

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Fuzeon 90 mg/ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 108 mg enfuvirtida.

Jedan ml rekonstituirane otopine sadrži 90 mg enfuvirtida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: natrij. Sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Bijeli do bjelkasti liofilizirani prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Fuzeon je indiciran u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje bolesnika zaraženih virusom HIV-1 koji su neuspješno liječeni režimima liječenja u koje je bio uključen najmanje jedan lijek iz svake od sljedećih skupina antiretrovirusnih lijekova: inhibitora proteaze, nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze i nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze, ili bolesnika koji ne podnose liječenje prethodnim antiretrovirusnim režimima liječenja (vidjeti dio 5.1).

Kod odlučivanja o novom režimu liječenja za bolesnike koji nisu uspješno odgovorili na neki antiretrovirusni režim liječenja, treba pažljivo proučiti prethodno liječenje pojedinog bolesnika i uzorke mutacija povezanih s različitim lijekovima. Ako je moguće, može se provesti ispitivanje rezistencije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Fuzeon mora propisati liječnik s iskustvom u liječenju HIV infekcije.

Doziranje

Odrasli i adolescenti u dobi od ≥ 16 godina: Preporučena doza lijeka Fuzeon je 90 mg dvaput na dan, injicirana supkutano u nadlakticu, prednju stranu bedra ili trbuh.

U slučaju da propuste dozu lijeka Fuzeon, bolesnike je potrebno uputiti da primijene dozu što je prije moguće. Međutim, ako ima manje od 6 sati do iduće redovne doze, propuštena doza se mora preskočiti.

Starije osobe: Nema iskustva u bolesnika starijih od 65 godina.

Djeca u dobi od ≥ 6 godina i adolescenti: Iskustvo primjene u djece je ograničeno (vidjeti dio 5.2). U kliničkim ispitivanjima primjenjivalo se doziranje prikazano ispod u Tablici 1:

Tablica 1: Doziranje u pedijatrijskih bolesnika

Težina (kg)	Doza po injekciji koja se primjenjuje dvaput na dan (mg/dozi)	Volumen injekcije (90 mg enfuvirtida po 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
$\geq 42,6$	90	1,0 ml

Ne preporučuje se primjena Fuzeona u djece mlađe od 6 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti primjene i djelotvornosti (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije: Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem bubrega, uključujući i one na dijalizi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije: Nisu dostupni podaci za utvrđivanje preporučene doze u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Način primjene

Fuzeon se smije primijeniti samo supkutanom injekcijom. Za uputu o rekonstituciji lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Fuzeon se mora uzimati u sklopu kombiniranog liječenja. Molimo također proučite i odgovarajuće sažetke opisa svojstava lijeka drugih antiretrovirusnih lijekova koji se koriste u odabranoj kombinaciji. Kao i kod drugih antiretrovirusnih lijekova, enfuvirtid je potrebno optimalno kombinirati s drugim antiretrovirusnim lijekovima na koje je virus bolesnika osjetljiv (vidjeti dio 5.1).

Bolesnicima je potrebno reći da Fuzeon neće izliječiti infekciju virusom HIV-1.

Istraživanja na životinjama pokazala su da enfuvirtid može štetno djelovati na neke imunološke funkcije (vidjeti dio 5.3). U bolesnika liječenih lijekom Fuzeon u kliničkim ispitivanjima opažena je povećana stopa nekih bakterijskih infekcija, a naročito je povećana stopa pneumonija; međutim, naknadno prikupljenim epidemiološkim podacima nije potvrđen povećan rizik od bakterijskih pneumonija povezan s primjenom lijeka Fuzeon.

Terapija enfuvirtidom povremeno je bila povezana s reakcijama preosjetljivosti, a u rijetkim su se slučajevima reakcije preosjetljivosti ponovile nakon ponovnog uvođenja lijeka. Reakcije su obuhvaćale osip, vrućicu, mučninu i povraćanje, zimicu, tresavicu, nizak krvni tlak i povišene vrijednosti jetrenih transaminaza u serumu u raznim kombinacijama te moguću primarnu reakciju imunokompleksa, respiratorni distres i glomerulonefritis. Bolesnici u kojih nastupe znakovi/simptomi

sustavne reakcije preosjetljivosti trebaju prekinuti liječenje enfuvirtidom i odmah potražiti liječničku evaluaciju. Liječenje enfuvirtidom ne smije se ponovno započeti nakon pojave sustavnih znakova i simptoma koji ukazuju na reakciju preosjetljivosti za koju se smatra da je izazvana enfuvirtidom. Nisu utvrđeni čimbenici rizika na temelju kojih bi se mogla predvidjeti pojava ili težina preosjetljivosti na enfuvirtid.

Bolest jetre: Sigurnost i djelotvornost enfuvirtida nisu posebno ispitivane u bolesnika s postojećim značajnim poremećajima jetrene funkcije. Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C koji se liječe antiretrovirusnim lijekovima izloženi su povećanom riziku za razvoj teških jetrenih nuspojava, s mogućim smrtnim ishodom. Mali broj bolesnika uključenih u ispitivanja faze III bilo je istodobno zaraženo hepatitisom B/C. Dodavanje lijeka Fuzeon u tih bolesnika nije povećalo incidenciju jetrenih događaja. U slučaju istodobne primjene antivirusnih lijekova za liječenje hepatitisa B ili C, molimo proučite odgovarajuće sažetke opisa svojstava lijeka i za te lijekove.

Primjena lijeka Fuzeon u osoba koje nisu zaražene virusom HIV-1 može potaknuti stvaranje anti-enfuvirtid protutijela koja imaju križnu reakciju s HIV gp41. Ovo može rezultirati lažno pozitivnim nalazom HIV testa koji se provodi anti-HIV ELISA metodom.

Nema iskustava u bolesnika s oslabljenom jetrenom funkcijom. Podaci su ograničeni u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem bubrega i u bolesnika na dijalizi. Fuzeon se u tim skupinama bolesnika mora primjenjivati uz oprez (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Sindrom imunološke reaktivacije: U bolesnika zaraženih HIV-om s izraženom imunodeficijencijom u trenutku uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene te uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Ovakve su se reakcije u pravilu javljale u prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije. Relevantni primjeri su retinitis uzrokovan citomegalovirusom, generalizirane i/ili žarišne infekcije mikobakterijama i upala pluća uzrokovana s *Pneumocystis carinii*. Svaki simptom upale treba procijeniti i po potrebi započeti liječenje.

Prijavljeni su i autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) u okolnostima imunološke reaktivacije; međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa se razlikuje i mogu se javiti i više mjeseci nakon započinjanja liječenja.

Osteonekroza:

Iako se smatra da postoji više etioloških čimbenika (uključujući uzimanje kortikosteroida, konzumiranje alkohola, jaku imunosupresiju, povećan indeks tjelesne mase), slučajevi osteonekroze prijavljeni su posebno u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću i/ili u bolesnika izloženih dugotrajnoj kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Bolesnike treba uputiti da potraže liječničku pomoć osjete li bol u zglobovima, ukočenost zglobova ili imaju poteškoća pri kretanju.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Ne očekuju se klinički značajne farmakokinetičke interakcije između enfuvirtida i istodobno primijenjenih lijekova koji se metaboliziraju putem enzima sustava CYP450.

Utjecaj enfuvirtida na metabolizam istodobno primijenjenih lijekova: U ispitivanju metabolizma u ljudi *in vivo*, enfuvirtid u preporučenoj dozi od 90 mg dvaput na dan nije inhibirao metabolizam supstrata CYP3A4 (dapsona), CYP2D6 (debrizokina), CYP1A2 (kofeina), CYP2C19 (mefenitoina) i CYP2E1 (klorzoksazona).

Utjecaj istodobno primijenjenih lijekova na metabolizam enfuvirtida: U zasebnim ispitivanjima farmakokinetičkih interakcija istodobna primjena ritonavira (snažnog inhibitora CYP3A4) ili sakvinavira u kombinaciji s dodatnom dozom ritonavira ili rifampicina (snažnog induktora CYP3A4) nije dovela do klinički značajnih promjena farmakokinetike enfuvirtida.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća: Nisu provedena odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja u trudnica. Istraživanja na životinjama ne ukazuju na štetne učinke vezane za razvoj ploda. Enfuvirtid se smije uzimati tijekom trudnoće samo ako moguća korist od liječenja opravdava mogući rizik za plod.

Dojenje: Nije poznato izlučuje li se enfuvirtid u majčino mlijeko. Preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje svoje novorođenče kako bi se izbjegao prijenos HIV-a i mogući razvoj nuspojava u dojenčadi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o učincima lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nema dokaza da enfuvirtid može promijeniti bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, ali treba uzeti u obzir njegov profil nuspojava (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

a. Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni podaci većinom se odnose na objedinjene podatke iz ispitivanja TORO 1 i TORO 2 u trajanju od 48 tjedana (vidjeti dio 5.1). Sigurnosni rezultati su izraženi kao broj bolesnika koji su imali neku nuspojavu na 100 bolesnik-godina izloženosti (osim za reakcije na mjestu injiciranja).

Najčešće prijavljene nuspojave bile su reakcije na mjestu injiciranja, proljev i mučnina. Dodavanjem lijeka Fuzeon osnovnoj antiretrovirusnoj terapiji u pravilu se nisu povećale učestalost niti težina većine nuspojava.

b. Tablični prikaz nuspojava

Tablica 2 prikazuje događaje čija je stopa bila veća u bolesnika koji su liječeni režimom Fuzeon + optimizirana osnovna terapija (OT) nego u bolesnika koji su primali samo OT. Navedeni su događaji s povećanjem prilagođenim u odnosu na izloženost od najmanje 2 bolesnika s nuspojavom na 100 bolesnik-godina. Opažen je statistički značajan porast učestalosti upale pluća i limfadenopatije. Većina je nuspojava bila blagog ili umjerenog inteziteta. Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2: Nuspojave pripisane liječenju lijekom Fuzeon, objedinjene iz ispitivanja TORO 1 i TORO 2

Organski sustav Učestalost	Nuspojava
<i>Infekcije i infestacije</i> često	sinusitis, kožni papilomi, gripa, upala pluća, infekcija uha
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i> često	limfadenopatija
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i> često	smanjen tek, anoreksija, hipertrigliceridemija, povišene razine triglicerida u krvi, šećerna bolest
<i>Psihijatrijski poremećaji</i> često	anksioznost, noćne more, razdražljivost
<i>Poremećaji živčanog sustava</i> vrlo često često	periferna neuropatija hipoestezija, poremećaj pažnje, tremor
<i>Poremećaji oka</i> često	konjunktivitis
<i>Poremećaji uha i labirinta</i> često	vertoglavica
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i> često	kongestija nosa
<i>Poremećaji probavnog sustava</i> često	pankreatitis, gastroezofagealna refluksna bolest
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i> često	suha koža, seboreični ekcem, eritem, akne
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava, vezivnog tkiva i kostiju</i> često	mialgija
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i> često	nefrolitijaza, hematurija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i> vrlo često često	smanjenje tjelesne težine bolest nalik gripi, astenija

c. Opis odabranih nuspojava

Reakcije na mjestu injekcije

Reakcije na mjestu injiciranja bile su najčešće prijavljena nuspojava i javile su se u 98% bolesnika (Tablica 3). Velika većina reakcija na mjestu injiciranja pojavila se u prvom tjednu primjene lijeka Fuzeon i bila je praćena blagom do umjerenom boli ili nelagodom na mjestu injiciranja, ali bez ograničavanja uobičajenih aktivnosti. Intenzitet boli i neugode nije se pojačavao daljnjim liječenjem. Znakovi i simptomi obično su trajali 7 dana ili manje. Infekcije na mjestu injiciranja (uključujući apsces i celulitis) javile su se u 1,5% bolesnika.

Tablica 3: Sažeti prikaz pojedinačnih znakova/simptoma karakterističnih za lokalne reakcije na mjestu injiciranja, objedinjenih iz ispitivanja TORO 1 i TORO 2 (% bolesnika)

	n=663		
Stopa bolesnika koji su prekinuli liječenje zbog reakcija na mjestu injiciranja	4%		
Vrsta događaja	Fuzeon +optimizirana osnovna terapija ^a	% događaja s reakcijama stupnja 3	% događaja s reakcijama stupnja 4
bol/ nelagoda	96,1%	11,0% ^b	0% ^b
eritem	90,8%	23,8% ^c	10,5% ^c
induracija	90,2%	43,5% ^d	19,4% ^d
noduli i ciste	80,4%	29,1% ^e	0,2% ^e
svrbež	65,2%	3,9% ^f	ND
ekhimoza	51,9%	8,7% ^g	4,7% ^g

^a Bilo kojeg stupnja težine

^b Stupanj 3 = jaka bol koja zahtijeva primjenu analgetika (ili narkoanalgetika tijekom ≤ 72 sata) i/ili ograničava uobičajene aktivnosti; Stupanj 4 = jaka bol koja zahtijeva hospitalizaciju ili produljenje hospitalizacije, rezultira smrću ili trajnim odnosno značajnim invaliditetom/onesposobljenošću, ili ugrožava život, ili je medicinski značajna.

^c Stupanj 3 = prosječan promjer ≥ 50 mm, ali < 85 mm; Stupanj 4 = prosječan promjer ≥ 85 mm.

^d Stupanj 3 = prosječan promjer ≥ 25 mm, ali < 50 mm; Stupanj 4 = prosječan promjer ≥ 50 mm.

^e Stupanj 3 = ≥ 3 cm; Stupanj 4 = ako je prisutan eksudat.

^f Stupanj 3 = ne odgovara na topikalno liječenje ili zahtijeva peroralno odnosno parenteralno liječenje; Stupanj 4 = nije definirano.

^g Stupanj 3 = > 3 cm, ali ≤ 5 cm; Stupanj 4 = > 5 cm.

Osim toga, zabilježen je mali broj reakcija preosjetljivosti pripisanih enfuvirtidu, koje su se u nekim slučajevima ponovile nakon ponovnog uvođenja ovog lijeka (vidjeti dio 4.4).

Ostale nuspojave

U bolesnika zaraženih HIV-om s izraženom imunodeficijencijom u trenutku uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Prijavljeni su i autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa); međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa se razlikuje i ti se događaji mogu javiti i više mjeseci nakon započinjanja liječenja (vidjeti dio 4.4).

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s općepoznatim čimbenicima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili onih izloženih dugotrajnoj kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Učestalost nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Budući da je peptid, enfuvirtid može uzrokovati kožnu amiloidozu na mjestu injiciranja.

Laboratorijska odstupanja

U većine bolesnika tijekom ispitivanja nije došlo do promjene stupnja toksičnosti bilo kojeg laboratorijskog parametra, osim onih navedenih u Tablici 4. Do 48. tjedna eozinofilija [vrijednosti

> 0,7 x 10⁹/l iznad gornje granice normale (GGN)] se javljala s većom stopom u bolesnika u skupini koja je primala Fuzeon (12,4 bolesnika s nuspojavom na 100 bolesnik-godina) u usporedbi s bolesnicima koji su primali samo OT (5,6 bolesnika s nuspojavom na 100 bolesnik-godina). Ako se primijeni viši prag za eozinofiliju (>1,4 x 10⁹/l), tada je stopa eozinofilije prilagođena u odnosu na izloženost bolesnika jednaka u obje skupine (1,8 bolesnika s nuspojavom na 100 bolesnik-godina).

Tablica 4: Laboratorijska odstupanja stupnja 3 i 4 prilagođena u odnosu na izloženost u bolesnika liječenih režimom Fuzeon + OT, odnosno samo OT, prijavljena u više od 2 bolesnika s nuspojavom na 100 bolesnik-godina

Laboratorijski parametar Stupanj težine	režim Fuzeon+OT na 100 bolesnik-godina	režim samo OT na 100 bolesnik-godina
n (ukupna izloženost, bolesnik-godina)	663 (557,0)	334 (162,1)
ALT		
St. 3 (> 5-10 x GGN)	4,8	4,3
St. 4 (> 10 x GGN)	1,4	1,2
Hemoglobin		
St. 3 (6,5-7,9 g/dl)	2,0	1,9
St. 4 (< 6,5 g/dl)	0,7	1,2
Kreatin fosfokinaza		
St. 3 (> 5-10 x GGN)	8,3	8,0
St. 4 (> 10 x GGN)	3,1	8,6

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Nisu zabilježeni slučajevi predoziranja. U kliničkom ispitivanju najviša doza primijenjena u 12 bolesnika bila je jednokratna supkutana doza od 180 mg. U tih bolesnika nisu nastupile nuspojave koje nisu opažene kod primjene preporučene doze. U ispitivanju u sklopu programa rane dostupnosti lijeka (engl. Early Access Program) jedan je bolesnik jedanput primio jednokratnu dozu od 180 mg lijeka Fuzeon. Nije imao posljedičnih nuspojava.

Nema specifičnog antidota za predoziranje enfuvirtidom. Liječenje predoziranja treba obuhvaćati opće suportivne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali antivirotici, ATK oznaka: J05AX07

Mehanizam djelovanja: Enfuvirtid pripada terapijskoj skupini koja se naziva inhibitorima fuzije. On inhibira strukturnu preraspodjelu glikoproteina 41 (gp41) virusa HIV-1, a djeluje tako da se specifično veže na taj virusni protein izvan stanice, čime blokira fuziju stanične membrane virusa i ciljane stanične membrane te na taj način sprečava da virusna RNK uđe u ciljnu stanicu.

Antivirusno djelovanje in vitro: Osjetljivost na enfuvirtid u 612 HIV rekombinanti koje su sadržavale gene virusne ovojnice (env geni) iz uzoraka HIV-RNK uzetih od bolesnika na početku ispitivanja faze

III imala je geometrijsku srednju vrijednost EC_{50} od 0,259 $\mu\text{g/ml}$ (geometrijska sredina + 2 SD = 1,96 $\mu\text{g/ml}$) u testu ulaska rekombinantnog fenotipa HIV-a. Enfuvirtid je također inhibirao i fuziju stanica-posredovanu ovojnicom virusa HIV-1. Ispitivanja kombiniranog liječenja enfuvirtidom i odabranim predstavnicima različitih skupina antiretrovirusnih lijekova pokazala su aditivno do sinergijsko antivirusno djelovanje te nepostojanje antagonizma. Nije utvrđen odnos između osjetljivosti virusa HIV-1 na enfuvirtid *in vitro* i inhibicije replikacije HIV-1 u ljudi.

Rezistencija na antiretrovirusne lijekove: Nepotpuna supresija virusa može dovesti do razvoja rezistencije na jedan ili više lijekova u režimu liječenja.

Rezistencija na enfuvirtid *in vitro*: *In vitro* su izdvojeni izolati HIV-1 sa smanjenom osjetljivošću na enfuvirtid, u kojima su prisutne supstitucije na aminokiselinama 36-38 ektodomene gp41. Te su supstitucije bile u korelaciji s različitim razinama smanjene osjetljivosti na enfuvirtid u lokacijski usmjerenim mutantima HIV-a.

Rezistencija na enfuvirtid *in vivo*: U kliničkim ispitivanjima faze III, HIV rekombinante koje su sadržavale gene env iz uzoraka HIV-RNK uzetih od 187 bolesnika do 24. tjedna pokazale su > 4 puta smanjenu osjetljivost na enfuvirtid u usporedbi s odgovarajućim uzorcima uzetima prije liječenja. Od toga je 185 (98,9%) gena env nosilo specifične supstitucije u području aminokiselina 36-45 glikoproteina 41. Supstitucije su opažene, prema padajućoj učestalosti, na mjestima 38, 43, 36, 40, 42 i 45 aminokiselina. Svaka specifična pojedinačna supstitucija na tim mjestima glikoproteina 41 dovela je do smanjenja osjetljivosti rekombinantnog virusa na enfuvirtid u različitom rasponu od početne vrijednosti. Geometrijska sredina promjena bila je u rasponu od 15,2 puta za V38M do 41,6 puta za V38A. Nije bilo dovoljno primjera višestrukih supstitucija da bi se mogao odrediti dosljedan model supstitucija niti njihov učinak na osjetljivost virusa na enfuvirtid. Nije utvrđena veza tih supstitucija s učinkovitošću enfuvirtida *in vivo*. Smanjenje osjetljivosti virusa bilo je razmjerno stupnju rezistencije na osnovnu terapiju prije uvođenja enfuvirtida (vidjeti Tablicu 6).

Križna rezistencija: Zahvaljujući novom ciljnom mjestu na virusu, enfuvirtid je jednako djelotvoran *in vitro* protiv laboratorijskih i kliničkih izolata divljeg tipa virusa kao i protiv virusa rezistentnih na jednu, dvije ili tri druge skupine antiretrovirusnih lijekova (nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze, nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze i inhibitore proteaze). Nasuprot tome, ne očekuje se da mutacije na aminokiselinama 36-45 glikoproteina 41 koje uzrokuju rezistenciju na enfuvirtid izazovu križnu rezistenciju na druge skupine antiretrovirusnih lijekova.

Klinički farmakodinamički podaci

Ispitivanja u bolesnika koji su već liječeni antiretrovirusnim lijekovima Klinička aktivnost lijeka Fuzeon (u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima) na razine HIV-RNK u plazmi i broj CD4 stanica ispitano je u dva randomizirana, multicentrična kontrolirana ispitivanja (TORO 1 i TORO 2) lijeka Fuzeon u trajanju od 48 tjedana. Populacija koju se namjeravalo liječiti (engl. *intent-to-treat*, ITT) obuhvaćala je 995 bolesnika. Demografske karakteristike bolesnika koji su primali Fuzeon + OT uključuju medijan početne HIV-1 RNK od 5,2 $\log_{10}$ kopija/ml te medijan početnog broja CD4 stanica od 88 stanica/ mm^3 , a bolesnika koji su primali samo OT medijan početne HIV-1 RNK od 5,1 $\log_{10}$ kopija/ml i medijan početnog broja CD4 stanica od 97 stanica/ mm^3 . Bolesnici su prethodno liječeni s 12 (medijan) antiretrovirusnih lijekova u trajanju od 7 (medijan) godina. Svi su bolesnici primali optimiziranu osnovnu terapiju (OT) sa 3 do 5 antiretrovirusnih lijekova odabranih na temelju prethodno primljenih terapija kao i početnih mjerenja genotipske i fenotipske rezistencije virusa.

Udio bolesnika koji su u 48. tjednu postigli virusno opterećenje od < 400 kopija/ml iznosio je 30,4% u bolesnika koji su primali Fuzeon + OT u usporedbi s 12% u bolesnika koji su primali samo OT. Prosječan porast broja CD4 stanica bio je veći u bolesnika liječenih režimom Fuzeon + OT nego u bolesnika koji su primali samo OT (vidjeti Tablicu 5).

Tablica 5 Ishodi randomiziranog liječenja u 48. tjednu (objedinjeni podaci iz ispitivanja TORO 1 i TORO 2, ITT)

Ishodi	Fuzeon + OT 90 mg dvaput na dan (N=661)	OT (N=334)	Razlika između režima liječenja	Interval pouzdanost i 95%	p- vrijednos t
HIV-1 RNK Log promjene u odnosu na početne vrijednosti (log ₁₀ kopija/ml)*	-1,48	-0,63	Aritmetička sredina najmanjih kvadrata (engl. <i>least squares</i> <i>mean</i> , LSM) -0,85	-1,073; -0,628	< 0,0001
Broj CD4+ stanica Promjena od početne vrijednosti (stanica/mm ³)#	+91	+45	LSM 46,4	25,1; 67,8	< 0,0001
HIV RNK ≥1 log manje od početnih vrijednosti**	247 (37,4%)	57 (17,1%)	Omjer vjerojatnosti: 3,02	2,16; 4,20	< 0,0001
HIV RNK < 400 kopija/ml**	201 (30,4%)	40 (12,0%)	Omjer vjerojatnosti: 3,45	2,36; 5,06	< 0,0001
HIV RNK < 50 kopija/ml**	121 (18,3%)	26 (7,8%)	Omjer vjerojatnosti: 2,77	1,76; 4,37	< 0,0001
Prekinuli liječenje zbog nuspojava/istodobne druge bolesti/odstupanja laboratorijskih nalaza†	9%	11%			
Prekinuli liječenje zbog reakcija na mjestu injiciranja†	4%	N/D			
Prekinuli liječenje zbog drugih razloga†φ§	13%	25%			

* Na temelju rezultata iz objedinjenih podataka ITT populacije iz TORO 1 i TORO 2, vrijednosti virusnog opterećenja u 48. tjednu za ispitanike koji su izgubljeni tijekom praćenja, koji su prekinuli liječenje ili im je izostao virološki odgovor zamijenjeni su njihovim zadnjim zabilježenim vrijednostima (*last observation carried forward*, LOCF).

Zadnja vrijednost se prenosi dalje (LOCF)

** M-H test: Prekid liječenja ili izostanak virološkog odgovora smatraju se neuspješnim liječenjem.

† Postoci se temelje na populaciji za ispitivanje sigurnosti primjene koja je uzimala Fuzeon+osnovnu terapiju (N=663) odnosno samo osnovnu terapiju (N=334). Zajednički nazivnik za bolesnike koji nisu promijenili terapiju iznosi N=112.

φ Prema prosudbi ispitivača.

§ Obuhvaća izlazak iz ispitivanja zbog prekida praćenja, odbijanja liječenja i drugih razloga.

U terapiji Fuzeon + OT veći je udio bolesnika postigao < 400 kopija/ml (ili < 50 kopija/ml), u svim podskupinama formiranima na temelju početnog broja CD4 stanica, početnog broja HIV-1 RNK, broja prethodnih antiretrovirusnih lijekova te broja aktivnih antiretrovirusnih lijekova u OT režimu. Međutim, veću vjerojatnost za postizanje vrijednosti HIV-1 RNK < 400 kopija/ml (ili < 50 kopija/ml) u oba režima liječenja imali su bolesnici s početnim brojem CD4 stanica > 100 stanica/mm³, početnom vrijednošću HIV-1 RNK < 5,0 log₁₀ kopija/ml, ≤ 10 prethodnih antiretrovirusnih lijekova i/ili aktivnih antiretrovirusnih lijekova OT režimu (vidjeti Tablicu 6).

Tablica 6 Udio bolesnika koji su postigli < 400 kopija/ml i < 50 kopija/ml u 48. tjednu po podskupinama (objedinjeni podaci iz TORO 1 i TORO 2, ITT)

Podskupine	HIV-1 RNK < 400 kopija/ml		HIV-1 RNK < 50 kopija/ml	
	Fuzeon + OT 90 mg dvaput na dan (N=661)	OT (N=334)	Fuzeon + OT 90 mg dvaput na dan (N=661)	OT (N=334)
Početna HIV-1 RNK < 5,0 log ₁₀ ¹ kopija/ml	118/269 (43,9%)	26/144 (18,1%)	77/269 (28,6%)	18/144 (12,5%)
Početna HIV-1 RNK ≥ 5,0 log ₁₀ ¹ kopija/ml	83/392 (21,2%)	14/190 (7,4%)	44/392 (11,2%)	8/190 (4,2%)
Ukupan broj prethodnih antiretrovirusnih lijekova ≤ 10 ¹	100/215 (46,5%)	29/120 (24,2%)	64/215 (29,8%)	19/120 (15,8%)
Ukupan broj prethodnih antiretrovirusnih lijekova > 10 ¹	101/446 (22,6%)	11/214 (5,1%)	57/446 (12,8%)	7/214 (3,3%)
0 aktivnih antiretrovirusnih lijekova u osnovnoj terapiji ^{1,2}	9/112 (8,0%)	0/53 (0%)	4/112 (3,5%)	0/53 (0%)
1 aktivan antiretrovirusni lijek u osnovnoj terapiji ^{1,2}	56/194 (28,9%)	7/95 (7,4%)	34/194 (17,5%)	3/95 (3,2%)
≥ 2 aktivna antiretrovirusna lijeka u osnovnoj terapiji ^{1,2}	130/344 (37,8%)	32/183 (17,5%)	77/334 (22,4%)	22/183 (12,0%)

¹Prekid liječenja ili izostanak virološkog odgovora smatraju se neuspješnim liječenjem.

²Na temelju rezultata genotipske osjetljivosti

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva enfuvirtida ispitana su u odraslih i pedijatrijskih bolesnika zaraženih HIV-om.

Apsorpcija: Apsolutna bioraspoloživost nakon supkutane primjene 90 mg enfuvirtida u području trbuha iznosila je 84,3 ± 15,5%. Prosječni (± SD) C_{max} bio je 4,59 ± 1,5 µg/ml, a AUC je bio 55,8 ± 12,1 µg*hr/ml. Apsorpcija enfuvirtida nakon supkutane primjene razmjerna je primijenjenoj dozi u rasponu doza od 45 do 180 mg. Usporediva je apsorpcija enfuvirtida nakon supkutane primjene doze od 90 mg u trbuh, bedro ili nadlakticu. U četiri zasebna ispitivanja (N = 9 do 12) prosječne najniže koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže kretale su se između 2,6 i 3,4 µg/ml.

Distribucija: Nakon intravenske primjene doze od 90 mg enfuvirtida, volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 5,5 ± 1,1 l. U rasponu koncentracija u plazmi od 2 do 10 µg/ml 92% enfuvirtida se veže na proteine u plazmi zaraženoj HIV-om. Pretežno se veže na albumin, a u manjoj mjeri na α-1-kiseli glikoprotein. U istraživanjima *in vitro* enfuvirtid nije istisnut sa svojih mjesta vezivanja pod djelovanjem drugih lijekova, niti je on istisnuo druge lijekove s njihovih mjesta vezivanja. U bolesnika zaraženih HIV-om zabilježene su zanemarive razine enfuvirtida u cerebrospinalnom likvoru.

Biotransformacija: Budući da je enfuvirtid peptid, očekuje se da će se razgraditi na svoje sastavne aminokiseline koje će se kasnije ponovno iskoristiti u organizmu. Istraživanja ljudskih kromosoma *in vitro* kao i istraživanja *in vivo* pokazuju da enfuvirtid nije inhibitor enzima sustava CYP450. U *in vitro* istraživanjima ljudskih mikrosoma i hepatocita hidrolizom amidne skupine C-terminalnog kraja aminokiseline fenilalanina nastaje deaminirani metabolit, a stvaranje tog metabolita ne ovisi o NADPH-u. Ovaj se metabolit nalazi u ljudskoj plazmi nakon primjene enfuvirtida, a njegov se AUC kreće u rasponu od 2,4 do 15% AUC-a enfuvirtida.

Eliminacija: Klirens enfuvirtida nakon intravenske primjene doze od 90 mg bio je $1,4 \pm 0,28$ l/h, a poluvrijeme eliminacije je iznosilo $3,2 \pm 0,42$ h. Nakon supkutane primjene enfuvirtida u dozi od 90 mg poluvrijeme je bilo $3,8 \pm 0,6$ h. U ljudi nisu provedena ispitivanja masene bilance radi određivanja puta/puteva eliminacije enfuvirtida.

Oštećenje jetrene funkcije: Farmakokinetika enfuvirtida nije ispitivana u bolesnika s oštećenjem jetre.

Oštećenje bubrežne funkcije: Analiza podataka o koncentraciji u plazmi bolesnika u kliničkim ispitivanjima pokazala je da nema klinički značajnog utjecaja na klirens enfuvirtida u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. U ispitivanju oštećenja bubrežne funkcije AUC enfuvirtida porastao je za prosječno 43 - 62% u bolesnika s teškom bubrežnom bolešću ili bubrežnom bolešću u završnom stadiju u odnosu na bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom. Hemodijalizom je uklonjeno manje od 13% doze. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Starije osobe: Farmakokinetika enfuvirtida nije formalno ispitivana u starijih bolesnika starijih od 65 godina.

Spol i tjelesna težina: Analiza podataka o koncentraciji u plazmi u bolesnika u kliničkim ispitivanjima pokazala je da je klirens enfuvirtida 20% manji u žena nego u muškaraca neovisno o tjelesnoj težini, dok se pojačava s povećanjem tjelesne težine neovisno o spolu (20% je veći u bolesnika tjelesne težine 100 kg i 20% manji u bolesnika tjelesne težine 40 kg u odnosu na referentnog bolesnika od 70 kg). Te promjene međutim, nisu klinički značajne i nije potrebna prilagodba doze.

Rasa: Analiza podataka o koncentraciji u plazmi u bolesnika u kliničkim ispitivanjima pokazala je da se ne razlikuje klirens enfuvirtida u bolesnika afroameričkog podrijetla i bolesnika bijele rase. Druga farmakokinetička ispitivanja ne ukazuju na postojanje razlika između azijata i bijelaca nakon prilagodbe izloženosti prema tjelesnoj težini.

Pedijatrijska populacija: Farmakokinetika enfuvirtida ispitana je u 37 pedijatrijskih bolesnika. Primjenom doze od 2 mg/kg dvaput na dan (do najviše 90 mg dvaput na dan) postignute su koncentracije enfuvirtida u plazmi slične onima u odraslih bolesnika koji su primili dozu od 90 mg dvaput na dan. U 25 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 5 do 16 godina koji su primili dozu od 2 mg/kg dvaput na dan u nadlakticu, prednju stranu bedra ili trbuh, prosječni AUC u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je $54,3 \pm 23,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, C_{max} je bio $6,14 \pm 2,48$ $\mu\text{g}/\text{ml}$, a C_{trough} $2,93 \pm 1,55$ $\mu\text{g}/\text{ml}$.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kasnog embrionalnog razvoja. Nisu provedena dugotrajna istraživanja kancerogenosti na životinjama.

Istraživanja na zamorcima ukazala su na potencijal enfuvirtida da izazove odgođenu kontaktnu preosjetljivost. U štakorskom modelu za utvrđivanje otpornosti na infekciju gripe opažen je poremećaj stvaranja IFN- γ . Otpornost štakora na gripu i streptokoknu infekciju bila je samo malo kompromitirana. Klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

natrijev karbonat
manitol
natrijev hidroksid
kloridna kiselina

Otapalo

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Prašak

5 godine

Otapalo

5 godine

Rok valjanosti nakon rekonstitucije

Nakon rekonstitucije: Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni tijekom 48 sati na temperaturi od 5°C kada je zaštićen od svjetlosti.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako rekonstitucija nije provedena u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Prašak

Bočicu

čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

Otapalo

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak

Bočica:	bočica volumena 3 ml, bezbojno staklo tipa 1
Zatvarač:	liofilizacijski čep, gumeni (bez lateksa)
Zaštitni zatvarač:	aluminijски zaštitni zatvarač s „flip-off“ kapicom

Otapalo

Bočica:	bočica volumena 2 ml, bezbojno staklo tipa 1
Zatvarač:	gumeni čep (bez lateksa)
Zaštitni zatvarač:	aluminijски zaštitni zatvarač s „flip-off“ kapicom

Veličine pakiranja

60 bočica s praškom za otopinu za injekciju
60 bočica s otapalom
60 štrcaljki volumena 3 ml
60 štrcaljki volumena 1 ml
180 vata natopljenih alkoholom

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i rekonstitucija

Neiskorišteni lijek valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Prije prve primjene zdravstveni djelatnik mora objasniti bolesniku kako se koristi i primjenjuje Fuzeon.

Fuzeon se mora rekonstituirati samo s 1,1 ml vode za injekcije. Bolesnike se mora uputiti da dodaju vodu za injekcije te zatim nježno lupkaju bočicu vrhom prsta dok se prašak ne počne otapati. **Nikada ne smiju tresti niti preokretati bočicu kako bi se sadržaj promiješao - to će uzrokovati prekomjerno pjenjenje.** Nakon što se prašak počne otapati mogu odložiti bočicu dok se potpuno ne otopi. Za potpuno otapanje praška može biti potrebno do 45 minuta. Nakon dodavanja vode za injekcije bolesnik može nježno kotrljati bočicu između dlanova do potpunog otapanja, što može smanjiti vrijeme potrebno da se prašak otopi. Prije nego što se otopina povuče za primjenu, bolesnik treba pregledati bočicu kako bi provjerio je li sadržaj potpuno otopljen te je li otopina bistra, bez mjehurića i čestica. Ako se vide čestice, bočica se ne smije upotrijebiti i treba je odbaciti ili vratiti u ljekarnu.

Bočice s otapalom sadrže 2 ml vode za injekcije, od čega se mora izvući 1,1 ml za rekonstituciju praška. Bolesnike se mora uputiti da odbace preostalu količinu otapala u bočici.

Fuzeon ne sadrži konzervanse. Nakon rekonstitucije otopinu treba odmah injicirati. Ako se rekonstituirana otopina ne može odmah injicirati, mora se do primjene čuvati u hladnjaku i primijeniti unutar 24 sata. Ohlađenu rekonstituiranu otopinu prije primjene treba ostaviti da dosegne sobnu temperaturu.

1 ml rekonstituirane otopine treba primijeniti supkutanom injekcijom u nadlakticu, trbuh ili prednju stranu bedra. Injekciju treba dati na različito mjesto od prethodnog mjesta injiciranja i tamo gdje trenutno nema reakcije na mjestu injiciranja. Bočice su namijenjene samo za jednokratnu primjenu; neupotrijebljeni dio mora se odbaciti.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/252/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. svibnja 2003.

Datum posljednje obnove: 27. svibnja 2008.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

Nije primjenjivo.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Fuzeon 90 mg/ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
enfuvirtid

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna bočica sadrži 108 mg enfuvirtida.
1 ml pripremljene otopine sadrži 90 mg enfuvirtida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Svaka bočica s praškom također sadrži natrijev karbonat (bezvodni), manitol, natrijev hidroksid i kloridnu kiselinu.
Svaka bočica s otapalom sadrži 2 ml vode za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Sadržaj kutije:

60 bočica s praškom za otopinu za injekciju
60 bočica s otapalom
60 štrcaljki volumena 3 ml
60 štrcaljki volumena 1 ml
180 vata natopljenih alkoholom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za potkožnu primjenu
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti
Nakon pripreme za primjenu čuvati u hladnjaku

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Potrebno je odbaciti vodu za injekcije koja preostane u bočici s otapalom nakon što se izvuče 1,1 ml potreban za pripremu otopine za primjenu

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/252/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**PRIMARNA KUTIJA ZA BOČICE LIJEKA FUZEON****1. NAZIV LIJEKA**

Fuzeon 90 mg/ml prašak za otopinu za injekciju
enfuvirtid

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna bočica sadrži 108 mg enfuvirtida.
1 ml pripremljene otopine sadrži 90 mg enfuvirtida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Svaka bočica s praškom također sadrži natrijev karbonat (bezvodni), manitol, natrijev hidroksid i kloridnu kiselinu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za injekciju
60 bočica s praškom za otopinu za injekciju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za potkožnu primjenu
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti
Nakon pripreme za primjenu čuvati u hladnjaku

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/252/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA BOČICE LIJEKA FUZEON
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Fuzeon 90 mg/ml prašak za otopinu za injekciju
enfuvirtid
Za potkožnu primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

108 mg enfuvirtida

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

PRIMARNA KUTIJA ZA BOČICE S VODOM ZA INJEKCIJE

1. NAZIV LIJEKA

Otapalo za otopinu
voda za injekcije

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otapalo za parenteralnu primjenu
Kutija sadrži 60 bočica s 2 ml vode za injekcije

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ova voda za injekcije namijenjena je za pripremu lijeka Fuzeon 90 mg/ml prašak za otopinu za injekciju kako bi se dobila otopina za potkožnu primjenu
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Potrebno je odbaciti vodu za injekcije koja preostane u bočici s otapalom nakon što se izvuče 1,1 ml potreban za pripremu otopine za primjenu

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/252/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA BOČICE S VODOM ZA INJEKCIJE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za otopinu
voda za injekcije
Za potkožnu primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

2 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Podaci za bolesnika

Fuzeon 90 mg/ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju enfuvirtid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Fuzeon i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Fuzeon
3. Kako primjenjivati Fuzeon
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Fuzeon
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. **Vodič korak po korak za injiciranje lijeka Fuzeon**

1. Što je Fuzeon i za što se koristi

Što je Fuzeon

Fuzeon sadrži djelatnu tvar enfuvirtid i pripada skupini lijekova koji se nazivaju 'antiretrovirusnim lijekovima'.

Za što se Fuzeon koristi

Fuzeon se koristi za suzbijanje virusa humane imunodeficijencije (HIV) – u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima u bolesnika zaraženih HIV-om.

- Liječnik Vam je propisao Fuzeon da pomogne držati HIV infekciju pod kontrolom.
- Fuzeon neće izliječiti HIV infekciju.

Kako Fuzeon djeluje

HIV napada stanice u krvi koje se zovu CD4 ili T-stanice. Virus mora doći u kontakt s tim stanicama i ući u njih kako bi se mogao umnažati. Fuzeon to sprečava i na taj način pomaže.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Fuzeon

Nemojte primjenjivati Fuzeon:

- ako ste alergični na enfuvirtid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Fuzeon.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Fuzeon:

- ako ste ikada imali tegoba s plućima
- ako ste ikada imali tegoba s bubrežima
- ako imate kronični hepatitis B ili C ili neku drugu jetrenu bolest - veća je vjerojatnost da ćete imati ozbiljnih tegoba s jetrom dok uzimate ovaj lijek

Znakovi prethodnih infekcija

U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom (SIDA) koji su već imali oportunističke infekcije mogu se ubrzo nakon početka primjene lijeka protiv HIV-a pojaviti znakovi i simptomi upale od prijašnjih infekcija. Vjeruje se da su ti simptomi posljedica oporavka imunološkog sustava organizma. Tako oporavljen organizam može se boriti protiv infekcija koje su možda bile prisutne bez vidljivih simptoma. Ako primijetite bilo koji simptom infekcije, odmah obavijestite svog liječnika.

Znakovi autoimunih poremećaja

Osim oportunističkih infekcija, nakon što počnete uzimati lijekove za liječenje HIV infekcije mogu se javiti i autoimuni poremećaji (bolesti koje nastaju kada imunološki sustav napada zdravo tkivo u vlastitom tijelu). Autoimuni poremećaji mogu se javiti i više mjeseci nakon započinjanja liječenja. Ako primijetite bilo koji simptom infekcije ili druge simptome poput slabosti u mišićima, slabosti koja počinje u šakama i stopalima i širi se prema trupu, lupanja srca, nevoljnog drhtanja ili hiperaktivnosti, odmah obavijestite svog liječnika kako bi ste zatražili potrebno liječenje.

Bolesnici s jetrenom bolešću

Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C koji su liječeni lijekovima protiv HIV infekcije izloženi su povećanom riziku od ozbiljnih jetrenih tegoba. Razgovarajte sa svojim liječnikom ako u povijesti bolesti imate jetrenu bolest.

Bolest kostiju (osteonekroza)

U nekih bolesnika koji uzimaju kombinirane lijekove za liječenje HIV-a može se razviti bolest kostiju koja se zove osteonekroza. To je bolest kod koje koštano tkivo odumire jer se ne opskrbljuje krvlju (propadanje koštanog tkiva zbog prestanka opskrbe kosti krvlju).

- Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, tupi bolovi i probadanje u zglobovima (osobito u kuku, koljenu i ramenu) i poteškoće pri kretanju. Ako primijetite neki od tih znakova, obavijestite svog liječnika.
- Faktori rizika za razvoj ove bolesti uključuju: trajanje liječenja lijekovima protiv HIV-a, uzimanje kortikosteroida, količina konzumiranog alkohola, stanje imunološkog sustava i prekomjerna tjelesna težina.

Drugi lijekovi i Fuzeon

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući one koje ste nabavili bez recepta i biljne lijekove. Pokazalo se da Fuzeon nema međusobnog neželjenog djelovanja s drugim lijekovima koje uzimate za liječenje HIV-a kao ni s antibiotikom rifampicinom.

Fuzeon s hranom i pićem

Fuzeon možete primjenjivati s hranom ili bez nje. Međutim, i dalje se trebete pridržavati uputa za primjenu drugih lijekova koje uzimate, a koje su navedene u uputama o lijeku.

Trudnoća i dojenje

- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek. Ne smijete uzimati Fuzeon, osim ako Vam to izričito nije rekao Vaš liječnik.
- Dojenje se ne preporučuje u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko. Ako dojite ili razmišljate o dojenju, trebali biste o tome razgovarati sa svojim liječnikom što je prije moguće.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije ispitan učinak lijeka Fuzeon na sposobnost upravljanja vozilima, rukovanja alatima ili rada sa strojevima. Ako tijekom liječenja lijekom Fuzeon osjetite omaglicu, nemojte voziti, rukovati alatima niti raditi sa strojevima.

Fuzeon sadrži natrij

Fuzeon sadrži manje od 1 mmola natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Fuzeon

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Kako pripremiti i injicirati Fuzeon

Fuzeon se mora primijeniti injekcijom neposredno ispod kože – to se naziva 'supkutanom' injekcijom. U dijelu 7. daju se upute za pripremu lijeka Fuzeon i samostalno injiciranje.

Koliko lijeka primijeniti

- Preporučena doza za odrasle i adolescente (u dobi od 16 ili više godina) je 90 mg dvaput na dan.
- Primjenjuje se u obliku injekcije od 1 ml neposredno pod kožu.
- Fuzeon je najbolje primjenjivati svakoga dana u isto vrijeme.
- Pokušajte ravnomjerno rasporediti doze u vrijeme koje Vam odgovara – primjerice, odmah ujutro, a zatim rano navečer.

Pročitajte daljnje upute o primjeni lijeka Fuzeon na kraju ove Upute o lijeku (vidjeti dio 7.). Tamo ćete pronaći upute o tome kako ćete pripremiti Fuzeon i kako ćete si dati injekciju.

Ako primijenite više lijeka Fuzeon nego što ste trebali

Ako primijenite više lijeka Fuzeon nego što ste trebali, obratite se svom liječniku ili odmah otidite u bolnicu. Ponesite sa sobom pakiranje lijeka.

Ako ste zaboravili primijeniti Fuzeon

- Ako zaboravite primijeniti dozu, primijenite je čim se sjetite. Međutim, ako je do sljedeće redovite doze ostalo manje od 6 sati, preskočite propuštenu dozu
- Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Fuzeon

- Nastavite primjenjivati svoj lijek dok Vam liječnik ne kaže da prestanete. Ako prestanete primjenjivati lijek i dođe do pauze u liječenju, to može povećati vjerojatnost da će HIV u Vašoj krvi brže postati otporan na Fuzeon. Vjerojatnost za to je manja ako lijek primjenjujete redovito i bez prekida u liječenju.
- HIV virus u Vašoj krvi može naposljetku postati otporan na Fuzeon. U tom slučaju razine virusa u krvi možda će početi rasti. Tada liječnik može odlučiti prekinuti liječenje lijekom Fuzeon. Liječnik treba o tome razgovarati s Vama kada za to dođe vrijeme.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prestanite primjenjivati Fuzeon i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite neku od sljedećih ozbiljnih nuspojava – možda će Vam biti potrebno hitno liječenje:

- alergijska reakcija (preosjetljivost) – znakovi mogu uključivati: osip, povišenu tjelesnu temperaturu ili zimicu, mučninu ili povraćanje, znojenje ili drhtanje.
- Ova je nuspojava rijetka (javlja se u manje od 1 na 1000 osoba). Navedeni znakovi ne moraju nužno značiti da ste alergični na ovaj lijek.

Obavijestite svog liječnika ako primijetite nuspojave na mjestu primjene injekcije

Najčešće nuspojave (javljaju se u više od 1 na 10 osoba) su tegobe na mjestu primjene injekcije. Vjerojatno ćete dobiti jednu ili više sljedećih blagih do umjerenih reakcija:

- crvenilo
- oticanje
- svrbež
- modrice
- otvrdnuće kože ili kvržice
- bol ili osjetljivost na dodir

Te se reakcije mogu javiti u prvom tjednu liječenja, a obično traju samo do 7 dana. Nakon toga se u načelu ne pogoršavaju. Ako se pojavi neka od tih reakcija, nemojte prestati primjenjivati Fuzeon, ali razgovarajte s liječnikom o svemu što Vas brine.

Reakcije mogu biti teže ako se injekcije ponavljano primjenjuju na istom mjestu na tijelu. Mogu se pogoršati i ako se injekcija primijeni dublje nego što treba (primjerice u mišić). U rijetkim slučajevima može se razviti infekcija na mjestu gdje je pojedina injekcija primijenjena. Kako biste umanjili rizik od infekcije, važno je pridržavati se uputa navedenih u dijelu 7.

Fuzeon može uzrokovati nakupljanje jedne vrste proteina, koji se zovu amiloidi, pod kožom na mjestu primjene injekcije. To ćete možda osjetiti kao kvržice ispod kože. Ako se to dogodi, javite se svom liječniku.

Ostale moguće nuspojave

Vrlo često (javljaju se u više od 1 na 10 osoba)

- proljev
- mučnina
- gubitak tjelesne težine

- bol i utrnulost šaka, stopala ili nogu

Često (*javljaju se u manje od 1 na 10 osoba*)

- upala pluća
- infekcija uha
- otečene žlijezde (limfni čvorovi)
- upala oka (konjunktivitis)
- gripa ili simptomi 'nalik gripi'
- upala sinusa
- začepljen nos
- anoreksija
- žgaravica
- upala gušterače
- smanjen tek
- šećerna bolest
- noćne more
- omaglica
- drhtanje (tremor)
- tjeskoba ili razdražljivost
- nemogućnost koncentracije
- smanjen osjet
- akne
- crvenilo kože
- ekcem
- suha koža
- bradavice
- bol u mišićima
- bubrežni kamenci
- osjećaj slabosti
- krv u mokraći
- promjene koje se vide na krvnim pretragama (povećana razina masnoća u krvi)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Fuzeon

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice s lijekom Fuzeon ili bočice s vodom za injekcije iza EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Kad je otopina pripremljena za injiciranje, treba je odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, mora se čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C) i upotrijebiti u roku od 24 sata.

Nemojte primijeniti ovaj lijek ako nakon dodavanja vode za injekcije primijetite čestice u prašku ili otopini. Također, nemojte upotrijebiti vodu za injekcije ako u bočici primijetite čestice ili je voda zamućena.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Fuzeon sadrži

- Djelatna tvar je enfuvirtid. Jedna bočica sadrži 108 mg enfuvirtida. Nakon pripreme za primjenu s priloženim otapalom, 1 ml pripremljene otopine sadrži 90 mg enfuvirtida.
- Drugi sastojci su:

Prašak

natrijev karbonat, bezvodni
manitol
natrijev hidroksid
kloridna kiselina

Otapalo

voda za injekcije

Pogledajte dio 2 “Fuzeon sadrži natrij”.

Kako Fuzeon izgleda i sadržaj pakiranja

Fuzeon prašak i otapalo za otopinu za injekciju isporučuje se u kutiji koja sadrži:

60 bočica lijeka Fuzeon
60 bočica s vodom za injekcije kojom se Fuzeon prašak priprema za primjenu
60 štrcaljki volumena 3 ml
60 štrcaljki volumena 1 ml
180 vata natopljenih alkoholom

Ovo pakiranje sadrži sve što Vam je potrebno za pripremu i primjenu lijeka Fuzeon tijekom 30 dana.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

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

Proizvođač odgovoran za puštanje serije lijeka u promet je

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 6 177 380

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Irska

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Κύπρος
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Ατδ.
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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Ova Uputa o lijeku je dostupna na svim EU/EEA jezicima na web stranicama Europske agencije za lijekove.

7. VODIČ KORAK PO KORAK ZA INJICIRANJE LIJEKA FUZEON

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Što učiniti ako ste ljevoruki

Slike u ovoj uputi prikazuju osobe koje su dešnjaci. Ako ste ljevoruki, činite ono što je Vama prirodno. Vjerojatno će Vam biti najlakše:

- držati štrcaljku u lijevoj ruci i
- držati bočicu između palca i kažiprsta desne ruke.

Kada će Vam biti potrebna pomoć druge osobe

U početku će Vam možda biti teško primijeniti injekciju na neka mjesta, primjerice u nadlakticu. Ako trebate pomoć, zamolite partnera, prijatelja ili člana obitelji. Možda biste mogli zamoliti nekoga da s Vama prođe obuku kod liječnika ili medicinske sestre.

Vaše štrcaljke

Štrcaljke koje dolaze s lijekom imaju obojani štitnik za iglu. On je nataknut na iglu i prekriva je nakon uporabe kako bi se smanjio rizik da se druga osoba slučajno ubode. Iako su štrcaljke opremljene tim sigurnosnim mehanizmom, ipak je važno da upotrijebljene štrcaljke zbrinete na pravilan način. Pridržavajte se uputa koje su Vam dali liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra.

Upute za sigurnu primjenu

- Dobro operite ruke. Tako ćete umanjiti rizik od bakterijskih infekcija.
- Nakon što operete ruke, nemojte dodirivati ništa osim lijeka i pribora.
- Kada rukujete štrcaljkom, nemojte dodirivati iglu.
- Nemojte dodirivati vrhove bočica nakon što ste ih očistili vatom natopljenom alkoholom.
- Nemojte koristiti pribor koji je bio otvoren. Prije uporabe provjerite da niti jedan dio pribora u pakiranju nije bio otvoren.
- Nikada nemojte koristiti niti s drugima dijeliti već upotrijebljene igle.
- Nikada nemojte koristiti štrcaljke sa savijenom ili oštećenom iglom.
- Nikada nemojte miješati lijek s vodom iz slavine.
- Nikada nemojte injicirati ovaj lijek s drugim lijekovima za injiciranje.
- Fuzeon smijete injicirati samo pod kožu ('supkutano').
- Fuzeon ne smijete injicirati u venu ('intravenski') niti u mišić ('intramuskularno').
- Odložite sav upotrijebljen pribor u poseban spremnik za otpad s poklopcem. Učinite to čak i ako u bočicama preostane određena količina neupotrijebljenog lijeka ili vode za injekcije, jer su bočice namijenjene isključivo za jednokratnu uporabu. U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi sa sigurnim odlaganjem ovih predmeta, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

U nastavku slijede jednostavne upute korak-po-korak za injiciranje lijeka.

Korak A: Početna priprema

1. Pripremite sljedeći pribor:
 - Jednu bočicu lijeka Fuzeon (stakleni spremnik s bijelim praškom)
 - Jednu bočicu vode za injekcije (stakleni spremnik s bistrom i bezbojnom tekućinom)
 - Jednu štrcaljku volumena 3 ml (veću štrcaljku) s iglom duljine 25 mm
 - Jednu štrcaljku volumena 1 ml (manju štrcaljku) s iglom duljine 13 mm
 - 3 vate natopljene alkoholom
 - Poseban spremnik za otpad s poklopcem za sigurno odlaganje otpadnog materijala.
2. Otvorite pakiranja sa štrcaljkama i skinite kapice s bočica
 - Bacite pakiranja i kapice bočica u poseban spremnik za otpad s poklopcem.
 - Stavite štrcaljke i bočice na čistu površinu.
3. Dobro operite ruke.
 - Nakon što operete ruke, nemojte dodirivati ništa osim pribora za injiciranje i mjesta na kojem ćete injicirati lijek.
4. Očistite vrhove bočica.
 - Prebrišite vrh svake bočice novom vatom natopljenom alkoholom. Pustite da se vrhovi osuše na zraku.
 - Pazite da ne dodirnete gumene vrhove nakon što ste ih očistili. Ako ih dodirnete, svakako ih ponovno očistite.

Korak B: Miješanje lijeka Fuzeon

Izvlačenje vode za injekcije

1. Uzmite **veliku štrcaljku od 3 ml**. Kažiprstom povucite obojani štitnik igle od igle.

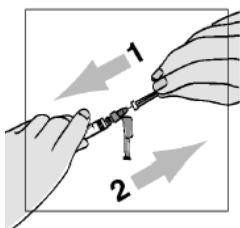


2. Da biste provjerili je li igla čvrsto pričvršćena na štrcaljku:

- uhvatite plastičnu kapicu ispod štitnika igle
- učvrstite iglu i kapicu nježnim zavrtnjem u smjeru kazaljke na satu. Nemojte zavrtiti prejako jer se igla može olabaviti.

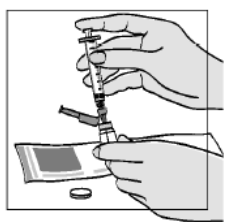
3. Da biste skinuli prozirnu plastičnu kapicu:

- potisnite je prema štrcaljki, a zatim povucite s igle.



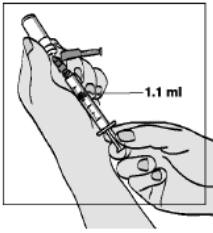
4. Uvucite u štrcaljku 1,1 ml zraka.

5. Gurnite iglu štrcaljke u gumeni vrh bočice s vodom za injekcije i pritisnite klip. Na taj ćete način ubrizgati zrak.



6. Nježno preokrenite bočicu. **Pazite da se vrh igle uvijek nalazi ispod površine vode za injekcije kako mjehurići zraka ne bi ušli u štrcaljku.**

7. Polagano povlačite klip dok voda ne dođe do oznake za 1,1 ml. **Uzmite u obzir da se u bočici nalazi više tekućine nego što Vam je potrebno (2 ml); za pravilnu pripremu injekcije trebate izvući samo 1,1 ml.**



8. Nježno lupkajte po štrcaljki da se mjehurići zraka dignu na vrh.

- Ako u štrcaljku uđe previše zraka, nježno pritisnite klip da zrak istisnete nazad u bočicu.
- Zatim ponovno izvucite vodu.
- Svakako provjerite da u štrcaljki imate 1,1 ml vode za injekcije.
- Ovaj korak možete ponavljati sve dok u štrcaljku ne uvučete točnu količinu vode za injekcije.

9. Izvadite iglu iz bočice. **Pazite da iglu nikada ne dodirnete prstima niti bilo čime.**

10. Bacite bočicu i vodu za injekcije u poseban spremnik za otpad s poklopcem – ta je bočica namijenjena samo za jednokratnu uporabu.

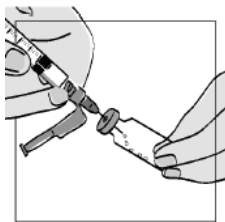
Ubrizgavanje vode za injekcije u Fuzeon prašak

1. Nježno lupkajte bočicu lijeka Fuzeon da rastresete prašak.

2. Uхватite glavni dio štrcaljke s vodom za injekcije i gurnite iglu kroz gumenu vrh bočice pod malim kutom.

3. Polagano potiskujte klip štrcaljke.

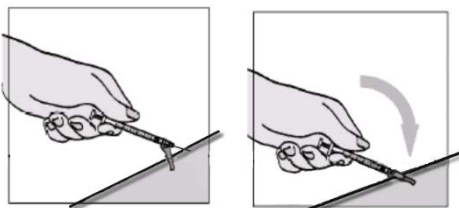
- Pustite da voda polagano teče unutrašnjom stijenkom bočice.
- Pazite da ne ubrizgate vodu u prašak presnažno jer to može izazvati pjenjenje.
- Ako se pojavi pjena, možda će trebati više vremena da se prašak potpuno otopi.



4. Nakon što ste u bočicu lijeka Fuzeon dodali cijelu količinu vode za injekcije, izvadite štrcaljku iz bočice.

5. Jednom rukom držite glavni dio štrcaljke te obojanim štitnikom igle nježno pritisnite na **ravnu površinu** dok štitnik ne prekrije iglu.

- Čut ćete škljocaj. Nemojte koristiti slobodnu ruku da biste napravu pritisnuli preko igle.



6. Bacite štrcaljku u poseban spremnik za otpad s poklopcem.

Miješanje vode za injekcije s Fuzeon praškom

1. Nježno lupkajte bočicu vrhom prsta dok se prašak ne počne otapati. **Nikada nemojte tresti niti preokretati bočicu kako bi se sadržaj promiješao - to će uzrokovati prekomjerno pjenjenje.**

2. Kad se prašak počne otapati, možete odložiti bočicu dok se potpuno ne otopi.

- Za potpuno otapanje praška može biti potrebno do 45 minuta.
- Bočicu nakon dodavanja vode za injekcije možete i nježno kotrljati između dlanova dok se sadržaj potpuno ne otopi.
- Tako će se možda skratiti vrijeme potrebno da se prašak otopi.

3. Nakon što se prašak potpuno otopi

- Pričekajte da se slegnu svi mjehurići koji su se možda stvorili.
- Ako i dalje ima mjehurića, nježno lupkajte po stijenci bočice kako bi se lakše slegli.

4. Važno je da provjerite sadrži li tekućina čestice.

- Ako su u tekućini vidljive čestice, nemojte je upotrijebiti.
- Bacite bočicu u poseban spremnik za otpad s poklopcem ili je vratite u ljekarnu.

Zatim postupak ponovite s novom bočicom Fuzeon praška.

5. Ako nehotice dodirnete gumeni čep, svakako ga ponovno očistite novom vatom natopljenom alkoholom.

6. Nakon što se doza lijeka pomiješa s vodom za injekcije, mora se odmah primijeniti. U suprotnom se mora čuvati u hladnjaku i upotrijebiti u roku od 24 sata.

- Prije primjene pustite da tekućina ponovno dosegne sobnu temperaturu.

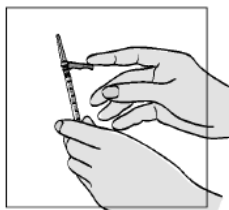
7. Ako obje svoje dnevne doze pripremate u isto vrijeme, pazite da za svaku dozu koristite nove štrcaljke, novu vodu za injekcije i novu bočicu lijeka Fuzeon.

Korak C: Priprema za injekciju

Uvlačenje lijeka Fuzeon u štrcaljku volumena 1 ml

1. Ponovno prebrišite vrh bočice lijeka Fuzeon novom vatom natopljenom alkoholom.

2. Uzmite **malu štrcaljku od 1 ml**. Kažiprstom povucite obojani štitnik igle od igle.

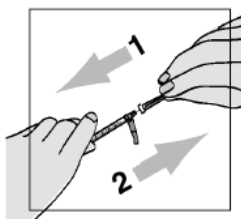


3. Da biste provjerili je li igla čvrsto pričvršćena na štrcaljku:

- uhvatite plastičnu kapicu ispod štitnika igle
- učvrstite iglu i kapicu tako da ih nježno zavrnete i potisnete prema štrcaljki.

4. Da biste skinuli prozirnu plastičnu kapicu:

- potisnite je prema štrcaljki, a zatim je povucite s igle.



5. Uvucite u štrcaljku 1 ml zraka.

- Pazite da klip ne povučete prenamlo – mogao bi proći iza oznake za 1 ml ili izaći iz štrcaljke.

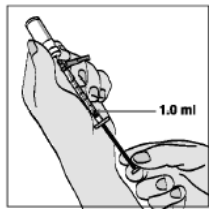
6. Gurnite iglu štrcaljke u gumeni vrh bočice s lijekom Fuzeon i pritisnite klip. Tako ćete ubrizgati zrak.

7. Nježno preokrenite bočicu.

Pazite da se vrh igle uvijek nalazi ispod površine otopine kako mjehurići zraka ne bi ušli u štrcaljku.

8. Polagano povlačite klip dok otopina ne dođe do oznake za 1,0 ml.

- Pazite da klip ne povučete prenamlo - mogao bi proći iza oznake za 1 ml ili izaći iz štrcaljke.



9. Nježno kucnite po štrcaljki da se mjehurići zraka dignu na vrh.

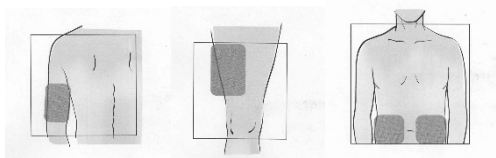
- Ako je u štrcaljku ušlo previše zraka, nježno pritisnite klip da zrak istisnete nazad u bočicu.
- Zatim ponovno izvucite tekućinu.
- Pazite da u štrcaljki imate 1,0 ml tekućine (ili onu količinu koju je propisao liječnik, ako je različita).
- Ovaj korak možete ponavljati sve dok u štrcaljki nemate točnu količinu otopine.

10. Izvadite štrcaljku iz bočice.

Korak D: Injiciranje lijeka Fuzeon

Savjet: liječnik ili medicinska sestra mogu predložiti i druge tehnike injiciranja koje će Vama najbolje odgovarati.

Kamo injicirati



- Fuzeon se daje injiciranjem 1 ml lijeka neposredno ispod kože – to se naziva 'supkutanom' injekcijom.
- Moguća mjesta injekcije su nadlaktica, gornji dio bedra ili područje trbuha (abdomena).
- Odaberite različito mjesto od onog u koje ste dali prethodnu injekciju.
- Ne smijete injicirati lijek na mjesto gdje je još prisutna reakcija od neke prethodne doze. Provjerite je li još prisutna reakcija na nekom mjestu tako da pritisnete kožu da vidite ima li otvrdnule kvržice.
- Ne smijete injicirati u područja koja može nadražiti remen ili pregib struka odjeće.
- Ne smijete injicirati u madeže, ožiljke, modrice niti u pupak

Čišćenje mjesta injiciranja

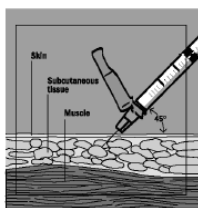
Područje u koje ćete injicirati dobro očistite vatom natopljenom alkoholom. Činite to kružnim pokretom, od sredine prema rubovima. Pustite da se potpuno osuši na zraku.

Pričvršćivanje igle i injiciranje

1. Između prstiju uhvatite što veći nabor kože - a da Vam to ne izaziva neugodu.



2. Ubodite iglu u kožu pod kutom od 45 stupnjeva.



3. Kad je igla probola kožu:

- pustite kožni nabor
- tom slobodnom rukom prihvatite glavni dio štrcaljke - tako ćete je umiriti i spriječiti pomicanje.

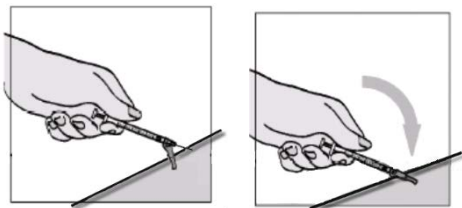
4. Palcem druge ruke pritisnite klip kako biste injicirali tekućinu.

- Nakon što ste injicirali cijelu dozu, izvadite iglu iz kože.

Nakon vađenja igle

1. Jednom rukom držite glavni dio štrcaljke
 - zatim obojanim štitnikom igle nježno pritisnite na ravnu površinu dok štitnik ne prekrije iglu.
 - čut ćete škljocaj.

Nemojte koristiti slobodnu ruku da biste štitnik pritisluli preko igle.



2. Zbrinite štrcaljku u poseban spremnik za otpad s poklopcem.

3. Ako na mjestu injiciranja ima krvi, prekrijte kožu flasterom.

Korak E: Odlaganje upotrijebljenog pribora

- Odložite sav upotrijebljen pribor direktno u poseban spremnik za otpad s poklopcem. Učinite to čak i ako je u bočicama preostalo nešto neupotrijebljenog lijeka ili vode za injekcije jer su one namijenjene samo za jednokratnu uporabu.
- Poklopac tog spremnika mora biti čvrsto zatvoren, a spremnik treba čuvati izvan dohvata djece.
- Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom kako pravilno zbrinuti spremnik.
- U slučaju bilo kakvih pitanja ili zabrinutosti u vezi sa sigurnim odlaganjem ovih materijala, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.