Rasa: analiza podatkov o plazemskih koncentracijah pri bolnikih v kliničnih preskušanjih je pokazala, da se očistek enfuvirtida pri Afroameričanih v primerjavi z belci ne razlikuje. Druge farmakokinetične študije ne kažejo razlik med Azijci in belci po prilagajanju telesne mase.

Pediatrična populacija: farmakokinetiko enfuvirtida so proučevali pri 37 pediatričnih bolnikih. Plazemske koncentracije enfuvirtida pri odmerku 2 mg/kg dvakrat na dan (največji 90 mg dvakrat na dan) so bile podobne kot pri odraslih bolnikih, ki so prejeli odmerek 90 mg dvakrat na dan. Pri 25 pediatričnih bolnikih, starih od 5 do 16 let, ki so prejeli odmerek 2 mg/kg dvakrat na dan v nadlaket, sprednjo stran stegna ali trebuh, je bila povprečna AUC v stanju dinamičnega ravnovesja $54,3 \pm 23,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, C_{max} je bila $6,14 \pm 2,48$ $\mu\text{g/ml}$ in C_{trough} $2,93 \pm 1,55$ $\mu\text{g/ml}$.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in vpliva na pozni razvoj zarodka ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Dolgotrajnih študij kancerogenosti pri živalih niso izvajali.

Študije na morskih prašičkih so pokazale, da enfuvirtid lahko povzroči pozno kontaktno preobčutljivost. Na podganjem modelu za ugotavljanje odpornosti proti okužbi gripe so opazili oslABLJENO nastajanje IFN- γ . Odpornost proti gripi in okužbi s streptokoki je bila pri podganah le malo zmanjšana. Pomen teh dognanj za klinično uporabo ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

natrijev karbonat
manitol
natrijev hidroksid
klorovodikova kislina

Vehikel

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Prašek

4 leta

Vehikel

4 leta

Rok uporabnosti po rekonstituciji

Po rekonstituciji shranjujte v hladilniku (2-8 °C).

Podatki pri uporabi kažejo kemijsko in fizikalno stabilnost 48 ur pri 5 °C, če je zdravilo zaščiteno pred svetlobo.

Z mikrobiološkega stališča moramo zdravilo uporabiti takoj. V nasprotnem primeru so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika. V normalnih razmerah naj ne bi presegali 24 ur pri 2 do 8 °C, razen če je bila rekonstitucija opravljena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Prašek

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

Vehikel

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek

Viala: 3 ml viala, brezbarvno steklo tipa 1
Zamašek: zamašek iz gume (brez lateksa)
Pokrov: aluminijast pokrov z zaporko, ki se sproži

Vehikel

Viala: 2 ml viala, brezbarvno steklo tipa 1
Zamašek: zamašek iz gume (brez lateksa)
Pokrov: aluminijast pokrov z zaporko, ki se sproži

Velikost pakiranja

60 vial praška za raztopino za injiciranje
60 vial vehikla
60 3-ml injekcijskih brizg
60 1-ml injekcijskih brizg
180 alkoholnih zložencev

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Pred prvo uporabo naj zdravstveni delavec bolnike pouči o uporabi in dajanju zdravila Fuzeon.

Zdravilo Fuzeon lahko pripravimo samo z 1,1 ml vode za injekcije. Bolnike morate poučiti, da dodajo vodo za injekcije in nato s konico prsta narahlo trkajo na vialo, dokler se prašek ne začne raztapljati.

Viale nikoli ne smejo stresati ali je obračati z vrhom navzdol, da bi mešali vsebino – to bi povzročilo čezmerno penjenje. Po tem ko se prašek začne raztapljati, lahko vialo odložijo, da se prašek popolnoma raztopi. Da se prašek popolnoma raztopi v raztopini, lahko traja do 45 minut. Bolnik lahko po dodatku vode za injekcije vialo narahlo povalja med dlanmi, dokler vsebina ni popolnoma raztopljena, kar lahko skrajša čas, potreben za popolno raztopitev praška. Pred odvzemom raztopine za dajanje naj bolnik pregleda vialo, da se zagotovi, da je vsebina popolnoma raztopljena, bistra in brez mehurčkov ali vidnih delcev. Če so vidni delci, vialo ne sme uporabiti in jo mora zavreči ali vrniti v lekarno.

Viala z vehiklom vsebuje 2 ml vode za injekcije. Od tega se mora za rekonstitucijo praška odvzeti 1,1 ml. Bolnike je treba poučiti, da zavržejo preostalo količino vehikla v viali.

Zdravilo Fuzeon ne vsebuje konzervansa. Ko je raztopina pripravljena, jo je treba nemudoma injicirati. Če pripravljene raztopine ni mogoče injicirati takoj, jo moramo do uporabe hraniti v hladilniku in uporabiti v 24 urah. Ohlajeno pripravljeno raztopino moramo pred injiciranjem segreti na sobno temperaturo.

1 ml pripravljene raztopine injiciramo subkutano v nadlaket, trebuh ali sprednjo stran stegna. Injiciramo drugam, kot je bila dana prejšnja injekcija, in na mesto, kjer trenutno ni reakcije po injiciranju. Viala je primerna samo za enkratno uporabo; neuporabljene dele moramo zavreči.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/252/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 27. maj 2003
Datum zadnjega podaljšanja: 27. maj 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (Glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Fuzeon 90 mg/ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
enfuvirtid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 viala vsebuje 108 mg enfuvirtida.
1 ml pripravljene raztopine vsebuje 90 mg enfuvirtida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Viala s praškom vsebuje tudi natrijev karbonat (brezvodni), manitol, natrijev hidroksid in klorovodikovo kislino.
1 viala z vehiklom vsebuje 2 ml vode za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Vsebina škatle:
60 vial s praškom za raztopino za injiciranje
60 vial z vehiklom
60 3-ml injekcijskih brizg
60 1-ml injekcijskih brizg
180 alkoholnih zložencev

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za subkutano uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo
Pripravljeno raztopino shranjujte v hladilniku

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Preostanek vode za injekcije v viali z vehiklom je po odvzemu 1,1 ml, potrebnega za rekonstitucijo, treba zavreči

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/252/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**PRIMARNA ZUNANJA OVOJNINA ZA VIALE FUZEON****1. IME ZDRAVILA**

Fuzeon 90 mg/ml prašek za raztopino za injiciranje
enfuvirtid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 viala vsebuje 108 mg enfuvirtida.
1 ml pripravljene raztopine vsebuje 90 mg enfuvirtida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Viala vsebuje tudi natrijev karbonat (brezvodni), manitol, natrijev hidroksid in klorovodikovo kislino.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za injiciranje

60 vial s praškom za raztopino za injiciranje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za subkutano uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo
Pripravljeno raztopino shranjujte v hladilniku

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/252/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI FUZEONA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Fuzeon 90 mg/ml prašek za raztopino za injiciranje
enfuvirtid
za subkutano uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

108 mg enfuvirtida

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

PRIMARNA ZUNANJA OVOJNINA ZA VIALE Z VODO ZA INJEKCIJE

1. IME ZDRAVILA

vehikel za raztopino
voda za injekcije

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

vehikel za parenteralno uporabo
V tej škatli je 60 vial po 2 ml vode za injekcije

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ta voda za injekcije je namenjena za pripravo raztopine za injiciranje zdravila Fuzeon 90 mg/ml prašek za raztopino za injiciranje za subkutano uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Preostanek vode za injekcije v viali z vehiklom je po odvzemu 1,1 ml, potrebnega za rekonstitucijo, treba zavreči

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/252/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI VODE ZA INJEKCIJE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

vehikel za raztopino
voda za injekcije
za subkutano uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Fuzeon 90 mg/ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje enfuvirtid

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Fuzeon in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Fuzeon
3. Kako jemati zdravilo Fuzeon
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Fuzeon
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za injiciranje zdravila Fuzeon po korakih

1. Kaj je zdravilo Fuzeon in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Fuzeon

Zdravilo Fuzeon vsebuje učinkovino enfuvirtid in spada v skupino zdravil, ki se imenujejo protiretrovirusna zdravila.

Kdaj naj se uporablja zdravilo Fuzeon

Zdravilo Fuzeon uporabljamo za zdravljenje virusa humane imunske pomanjkljivosti (HIV) – v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili pri bolnikih, ki so okuženi z virusom HIV.

- Vaš zdravnik vam je predpisal zdravilo Fuzeon, da bi vam pomagal nadzirati vašo okužbo s HIV.
- Fuzeon ni zdravilo za ozdravitev okužbe s HIV.

Kako deluje zdravilo Fuzeon

Virus HIV napada celice v vaši krvi, ki se imenujejo CD4 ali T-celice. Virus mora imeti stik s celico in vanjo vstopiti, zato da se lahko v njej razmnožuje. Zdravilo Fuzeon pomaga tako, da ta vstop prepreči.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Fuzeon

Ne jemljite zdravila Fuzeon, če

- ste alergični na enfuvirtid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- Če niste prepričani, se pred začetkom uporabe zdravila Fuzeon pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Fuzeon se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:

- ste imeli v preteklosti kakršne koli težave s pljuči,
- ste imeli v preteklosti kakršne koli težave z ledvicami,
- imate kronični hepatitis B ali C ali drugo jetrno bolezen – obstaja večja verjetnost, da se ob jemanju tega zdravila pojavijo resne težave z jetri.

Znaki predhodnih okužb

Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) in z oportunističnimi okužbami v anamnezi se lahko kmalu po začetku anti-HIV zdravljenja pojavijo znaki in simptomi vnetja, povezani s prejšnjimi okužbami. Menijo, da so ti simptomi posledica okrevanja imunskega sistema. To izboljšanje omogoča telesu, da se brani pred okužbami, ki so bile prej prisotne brez očitnih simptomov. Če opazite kakršne koli znake okužbe, prosimo, da o tem takoj obvestite zdravnika.

Znaki avtoimunskih bolezni

Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršne koli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabeledost, oslabeledost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost zaradi potrebnega zdravljenja, nemudoma obvestite zdravnika.

Bolniki z jetrno boleznijo

Bolniki s kroničnim hepatitisom B ali C, ki prejemajo zdravljenje proti virusu HIV, imajo večje tveganje za resne težave z jetri. Če ste imeli v preteklosti bolezen jeter, se o tem pogovorite z vašim zdravnikom.

Bolezni kosti (osteonekroza)

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirano zdravljenje proti virusu HIV, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza. To je bolezen, pri kateri kostno tkivo odmre zaradi izgube prekrvitve kosti (odmiranje kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti).

- Znaki osteonekroze so togost sklepa, bolečine (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave z gibljivostjo. Če opazite katerega od teh simptomov, prosimo obvestite zdravnika.
- Dejavniki tveganja za pojav te bolezni vključujejo: čas jemanja zdravil proti virusu HIV, jemanje kortikosteroidov, količino zaužitega alkohola, kako dobro deluje vaš imunski sistem in če imate preveliko telesno maso.

Druga zdravila in zdravilo Fuzeon

Obvestite svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli zdravilo. To vključuje tudi zdravila brez recepta in zdravila rastlinskega izvora. Za zdravilo Fuzeon so dokazali, da medsebojno ne deluje z vašimi drugimi zdravili proti HIV ali z rifampicinom (antibiotik).

Zdravilo Fuzeon skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Fuzeon lahko uporabite ob obroku ali brez njega. Vendar pa se še vedno morate ravnati po navodilih za uporabo vaših drugih zdravil, ki jih jemljete.

Nosečnost in dojenje

- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Zdravila Fuzeon ne smete uporabiti, razen če vam je vaš zdravnik to izrecno naročil.
- Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka. Če dojite ali razmišljate tem, da bi dojili, se glede tega čim prej pogovorite z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Možnih učinkov zdravila Fuzeon na vašo sposobnost vožnje avtomobila ali uporabe orodij oziroma upravljanja strojev niso preskušali. Ne vozite in ne uporabljajte orodij ali upravljajte strojev, če se med prejemanjem zdravila Fuzeon počutite omotični.

Zdravilo Fuzeon vsebuje natrij

Zdravilo Fuzeon vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Fuzeon

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kako pripraviti in injicirati zdravilo Fuzeon

Zdravilo Fuzeon je treba dati kot injekcijo tik pod kožo – 'subkutana' injekcija. Poglavje 7 opisuje, kako pripraviti zdravilo Fuzeon in kako si lahko injekcijo date sami.

Koliko zdravila uporabiti

- Priporočeni odmerek je 90 mg dvakrat na dan, za odrasle in mladostnike (stare 16 let in več).
- To damo kot 1-ml injekcijo tik pod kožo.
- Najbolje je, da zdravilo Fuzeon uporabimo vsak dan ob istem času.
- Poskusite odmerke razporediti enakomerno tako, da vam bo najbolj ustrezalo – na primer zgodaj zjutraj, ko vstanete, in nato zgodaj zvečer.

Nadaljnji napotki, kako uporabljati zdravilo Fuzeon, so navedeni na koncu tega navodila za uporabo (glejte poglavje 7). Tam boste našli navodila, kako pripraviti zdravilo Fuzeon in kako si dati injekcijo.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Fuzeon, kot bi smeli

Če ste uporabili odmerek zdravila Fuzeon, ki je večji od priporočenega, se posvetujte z zdravnikom ali takoj pojdite v bolnišnico. Vzemite zdravilo s seboj.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Fuzeon

- Če ste pozabili uporabiti odmerek, ga vzemite, kakor hitro se spomnite. Vendar pa ne vzemite pozabljenega odmerka, če je do naslednjega rednega odmerka še manj kot 6 ur.
- Nikoli ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Fuzeon

- Zdravilo uporabljajte tako dolgo, dokler vam tako svetuje vaš zdravnik. Če prenehate z uporabo zdravila in v vašem zdravljenju pride do prekinitve, to lahko pospeši pojav, da postane virus HIV v vaši krvi odporen na zdravilo Fuzeon. To je manj verjetno, če boste zdravilo jemali redno in brez prekinitev v zdravljenju.
- Virus HIV v vaši krvi lahko sčasoma postane odporen na zdravilo Fuzeon. Če se bo to zgodilo, bodo koncentracije virusa v krvi ponovno pričele rasti. Takrat se bo zdravnik lahko odločil, da prekinete z zdravljenjem z zdravilom Fuzeon. V tem primeru se bo zdravnik z vami o tem posebej pogovoril.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Prenehajte jemati zdravilo Fuzeon in takoj poiščite zdravnika, če opazite katerega koli od sledečih resnih neželenih učinkov – morda boste potrebovali urgentno zdravniško pomoč:

- alergijska reakcija (preobčutljivost) – znaki vključujejo: izpuščaj, visoko telesno temperaturo ali mraženje, slabost ali bruhanje, potenje ali tresenje.

Ta neželeni učinek je redek (pojavi se pri manj kot 1 od 1.000 bolnikov). Ti znaki še ne pomenijo zagotovo, da ste preobčutljivi na to zdravilo.

Obvestite svojega zdravnika, če se neželeni učinki pojavijo na mestu injiciranja.

Najpogostejši neželeni učinki (pojavi se pri več kot 1 od 10 bolnikov) so težave na delu telesa, kjer dobite injekcijo. Najbrž boste imeli eno ali več od naslednjih blagih do zmernih reakcij:

- rdečina,
- oteklina,
- občutek srbenja,
- modrice,
- zatrdela koža ali izbokline,
- bolečina, občutek razbolelosti ali občutljivost.

Te reakcije se lahko pojavijo v prvem tednu zdravljenja in običajno trajajo 7 dni ali manj. Po tem času se ponavadi ne poslabšajo. Če se pri vas pojavijo te reakcije, ne prenehajte z jemanjem zdravila Fuzeon, ampak se o njih pogovorite z zdravnikom.

Reakcije so lahko hujše, če injiciranje ponavljate na istem delu telesa. Lahko so hujše tudi v primeru, kadar je injekcija dana globlje, kot je namenjeno (na primer v mišico). V redkih primerih se lahko pojavi okužba na posameznem mestu injiciranja. Pomembno je, da se ravnate po navodilih v poglavju 7, ker s tem zmanjšate tveganje za okužbo.

Zdravilo Fuzeon lahko pod kožo na mestu injiciranja povzroči kopičenje vrste beljakovine, imenovane amiloid. To lahko občutite kot podkožne grudice. Če se pojavijo pri vas, prosimo, obvestite svojega zdravnika.

Drugi možni neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- driska,
- občutek slabosti,
- izguba telesne mase,

- bolečina in občutek otrplosti dlani, stopal ali nog.

Pogosti (pojaviijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- pljučnica,
- ušesne okužbe,
- otečene žleze (bezgavke),
- vnetje očesne veznice (konjunktivitis),
- gripa ali gripi podobni simptomi,
- vnetje sinusov,
- zamašen nos,
- neješčnost,
- zgaga,
- vnetje trebušne slinavke,
- zmanjšan apetit,
- sladkorna bolezen,
- nočne more,
- omotičnost,
- tresenje (tremor),
- občutek tesnobe ali razdraženosti,
- pomanjkanje koncentracije,
- zmanjšana pozornost,
- akne,
- pordela koža,
- izpuščaj,
- suha koža,
- bradavice,
- bolečine v mišicah,
- ledvični kamni,
- občutek šibkosti,
- kri v urinu,
- spremembe v izvidih krvnih testov (povišane maščobe v krvi).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Fuzeon

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki vial zdravila Fuzeon ali vode za injekcije poleg oznake Uporabno do. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ko je raztopina za vašo injekcijo pripravljena, jo morate takoj uporabiti. Če je ne uporabite takoj, jo shranite v hladilniku (2 °C - 8 °C) in uporabite v 24 urah.

Ne uporabljajte tega zdravila, če ste v prašku ali raztopini po dodatku vode za injekcije opazili trdne delce. Prav tako ne uporabljajte vode za injekcije, če ste v viali opazili trdne delce ali če je voda motna.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Fuzeon

- Učinkovina je enfuvirtid. 1 viala vsebuje 108 mg enfuvirtida. Po pripravi s priloženim vehiklom 1 ml pripravljene raztopine vsebuje 90 mg enfuvirtida.
- Pomožne snovi so:

Prašek:

brezvodni natrijev karbonat,
manitol,
natrijev hidroksid,
klorovodikova kislina.

Vehikel:

voda za injekcije.

Glejte poglavje 2 »Zdravilo Fuzeon vsebuje natrij«.

Izgled zdravila Fuzeon in vsebina pakiranja

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje zdravila Fuzeon sta v škatli, ki vsebuje:

60 vial zdravila Fuzeon,
60 vial vode za injekcije, ki se uporablja za pripravo raztopine s praškom zdravila Fuzeon,
60 3-ml injekcijskih brizg,
60 1-ml injekcijskih brizg,
180 alkoholnih zložencev.

V tem zavitku je vse, kar potrebujete za pripravo in jemanje vašega zdravila Fuzeon za 30 dni injiciranja.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec odgovoren za sproščanje zdravila

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

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

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7039831

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

7. NAVODILA ZA INJICIRANJE ZDRAVILA FUZEON PO KORAKIH

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Kaj narediti, če ste levičar

Slike v teh navodilih prikazujejo osebe, ki so desničarji. Če ste levičar, naredite, kot se vam zdi najbolj naravno. Najbrž vam bo najbolj ustrezalo, da:

- držite injekcijsko brizgo v levi roki in
- vialo s palcem in kazalcem desnice.

Kdaj naj vam nekdo pomaga

Na začetku je lahko težavno injicirati na nekatera mesta, kot je nadlaket. Če potrebujete pomoč, prosite vašega partnerja, prijatelja ali sorodnika. Lahko tudi prosite nekoga, da gre z vami na usposabljanje za injiciranje pri vašem zdravniku ali medicinski sestri.

Vaše injekcijske brizge

Injekcijske brizge, priložene temu zdravilu, imajo obarvan pripomoček za zaščito igle. Pripomoček je pritrjen na iglo in jo po uporabi pokrije ter s tem zmanjša tveganje, da bi se kdo drug po nesreči zbedel. Čeprav imajo te brizge to varovalno lastnost, je pomembno, da uporabljene injekcijske brizge zavržete pravilno. Prosimo, sledite navodilom, ki ste jih prejeli od vašega zdravnika, farmacevta ali medicinske sestree.

Navodila za varno uporabo

- Temeljito si umijte roke. To bo zmanjšalo tveganje za bakterijske okužbe.
- Ko ste si umili roke, se ne dotikajte ničesar, razen zdravila in pripomočkov.
- Ko držite injekcijsko brizgo, se ne dotikajte igle.
- Ne dotikajte se vrha vial, ko ste ga že očistili z alkoholnim zložencem.

- Odprtih pripomočkov ne uporabljajte. Prepričajte se, da noben del vašega seta ni bil odprt pred uporabo.
- Nikoli ne uporabite ali delite že uporabljenih igel.
- Nikoli ne uporabljajte injekcijske brizge z zvito ali poškodovano iglo.
- Svojega zdravila nikoli ne mešajte z vodo iz pipe.
- Svojega zdravila nikoli ne injicirajte z drugimi zdravili za injiciranje.
- Zdravilo Fuzeon injicirajte le pod kožo (subkutano).
- Ne injicirajte si zdravila Fuzeon v vene (intravensko) ali mišice (intramuskularno).
- Vse uporabljene materiale zavržite v vaš posebni zabojnik za odpadke s pokrovom. To storite tudi z vialami, ki še vsebujejo neporabljeno količino zdravila ali vode za injekcije, ker so le za enkratno uporabo. Če imate kakršna koli vprašanja o varnem odstranjevanju teh predmetov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Spodaj so navedena osnovna navodila po korakih, kako si injicirate vaše zdravilo.

Korak A: začetna priprava

1. Pripravite si vse naslednje potrebščine:
 - eno vialo zdravila Fuzeon (stekleni vsebnik z belim praškom)
 - eno vialo vode za injekcijo (stekleni vsebnik z bistro in brezbarvno tekočino)
 - eno 3 ml injekcijsko brizgo (večja injekcijska brizga) s 25 mm injekcijsko iglo
 - eno 1 ml injekcijsko brizgo (manjša injekcijska brizga) s 13 mm injekcijsko iglo
 - tri alkoholne zložence
 - poseben zabojnik za odpadke s pokrovom za varno odstranjevanje odpadnih snovi.
2. Odprite ovojnino injekcijskih brizg in odstranite pokrovčke vial.
 - Zavržite ovojnino in pokrovčke vial v zabojnik za odpadke s pokrovom.
 - Odložite injekcijski brizgi in viali na čisto površino.
3. Temeljito si umijte roke.
 - Po umivanju rok se ne dotikajte ničesar razen potrebščin za injiciranje in mesta injiciranja.
4. Očistite zgornjo površino vial.
 - Obrišite zgornjo površino vsake viale z novim alkoholnim zložencem. Pustite, da se površina posuši na zraku.
 - Poskrbite, da se gumijastih zgornjih površin po čiščenju ne dotikate. Če se jih dotaknete, jih ponovno očistite.

Korak B: mešanje zdravila Fuzeon

Odvzemite vodo za injekcije

1. Vzemite **veliko, 3-ml injekcijsko brizgo**. S kazalcem potisnite obarvan pripomoček za zaščito igle proč od injekcijske igle.

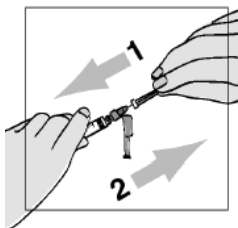


2. Da boste zagotovili, da je injekcijska igla trdno pritrjena na injekcijsko brizgo:

- držite plastični pokrov pod igelno zaščito,
- iglo s pokrovom pritrdite z rahlim zavojem v smeri urinega kazalca. Ne uporabite preveč sile, ker se lahko igla sname.

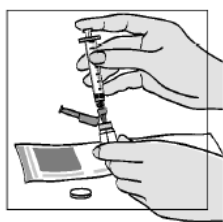
3. Prozoren plastični pokrov odstranite tako, da:

- ga potisnete proti injekcijski brizgi in ga nato snamete z igle.



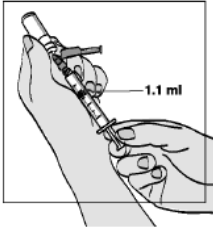
4. Zajemite 1,1 ml zraka v brizgo.

5. Potisnite injekcijsko iglo v gumijasti zamašek viala z vodo za injekcije in pritisnite bat. Tako iztisnete zrak.



6. Nežno obrnite vialo z zgornjo stranjo navzdol. **Prepričajte se, da je vrh igle vedno pod gladino vode za injekcije, da preprečite vstop zračnih mehurčkov v injekcijsko brizgo.**

7. Počasi izvlecite bat, dokler voda ne doseže oznake 1,1 ml. **Prosimo upoštevajte, da viala vsebuje več tekočine, kot je potrebujete (2 ml); za pravilno pripravo vaše injekcije je morate odvzeti le 1,1 ml.**



8. Narahlo potrkajte po injekcijski brizgi, da morebitni zračni mehurčki splavajo na vrh.

- Če v injekcijsko brizgo pride preveč zraka, narahlo pritisnite bat, da iztisnete zrak nazaj v vialo.
- Ponovno odvezemite vodo.
- Prepričajte se, da imate v injekcijski brizgi 1,1 ml vode za injekcije.
Ta korak lahko ponavljate, dokler ni v injekcijski brizgi ustrezne količine vode za injekcije.

9. Izvlecite iglo iz viala. **Pazite, da se igle nikoli ne dotaknete s prsti ali čim drugim.**

10. Vialo in vodo za injekcije zavržite v vaš posebni zabojnik s pokrovom – viala je namenjena samo za enkratno uporabo.

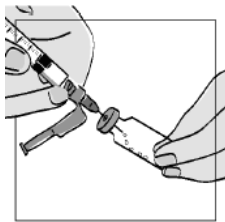
Vbrizganje vode za injekcije v prašek zdravila Fuzeon

1. Narahlo potrkajte na vialo zdravila Fuzeon, da zrahljate prašek.

2. Injekcijsko brizgo, napolnjeno z vodo, držite za osrednji del in potisnite iglo narahlo pod kotom skozi gumijasti zamašek viala.

3. Počasi pritiskajte bat injekcijske brizge.

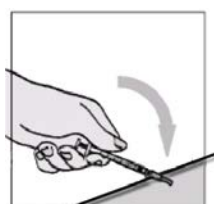
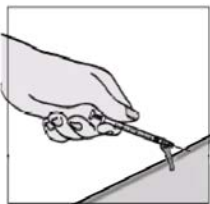
- Voda naj znotraj viala počasi teče navzdol.
- Bodite previdni, da vode prehitro s silo ne iztisnete v prašek, ker to lahko povzroči penjenje.
- Če se pojavi penjenje, lahko traja dalj časa, da se prašek popolnoma raztopi.



4. Potem ko ste v vialo zdravila Fuzeon dodali vso vodo za injekcije, injekcijsko brizgo izvlecite iz viala.

5. Držite injekcijsko brizgo za osrednji del v eni roki in nežno pritisnite na obarvan pripomoček za zaščito igle na ravni podlagi, dokler ne pokrije igle.

- Zaslišali boste klik. Ne uporabljajte vaše proste roke za potisk na pripomoček, da bi pokrili iglo.



6. Injekcijsko brizgo zavrzite v za to določeni zabojnik za odpadke s pokrovom.

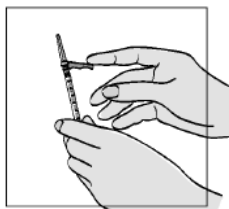
Mešanje vode za injekcije s praškom zdravila Fuzeon

1. Narahlo trkajte na vialo s konico prsta, dokler se prašek ne začne raztapljati. **Viale nikoli ne stresajte, niti je ne obračajte navzdol in navzgor, da bi premešali vsebino – to bi povzročilo čezmerno penjenje.**
2. Ko se prašek začne raztapljati, lahko vialo odložite, da se bo vsebina popolnoma raztopila.
 - Da se prašek raztopi, lahko traja do 45 minut.
 - Vialo lahko po dodajanju vode za injekcije tudi nežno valjate med dlanmi, dokler vsebina ni popolnoma raztopljena.
 - To lahko skrajša čas za popolno raztopitev praška.
3. Ko se je prašek popolnoma raztopil,
 - pustite, da mehurčki, ki so morda nastali, popolnoma izginejo.
 - Če so v viali še vedno mehurčki, narahlo potrkajte na steno vial, da bodo lažje izplavali.
4. Pomembno je, da pregledate videz raztopine, ali vsebuje trdne delce.
 - Če ste v raztopini opazili trdne delce, je ne uporabite.
 - Vialo zavrzite v vsebnik za odpadne snovi s pokrovom ali pa jo vrnite v lekarno. Začnite z novo vialo praška zdravila Fuzeon.
5. Če se po nesreči dotaknete gumijastega zamaška, ga ponovno očistite z alkoholnim zložencem.
6. Ko ste odmerek raztopili z vodo za injekcije, ga morate uporabiti takoj. Če ga ne, ga shranite v hladilnik in uporabite v 24 urah.
 - Pred uporabo pustite, da se raztopina ogreje na sobno temperaturo.
7. Če sočasno pripravljate oba dnevna odmerka, poskrbite, da za vsak odmerek uporabite novo injekcijsko brizgo, novo vodo za injekcije in novo zdravilo Fuzeon.

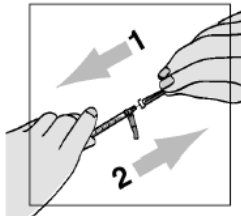
Korak C: priprava pred injiciranjem

Odvzem zdravila Fuzeon v 1-ml injekcijsko brizgo

1. Ponovno obrišite pokrov vial zdravila Fuzeon z novim alkoholnim zložencem.
2. Vzemite **malo, 1-ml injekcijsko brizgo**. S pomočjo kazalca potisnite obarvan pripomoček za zaščito igle proč od injekcijske igle.



3. Da boste zagotovili, da je injekcijska igla trdno pritrjena na injekcijsko brizgo:
 - držite plastični pokrov pod igelno zaščito,
 - iglo s pokrovom pritrdite z rahlim obratom in potiskanjem proti injekcijski brizgi.
4. Prozoren plastični pokrov odstranite tako, da:
 - ga potisnete proti injekcijski brizgi in nato pokrov snamete.



5. Zajemite 1 ml zraka.

- Pazite, da ne boste potegnili bata prehitro – lahko gre preko oznake 1 ml ali izven injekcijske brizge.

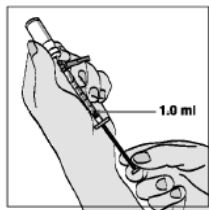
6. Potisnite injekcijsko iglo v gumijasti zamašek viala zdravila Fuzeon in pritisnite bat. Tako iztisnete zrak.

7. Počasi obrnite vialo z zgornjo stranjo navzdol.

Prepričajte se, da je konica igle vedno pod površino raztopine, da preprečite vstop zračnih mehurčkov v injekcijsko brizgo.

8. Počasi izvlecite bat, dokler raztopina ne doseže oznake 1,0 ml.

- Pazite, da ne boste potegnili bata prehitro – lahko gre preko oznake 1 ml ali izven injekcijske brizge.



9. Narahlo potrkajte po injekcijski brizgi, da morebitni zračni mehurčki splavajo na vrh.

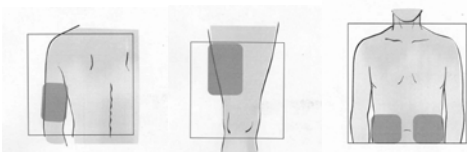
- Če pride v injekcijsko brizgo preveč zraka, narahlo pritisnite bat, da iztisnete zrak nazaj v vialo.
- Ponovno izvlecite raztopino.
- Prepričajte se, da imate v injekcijski brizgi 1,0 ml raztopine (ali drugačno prostornino, če vam je tako predpisal zdravnik).
- Ta korak lahko ponavljate, dokler ni v injekcijski brizgi ustrezne količine raztopine.

10. Injekcijsko brizgo izvlecite iz viale.

Korak D: injiciranje zdravila Fuzeon

Opomba: Vaš zdravnik ali medicinska sestra vam bosta morda predlagala drugačne metode injiciranja, ki vam bodo bolj ustrezale.

Kam injicirati



- Zdravilo Fuzeon dajemo kot 1-ml injekcijo tik pod kožo – imenujemo jo 'subkutana' injekcija.
- Injicirate lahko v zgornji del roke, zgornji del stegna ali področje trebuha (abdomna).

- Za vsako injiciranje izberite drugo mesto kot ste ga uporabili prejšnjič.
- Ne injicirajte v mesto, kjer je še vedno reakcija od prejšnjega odmerka. Preverite vsa mesta injiciranja, kjer bi lahko imeli reakcijo s pritiskom na kožo, da se prepričate, da ni zatrdlin.
- Ne injicirajte v mesta, ki jih lahko draži vaš pas ali rob vaših oblačil.
- Ne injicirajte v bradavice, brazgotine, modrice ali v popek.

Čiščenje mesta injiciranja

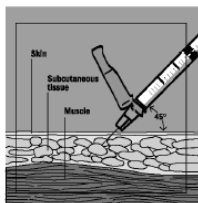
Področje za injiciranje temeljito očistite z alkoholnim zložencem. To storite s krožnimi gibi najprej na mestu injiciranja in nato v spirali navzven. Pustite, da se popolnoma posuši na zraku.

Vstavljanje igle in injiciranje

1. Napravite tako veliko kožno gubo, kot je še mogoče, ne da bi vam bilo neprijetno.



2. Potisnite injekcijsko iglo v kožo pod kotom 45 stopinj.



3. Ko ste iglo vbodli,

- spustite kožo in
- s to prosto roko primite osrednji del injekcijske brizge – tako jo lažje držite pri miru in preprečite premikanje.

4. S palcem druge roke pritisnite bat za injiciranje raztopine.

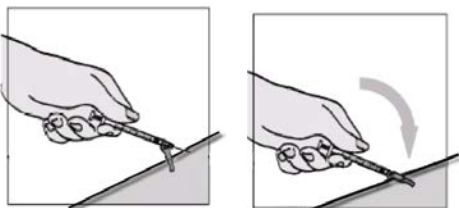
- Ko ste injicirali celoten odmerek, izvlecite iglo iz kože.

Ko ste izvlekli iglo

1. Držite osrednji del injekcijske brizge v eni roki,

- nato nežno pritisnite na obarvani pripomoček za zaščito igle na **ravni podlagi**, dokler ne pokrije igle.
- Zaslišali boste klik.

Ne uporabljajte vaše proste roke za potisk na zaščitni pripomoček, da bi pokrili iglo.



2. Injekcijsko brizgo zavržite v za to določeni zabojnik za odpadke s pokrovom.

3. Če je na mestu vboda kaj krvi, ga prekrijte z obližem.

Korak E: odlaganje uporabljenih potrebščin

- Vse uporabljene predmete zavržite neposredno v za to določeni zabojnik za odpadke s pokrovom. To storite tudi, če vialo vsebujejo neporabljene količine zdravila ali vode za injekcije, saj so namenjene enkratni uporabi.
- Pokrov zabojnika mora biti tesno zaprt, zabojnik pa shranjen na mestu, nedosegljivem otrokom.
- Posvetujte se z vašim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, kako ustrezno zavreči zabojnik.
- Če imate vprašanja ali skrbi v zvezi z varnim odstranjevanjem teh materialov, se prosimo, posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.