

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Fuzeon 90 mg/ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Flakonā ir 108 mg enfuvirtīda (*enfuvirtide*).

Vienā ml pagatavotā šķīduma ir 90 mg enfuvirtīda.

Palīgviela ar zināmu iedarbību: nātrijs. Satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Balts vai gandrīz balts liofilizēts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Fuzeon kopā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem indicēts ar HIV-1 inficētu pacientu ārstēšanai, kam neveiksmīgi veikta terapija ar shēmām, kas satur vismaz vienu līdzekli no šādām pretretrovīrusu līdzekļu grupām: proteāzes inhibitori, nenuklozīdu reversās transkriptāzes inhibitori un nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori, vai kas nepanes iepriekš veikto pretretrovīrusu terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lemjot par jaunu ārstēšanas shēmu pacientiem, kam bijusi neveiksmīga ārstēšana ar pretretrovīrusu shēmu, uzmanīgi jāapsver konkrētā pacienta ārstēšanas anamnēze un mutāciju iespēja dažādu lietoto zāļu dēļ. Ja iespējams, būtu ieteicama rezistences pārbaude (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Fuzeon drīkst parakstīt ārsts, kam ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

Devas

Pieaugušie un pusaudži ≥ 16 gadiem: ieteicamā deva ir 90 mg Fuzeon divreiz dienā, injicējot zemādā augšdelmā, augšstilba priekšējā virsmā vai vēdera priekšējā sienā.

Gadījumā, ja aizmirsts ievadīt Fuzeon devu, pacientiem jānorāda to ievadīt, tiklīdz par to atceras. Taču tad, ja līdz nākamās parastās devas ievadīšanai ir atlicis mazāk par 6 stundām, aizmirstā deva jāizlaiž.

Gados veci cilvēki: nav pieredzes pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem.

Bērni, kas ≥ 6 gadiem, un pusaudži: pieredze ar bērniem ir ierobežota (skatīt 5.2. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos tika izmantota tālāk 1. tabulā aprakstītā dozēšanas shēma:

1. tabula Devas bērniem

Ķermeņa masa (kg)	Deva, veicot injekciju divreiz dienā (mg devā)	Injekcijas tilpums (90 mg enfuvirtīda/ml)
11,0 – 15,5	27	0,3 ml
15,6 – 20,0	36	0,4 ml
20,1 – 24,5	45	0,5 ml
24,6 – 29,0	54	0,6 ml
29,1 – 33,5	63	0,7 ml
33,6 – 38,0	72	0,8 ml
38,1 – 42,5	81	0,9 ml
$\geq 42,6$	90	1,0 ml

Fuzeon nav ieteicams bērniem līdz 6 gadu vecumam, jo nav pietiekami daudz datu par drošumu un efektivitāti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru mazspēja: pacientiem ar nieru mazspēju, ieskaitot tos, kam tiek veikta dialīze, deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu mazspēja: nav pieejami dati, lai sniegtu ieteikumus par devu pacientiem ar aknu mazspēju (skatīt 4.4 un 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Fuzeon drīkst ievadīt tikai zemādas injekcijas veidā. Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Fuzeon jālieto kā kombinētas terapijas shēmas daļa. Lūdzu, skatīt arī atbilstošos citu kombinācijā lietoto pretretrovīrusu zāļu aprakstus. Tāpat kā citus pretretrovīrusu līdzekļus, arī enfuvirtīdu vēlams kombinēt ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem, pret kuriem pacienta vīruss ir jutīgs (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti ir jāinformē, ka ar Fuzeon nevar izārstēt HIV-1 infekciju.

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka enfuvirtīds var traucēt imūnsistēmas darbību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos, ar Fuzeonu ārstētiem pacientiem, novērota dažu bakteriālu infekciju, īpaši pneimonijas, biežuma palielināšanās, tomēr, tālākie epidemioloģiskie dati neapstiprināja bakteriālās pneimonijas biežuma palielināšanās saistību ar Fuzeon lietošanu.

Dažkārt enfuvirtīda terapija izraisīja palielinātas jutības reakcijas un retos gadījumos, atsākot lietošanu, atkal radās palielinātas jutības reakcijas. Šīs reakcijas izpaudās kā izsitumi, drudzis, slikta dūša un vemšana, drebuļi, pazemināts asinsspiediens un palielināts aknu transamināžu līmenis serumā dažādās kombinācijās un, iespējams, primāra imūnkompleksu reakcija, respiratorais distress un glomerulonefīts. Pacientiem, kam rodas sistēmiskas palielinātas jutības reakcijas pazīmes/simptomi, jāpārtrauc ārstēšana ar enfuvirtīdu un nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība. Ja radušās palielinātas jutības reakcijai atbilstošas pazīmes un simptomi, kas tiek uzskatītas par saistītām ar enfuvirtīdu, terapiju ar enfuvirtīdu nedrīkst atsākt. Riska faktori, kas var liecināt par palielinātas jutības reakciju pret enfuvirtīdu rašanos vai smaguma pakāpi, nav noteikti.

Aknu slimība: Enfuvirtīda drošums un efektivitāte pacientiem ar izteiktu aknu pamatslimību nav specifiski pētīta. Pacientiem, kam ir hronisks vīrushepatīts B un C un kas tiek ārstēti ar pretretrovīrusu terapiju, ir palielināts smagu un, iespējams, letālu aknu blakusparādību risks. Dažiem 3. fāzes pētījumos iekļautiem pacientiem vienlaikus bija vīrushepatīta B/C infekcija. Šiem pacientiem Fuzeon pievienošana nepalielināja aknu traucējumu sastopamību. Veicot vienlaikus pretvīrusu terapiju vīrushepatīta B vai C ārstēšanai, lūdzu, sk. arī atbilstošos šo zāļu aprakstus.

Fuzeon lietošana cilvēkiem, kas nav inficēti ar HIV-1, var izraisīt pretenfuvirtīda antivielu veidošanos, kas krusteniski reaģē ar HIV gp-41. Tas var dot viltus pozitīvu HIV testa rezultātu, kas noteikts, izmantojot anti - HIV ELISA metodi.

Nav pieredzes pacientiem ar pavājinātu aknu darbību. Dati ir ierobežoti pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu nieru mazspēju, un pacientiem, kam regulāri veic dialīzi. Šīm pacientu grupām Fuzeon jālieto uzmanīgi (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms: HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobaktēriju izraisītas infekcijas un *Pneumocystis carinii* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana.

Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts), kas notiek imūnsistēmas reaktivācijas apstākļos; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Osteonekroze:

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pētījumi par mijiedarbību veikti tikai ar pieaugušiem.

Nav paredzama klīniski nozīmīga mijiedarbība starp enfuvirtīdu un vienlaikus lietotām CYP450 enzīmu metabolizētām zālēm.

Enfuvirtīda ietekme uz vienlaikus lietoto zāļu metabolismu: *In vivo* cilvēka metabolisma pētījumā enfuvirtīds, lietojot ieteikto devu-90 mg divreiz dienā, nenomāca CYP3A4 (dapsona), CYP2D6 (debrisokvīna), CYP1A2 (kofeīna), CYP2C19 (mefenitoīna) un CYP2E1 (hlorzoksazona) substrātu metabolismu.

Vienlaikus lietoto zāļu ietekme uz enfuvirtīda metabolismu: Atsevišķos farmakokinētiskās mijiedarbības pētījumos ritonavīra (spēcīga CYP3A4 inhibitora) vai sakvinavīra lietošana kombinācijā ar ritonavīra vai rifampicīna (spēcīga CYP3A4 induktora) balstdevu neizraisīja klīniski nozīmīgas enfuvirtīda farmakokinētikas pārmaiņas.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība. Nav veikti atbilstoši un labi kontrolēti pētījumi grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par nelabvēlīgu iedarbību uz augļa attīstību. Enfuvirtīdu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja iespējamais guvums attaisno iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti. Nav zināms, vai enfuvirtīds izdalās ar mātes pienu cilvēkam. Lai izvairītos no HIV pārnesšanas, sievietēm ar HIV ieteicams nebarot bērnu ar krūti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Nav pierādījumu, ka enfuvirtīds varētu ietekmēt pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, tomēr jāņem vērā enfuvirtīda blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

a. Drošuma īpašību kopsavilkums

Drošuma dati galvenokārt attiecas uz TORO 1 un TORO 2 pētījumu apvienotajiem 48 nedēļu datiem (skatīt. 5.1. apakšpunktu). Drošuma rezultāti tiek izteikti kā pacientu, kam ir nevēlamas blakusparādības, skaits uz 100 pacientu gadiem, pakļaujot pacientu medikamenta ietekmei (izņemot reakcijas ievadīšanas vietā).

Biežākās ziņotās blakusparādības bija reakcijas ievadīšanas vietā, caureja un slikta dūša. Fuzeon pievienošana pamata antiretrovirālajai terapijai parasti nepalielināja lielākās daļas nevēlamo blakusparādību biežumu vai smaguma pakāpi.

b. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

2. tabulā minētas nevēlamās blakusparādības, kas biežāk konstatētas pacientiem, kas lieto Fuzeon + OP, nekā pacientiem, kas lieto tikai OP, ar lietošanai pielāgoto palielinājumu vismaz 2 pacienti, kam ir blakne, uz 100 pacientu gadiem. Statistiski nozīmīgs palielinājums tika konstatēts pneimonijas un limfadenopātijas gadījumā. Vairums blakusparādību bija vieglas vai vidēji smagas. Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un biežuma kategorijai. Biežuma grupas tiek definētas, pamatojoties uz šādiem kritērijiem: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas tika saistītas ar Fuzeon lietošanu, pamatojoties uz pētījumu TORO 1 un TORO 2 apvienotajiem datiem

Orgānu sistēmu klasifikācija Biežums	Nevēlamā blakusparādība
<i>Infekcijas un infestācijas</i> Bieži	Sinusīts, ādas papiloma, gripa, pneimonija, ausu infekcija
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i> Bieži	Limfadenopātija
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i> Bieži	Samazināta ēstgriba, anoreksija, hipertrigliceridēmija, paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs, cukura diabēts
<i>Psihiskie traucējumi</i> Bieži	Trauksme, nakts murgi, aizkaitināmība
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i> Ļoti bieži Bieži	Perifēriska neiropātija Hipoestēzija, uzmanības traucējumi, trīce
<i>Acu bojājumi</i> Bieži	Konjunktivīts
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i> Bieži	Vertigo
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i> Bieži	Aizlikts deguns
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i> Bieži	Pankreatīts, gastroezofageālā atvīļņa slimība
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i> Bieži	Sausa āda, seborejiskā ekzēma, apsārtums, pinnes
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i> Bieži	Mialģija
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i> Bieži	Nefrolitiāze, hematūrija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i> Ļoti bieži Bieži	Samazināta ķermeņa masa Gripai līdzīga slimība, astēnija

c. Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Reakcijas ievadīšanas vietā

Reakcijas ievadīšanas vietā (RIV) bija visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības, kas radās 98 % pacientu (3. tabula). Vairums RIV radās pirmajā Fuzeon lietošanas nedēļā un izpaudās kā vieglas vai vidēji stipras sāpes vai diskomforts injekcijas vietā bez parasto aktivitāšu ierobežojumiem. Sāpju un

diskomforta stiprums nepalielinājās līdz ar ārstēšanas ilgumu. Pazīmes un simptomi parasti saglabājās 7 dienas vai īsāku laiku. Infekcija injekcijas vietā, tai skaitā abscess un celulīts, radās 1,5 % pacientu.

3. tabula Kopsavilkums par vietējai reakcijai ievadīšanas vietā raksturīgajām individuālajām pazīmēm/simptomiem, pamatojoties uz TORO 1 un TORO 2 pētījumu apvienotajiem datiem (% pacientu)

	n = 663		
Lietošanas pārtraukšanas biežums RIV dēļ	4 %		
Traucējums	Fuzeon + optimizēta pamatterapija^a	3. pakāpes reakcijas (%)	4. pakāpes reakcijas (%)
Sāpes/diskomforts	96,1 %	11,0 % ^b	0 % ^b
Eritēma	90,8 %	23,8 % ^c	10,5 % ^c
Sabiezējums	90,2 %	43,5 % ^d	19,4 % ^d
Mezglīņi un cistas	80,4 %	29,1 % ^e	0,2 % ^e
Nieze	65,2 %	3,9 % ^f	Nav zināms
Asinsizplūdums	51,9 %	8,7 % ^g	4,7 % ^g

^aJebkuras smaguma pakāpes

^b3. pakāpe = stipras sāpes, kuru dēļ jālieto pretsāpju līdzekļi (vai narkotiskie pretsāpju līdzekļi ≤ 72 h) un/vai kas ierobežo parastās aktivitātes; 4. pakāpe = stipras sāpes, kuru dēļ nepieciešama stacionēšana vai stacionēšanas paildzināšana, kas izraisa nāvi vai ilgstošu vai nozīmīgu invaliditāti/darba nespēju, ir dzīvībai bīstamas vai medicīniski nozīmīgas.

^c3. pakāpe = vidējais diametrs ≥ 50 mm, bet < 85 mm; 4. pakāpe = vidējais diametrs ≥ 85 mm.

^d3. pakāpe = vidējais diametrs ≥ 25 mm, bet < 50 mm; 4. pakāpe = vidējais diametrs ≥ 50 mm.

^e3. pakāpe = ≥ 3 cm; 4. pakāpe = ja jāveic drenāža.

^f3. pakāpe = rezistenta pret lokālu terapiju vai tās dēļ nepieciešama perorāla vai parenterāla terapija; 4. pakāpe = nav definēta.

^g3. pakāpe = > 3 cm, bet ≤ 5 cm; 4. pakāpe = > 5 cm.

Turklāt nelielam skaitam pacientu bija ar enfuvirtīda lietošanu saistītas paaugstinātas jutības reakcijas, un dažos gadījumos, atsākot lietošanu, tās radās atkārtoti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citas nevēlamās blakusparādības

Ar HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts) arī ir saņemti ziņojumi; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV-slimību vai pakļautiem ilgstošai kombinētas pretretrovīrusu terapijas ietekmei (CART). Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Enfuvirtīds, kā peptīds, var izraisīt ādas amiloidozi injekcijas vietā.

Laboratoriskas novirzes

Vairumam pacientu pētījuma laikā laboratorisko raksturlielumu toksiskuma pakāpe nemainījās, izņemot tos, kas minēti 4. tabulā. Līdz 48. nedēļai ieskaitot eozinofīlija [kas pārsniedz augšējo normas robežu > 0,7 x 10⁹/l] biežāk radās pacientiem, kam tika veikta terapija, kurā bija iekļauts Fuzeon (12,4 pacienti, kam bija blakne, uz 100 pacientu gadiem), salīdzinot ar pacientiem, kam tika veikta tikai OP (5,6 pacienti, kam bija blakne, uz 100 pacientu gadiem). Lietojot augstāku eozinofīlijas sliekšni (> 1,4 x 10⁹/l), eozinofīlijas biežums, kas tika pielāgots atbilstoši pacienta pakļaušanai medikamenta ietekmei, ir vienāds abās grupās (1,8 pacienti, kam bija blakne, uz 100 pacientu gadiem).

4. tabula Pacientiem, kas lietoja Fuzeon + OP vai tikai OP, konstatētās 3. un 4. pakāpes laboratoriskās novirzes, kas tika pielāgotas atbilstoši pacienta pakļaušanai medikamenta ietekmei un novērotas vairāk nekā 2 pacientiem, kam bija blakne, uz 100 pacientu gadiem

Laboratoriskie rādītāji Pakāpe	Fuzeon + OP Uz 100 pacientu gadiem	Tikai OP Uz 100 pacientu gadiem
n (Kopējie pacientu gadi, pakļaujot pacientu medikamenta ietekmei)	663 (557,0)	334 (162,1)
ALAT		
3. pakāpe (> 5-10 x ANR)	4,8	4,3
4. pakāpe (> 10 x ANR)	1,4	1,2
Hemoglobīns		
3. pakāpe (6,5-7,9 g/dl)	2,0	1,9
4. pakāpe (< 6,5 g/dl)	0,7	1,2
Kreatīnfosfokināze		
3. pakāpe (> 5-10 x ANR)	8,3	8,0
4. pakāpe (> 10 x ANR)	3,1	8,6

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem. Klīniskā pētījumā lielākā lietotā deva, ko saņēma 12 pacienti, bija 180 mg vienreizēji zemādā. Šiem pacientiem neradās blakusparādības, kas nebūtu novērotas, lietojot ieteikto devu. Agrīnas pieejas programmas pētījumā vienam pacientam tika lietoti 180 mg Fuzeon vienu reizi, un tas neradīja blakusparādības.

Pārdozēšanas gadījumā ar enfuvirtīdu specifiska antidota nav. Pārdozēšanas ārstēšanai jāietver vispārēji uzturoši pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi pretvīrusu līdzekļi. ATĶ kods: J05A X07.

Darbības mehānisms: Enfuvirtīds pieder terapeitiskai grupai, ko sauc par fūzijas (savienošanās) inhibitoriem. Tas ir HIV-1 gp 41 strukturālas pārveidošanās un funkciju inhibitors, kas specifiski saistās ar šo vīrusa proteīnu ekstracelulāri, tādējādi bloķējot vīrusa šūnas un mērķšūnas membrānu savienošanos un novēršot vīrusa RNS nokļūšanu mērķšūnā.

Pretvīrusu darbība *in vitro*: Rekombinanta fenotipa HIV iekļūšanas testā 612 env gēnu saturošu HIV rekombinantu no HIV RNS paraugiem, kas paņemti pētījuma sākumā 3. fāzes pētījumu pacientiem, jutības pret enfuvirtīdu ģeometriski vidējā EC_{50} bija 0,259 µg/ml (ģeometriski vidējā vērtība + 2SN = 1,96 µg/ml). Enfuvirtīds nomāca arī HIV-1 apvalka mediētu šūnas-šūnas saplūšanu. Enfuvirtīda un atbilstošu citu dažādu pretvīrusu grupu pārstāvju kombinētos pētījumos konstatēja sinerģistiskās pretvīrusu darbības pastiprināšanos un antagonisma trūkumu. Saistība starp HIV-1 *in vitro* jutību pret enfuvirtīdu un HIV-1 vairošanās nomākumu cilvēkam nav noteikta.

Rezistence pret pretretrovīrusu zālēm: Nepilnīga vīrusa nomākšana var izraisīt zāļu rezistenci pret vienu vai vairākām shēmas sastāvdaļām.

In vitro rezistence pret enfuvirtīdu: *In vitro* atlasīti HIV-1 izolāti ar samazinātu jutību pret enfuvirtīdu, kam ir aizvietotas aminoskābes (as) 36. – 38. pozīcijā gp 41 ārējā daļā. Šīs substitūcijas korelēja ar dažāda līmeņa samazinātu jutību pret enfuvirtīdu HIV noteiktas vietas mutantiem.

In vivo rezistence pret enfuvirtīdu: 3. fāzes klīniskos pētījumos *env* gēnu saturošiem HIV rekombinantu variantiem, kas iegūti no HIV RNS paraugiem, kas ņemti līdz 24. nedēļai 187 pacientiem, konstatēja vairāk nekā 4 reizes samazinātu jutību pret enfuvirtīdu, salīdzinot ar atbilstošiem paraugiem pirms ārstēšanas. No šiem 185 (98,9 %) *env* gēniem specifiski bija aizvietotas as gp41 36. – 45. pozīcijā. Aizvietošanu novēroja biežumam samazinoties šādā secībā as 38., 43., 36., 40., 42. un 45. pozīcijā. Specifiskas atsevišķas substitūcijas šais gp41 vietās katra izraisīja dažādu rekombinantu vīrusu jutības samazināšanos pret enfuvirtīdu, salīdzinot ar sākotnējo līmeni. Ģeometriski vidējā raksturlieluma pārmaiņas svārstījās no 15,2 reizēm V38M līdz 41,6 reizēm V38A. Nebija pietiekami paraugu ar vairākām substitūcijām, lai noteiktu to īpašības vai ietekmi uz vīrusu jutību pret enfuvirtīdu. Šo substitūciju saistība ar enfuvirtīda efektivitāti *in vivo* nav pierādīta. Vīrusu jutības samazināšanās korelēja ar rezistences pakāpi pret pamatterapiju pirms ārstēšanas (skatīt 6. tabulu).

Krustotā rezistence: Ņemot vērā enfuvirtīda jauno vīrusa mērķi, tas *in vitro* ir vienlīdz aktīvs gan pret dabiska tipa laboratorijas, gan klīniskiem izolātiem un pret vīrusiem, kas ir rezistenti pret 1, 2 vai 3 citām pretretrovīrusu līdzekļu grupām (nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem, nenuklozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem un proteāzes inhibitoriem). Bet mutācijas gp 41 36. – 45. as pozīcijā, kas rada rezistenci pret enfuvirtīdu, neradīs krustotu rezistenci pret citām pretretrovīrusu zāļu grupām.

Klīniski farmakodinamiskie dati

Pētījumi pacientiem, kas iepriekš saņēmuši pretretrovīrusu terapiju: Fuzeon (kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem) klīniskā ietekme uz HIV RNS līmeni plazmā un CD4 šūnu skaitu pētīta 2 nejaušinātos, daudzcentru, kontrolētos pētījumos (TORO 1 un TORO 2), lietojot Fuzeon 48 nedēļas ilgi. Apzinātas ārstēšanas populācijā tika iekļauti 995 pacienti. Pacientu demogrāfiskie dati ietvēra vidējo sākotnējo HIV-1 RNS līmeni 5,2 log₁₀ kopijas/ml un 5,1 log₁₀ kopijas/ml un vidējo sākotnējo CD4 šūnu skaitu 88 šūnas/mm³ un 97 šūnas/mm³ attiecīgi Fuzeon + OP un OP grupās. Pacienti iepriekš bija lietojuši vidēji 12 pretretrovīrusu līdzekļus vidēji 7 gadus. Visi pacienti saņēma optimizētas pamatterapijas (OP) shēmas ar 3 – 5 pretretrovīrusu līdzekļiem, kas izvēlēti, ņemot vērā pacienta iepriekšējo ārstēšanas anamnēzi, kā arī sākotnējos vīrusu rezistences genotipiskos un fenotipiskos mērījumus.

48. nedēļā vīrusslodze < 400 kopijas/ml tika sasniegta 30,4 % pacientu, kas lietoja Fuzeon + OP, salīdzinot ar 12 % pacientu, kas lietoja tikai OP. Vidējā CD4 šūnu skaita palielināšanās bija lielāka pacientiem, kas lietoja Fuzeon + OP, nekā pacientiem, kas lietoja tikai OP (skatīt 5. tabulu).

5. tabula Nejausinātas ārstēšanas rezultāti 48. nedēļā (TORO 1 un TORO 2 apkopotie pētījumi; analīze pēc nepieciešamā ārstēto pacientu skaita)

Rezultāti	Fuzeon + OP 90 mg divreiz dienā (N = 661)	OP (N = 334)	Atšķirība starp grupām	95 % ticamības intervāls	p vērtība
HIV-1 RNS Log pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo līmeni (log ₁₀ kopijas/ml)*	-1,48	-0,63	LSM - 0,85	(-1,073, - 0,628)	<,0001
CD4+ šūnu skaita pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo līmeni (šūnas/mm ³)#	+91	+45	LSM 46,4	25,1, 67,8	<,0001
HIV RNS mazināšanās ≥ 1 log, salīdzinot ar sākotnējo līmeni**	247 (37,4 %)	57 (17,1 %)	Starpības proporcija 3,02	2,16, 4,20	<,0001
HIV RNS < 400 kopijas/ml**	201 (30,4 %)	40 (12,0 %)	Starpības proporcija 3,45	2,36, 5,06	<,0001
HIV RNS < 50 kopijas/ml**	121 (18,3 %)	26 (7,8 %)	Starpības proporcija 2,77	1,76, 4,37	<,0001
Pārtraukuši blakusparādību/ interkurentas slimības / laboratorisku noviržu dēļ†	9 %	11 %			
Pārtraukuši sakarā ar reakciju ievadīšanas vietā†	4 %	N/P			
Pārtraukuši citu iemeslu dēļ†‡§	13 %	25 %			

* Balstoties uz TORO 1 un TORO 2 pētījumu apkopotajiem rezultātiem apzinātas ārstēšanas populācijai, - vīrusslodze 48. nedēļā indivīdiem, kas neieradās uz pārbaudi novērošanas periodā, pārtrauca terapiju vai kam bija viroloģiski neveiksmīga terapija, aizstāta ar pēdējo novērošanu (LOCF).

Pēdējā uz priekšu virzītā vērtība.

** M-H tests: lietošanas pārtraukšana vai viroloģiski neveiksmīga terapija, kas tiek uzskatīta par neveiksmi.

† Procentuālais skaits, balstoties uz Fuzeon + OP (N=663) un OP (N=334) drošuma populāciju. Saucējā pacientiem, kam netiek mainīta terapija: N=112.

‡ Pētnieka vērtējumā.

§ Ieskaitot pārtraukšanu, neierodoties uz novērošanu, atsakoties no ārstēšanas un citu iemeslu dēļ.

Fuzeon + OP terapija bija saistīta ar lielāku to pacientu, kas sasniedza < 400 kopijas/ml (vai < 50 kopijas/ml), proporciju visās apakšgrupās, balstoties uz sākotnējo CD4, sākotnējo HIV-1 RNS, iepriekšējo pretretrovīrusu līdzekļu (PRVL) skaitu vai aktīvo PRVL skaitu OP shēmā. Tomēr indivīdiem, kam sākotnējais CD4 > 100 šūnas/mm³, sākotnējais HIV-1 RNS < 5,0 log₁₀ kopijas/ml, ≤ 10 iepriekšēji PRVL un/vai citi aktīvi PRVL OP shēmā, bija lielākas iespējas sasniegt HIV-1 RNS < 400 kopijas/ml (vai < 50 kopijas/ml) abu terapiju gadījumā (skatīt 6. tabulu).

6. tabula Pacientu, kas sasniegza < 400 kopijas/ml un < 50 kopijas/ml, proporcija 48. nedēļā pa apakšgrupām (TORO 1 un TORO 2 apkopotie pētījumi; analīze pēc nepieciešamā ārstēto pacientu skaita)

Apakšgrupas	HIV-1 RNS < 400 kopijas/ml		HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml	
	Fuzeon + OP 90 mg divas reizes dienā (N=661)	OP (N=334)	Fuzeon + OP 90 mg divas reizes dienā (N=661)	OP (N=334)
BL HIV-1 RNS < 5,0 log ₁₀ ¹ kopijas/ml	118/269 (43,9 %)	26/144 (18,1 %)	77/269 (28,6 %)	18/144 (12,5 %)
BL HIV-1 RNS ≥ 5,0 log ₁₀ ¹ kopijas/ml	83/392 (21,2 %)	14/190 (7,4 %)	44/392 (11,2 %)	8/190 (4,2 %)
Iepriekšējie PRVL kopumā ≤ 10 ¹	100/215 (46,5 %)	29/120 (24,2 %)	64/215 (29,8 %)	19/120 (15,8 %)
Iepriekšējie PRVL kopumā > 10 ¹	101/446 (22,6 %)	11/214 (5,1 %)	57/446 (12,8 %)	7/214 (3,3 %)
0 Aktīvi PRVL pamaterapijā ^{1,2}	9/112 (8,0 %)	0/53 (0 %)	4/112 (3,5 %)	0/53 (0 %)
1 Aktīvi PRVL pamaterapijā ^{1,2}	56/194 (28,9 %)	7/95 (7,4 %)	34/194 (17,5 %)	3/95 (3,2 %)
> 2 Aktīvi PRVL pamaterapijā ^{1,2}	130/344 (37,8 %)	32/183 (17,5 %)	77/334 (22,4 %)	22/183 (12,0 %)

¹ Pārtraukšana vai viroloģiski neveiksmīga terapija, kas tiek uzskatīta par neveiksmi.

² Balstoties uz GSS punktu skaitu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Enfuvirtīda farmakokinētiskās īpašības vērtētas ar HIV-1 inficētiem pieaugušajiem un bērniem.

Uzsūkšanās: Enfuvirtīda absolūtā bioloģiskā pieejamība pēc 90 mg enfuvirtīda ievadīšanas zemādā vēdera priekšējā sienā bija $84,3 \pm 15,5$ %. Vidējā ($\pm$ SN) $C_{\max}$ bija $4,59 \pm 1,5$ µg/ml, LZL bija $55,8 \pm 12,1$ µg*h/ml. Enfuvirtīda uzsūkšanās no zemādas ir proporcionāla lietotai devai, ievadot 45 - 180 mg devu. Uzsūkšanās no zemādas, ievadot 90 mg devu, ir līdzīga, veicot injekciju vēderā priekšējā sienā, augšstilbā vai rokā. Četros atsevišķos pētījumos (N = 9 – 12) minimālā koncentrācija līdzsvara apstākļos plazmā vidēji bija 2,6 – 3,4 µg/ml.

Izkliede: Sadales tilpums līdzsvara apstākļos, ievadot intravenozi 90 mg enfuvirtīda, bija $5,5 \pm 1,1$ l. Ar HIV inficētā plazmā 92 % enfuvirtīda saistās ar plazmas olbaltumiem, ja koncentrācija plazmā ir 2 – 10 µg/ml. Tas saistās galvenokārt ar albumīnu un mazākā mērā ar α -1 skābo glikoproteīnu. *In vitro* pētījumos citas zāles neizstūma enfuvirtīdu no saistīšanās vietām ar olbaltumiem, un arī enfuvirtīds neizstūma citas zāles no to saistīšanās vietām. Ziņots par nenožīmīgu enfuvirtīda līmeni cerebrospīnālā šķidrumā HIV inficētiem pacientiem.

Biotransformācija: Kā peptīds enfuvirtīds tiks katabolizēts par to veidojošām aminoskābēm, pēc tam aminoskābes organismā tiks atkārtoti izmantotas. *In vitro* cilvēka mikrosomu pētījumi un *in vivo* pētījumi liecina, ka enfuvirtīds nav CYP450 enzīmu inhibitors. *In vitro* cilvēka mikrosomu un hepatocītu pētījumos C terminālas aminoskābes – fenilalanīna – amīda grupas hidrolīzes rezultātā veidojās dezaminēts metabolīts, un šā metabolīta veidošanās nav atkarīga no NADPH. Pēc enfuvirtīda lietošanas šis metabolīts ir konstatēts cilvēka plazmā, LZL ir 2,4 – 15 % no enfuvirtīda LZL.

Eliminācija: Enfuvirtīda klīrenss pēc intravenozas 90 mg ievades bija $1,4 \pm 0,28$ l/h, un eliminācijas pusperiods bija $3,2 \pm 0,42$ h. Pēc 90 mg enfuvirtīda ievades zemādā enfuvirtīda pusperiods ir $3,8 \pm 0,6$ h. Masas līdzsvara pētījumi, lai noteiktu enfuvirtīda eliminācijas ceļus, cilvēkam nav veikti.

Aknu darbības traucējumi: Enfuvirtīda farmakokinētika pacientiem ar pavājinātu aknu darbību nav pētīta.

Nieru darbības traucējumi: Klīnisko pētījumu pacientu plazmas koncentrācijas datu analīze liecina, ka pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem enfuvirtīda klīrenss netiek klīniski nozīmīgi ietekmēts. Pētījumā par nieru mazspēju enfuvirtīda AUC pacientiem ar smagu vai pēdējās stadijas nieru slimību palielinājās vidēji par 43 – 62%, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Hemodialīze enfuvirtīda klīrensu nozīmīgi nemainīja. Mazāk nekā 13% devas tika izvadīti hemodialīzes laikā. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Gados veciem cilvēkiem: Par 65 gadiem vecākiem pacientiem enfuvirtīda farmakokinētika nav formāli pētīta.

Dzimums un ķermeņa masa: Klīnisko pētījumu pacientu plazmas koncentrācijas datu analīze liecina, ka enfuvirtīda klīrenss sievietēm ir par 20 % mazāks nekā vīriešiem – neatkarīgi no ķermeņa masas, un palielinās palielinātas ķermeņa masas gadījumā neatkarīgi no dzimuma (par 20 % lielāka 100 kg smagam pacientam un par 20 % mazāka 40 kg smagam pacientam, salīdzinot ar 70 kg smagu kontroles pacientu). Tomēr šīs pārmaiņas nav klīniski nozīmīgas, un deva nav jāpielāgo.

Rase: Plazmas koncentrācijas datu analīze klīnisko pētījumu pacientiem liecina, ka enfuvirtīda klīrenss afroamerikāņiem un kaukāziešiem neatšķiras. Citi farmakokinētikas pētījumi neliecina par atšķirību starp aziātiem un kaukāziešiem pēc zāļu līmeņa pielāgošanas ķermeņa masai.

Pediātriskā populācija: Enfuvirtīda farmakokinētika pētīta 37 bērniem. Lietojot 2 mg/kg divreiz dienā (maksimāli 90 mg divreiz dienā), enfuvirtīda koncentrācija plazmā bija līdzīga kā pieaugušiem pacientiem, kas saņem 90 mg divreiz dienā. 25 bērniem 5 – 16 gadu vecumā, kas saņem 2 mg/kg devu divreiz dienā augšdelmā, augšstilba priekšējā virsmā vai vēdera priekšējā sienā, vidējais LZL līdzsvara apstākļos bija $54,3 \pm 23,5 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, C_{max} bija $6,14 \pm 2,48 \mu\text{g}/\text{ml}$ un C_{min} bija $2,93 \pm 1,55 \mu\text{g}/\text{ml}$.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti, kā arī vēlīnās embrionālās attīstības pētījumu rezultāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Ilgstoši kancerogenitātes pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti.

Pētījumi ar jūrascūciņām liecina, ka enfuvirtīds var izraisīt vēlīna kontakta palielinātu jutību. Pētījumā žurku modelim par rezistenci pret gripas infekciju tika novērots IFN- γ veidošanas traucējums. Žurkām rezistence pret gripu un streptokoku infekciju bija tikai nedaudz vājināta. Šīs atrades klīniskā nozīme nav zināma.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Nātrijs karbonāts
Mannīts
Nātrijs hidroksīds
Sālsskābe

Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pulveris

5 gadi

Šķīdinātājs

5 gadi

Uzglabāšanas laiks pēc šķīdināšanas

Pēc šķīdināšanas: uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 48 h 5 °C temperatūrā, sargājot no gaismas. No mikrobioloģiskā viedokļa preparāts jālieto nekavējoties. Ja preparāts netiek lietots nekavējoties, par glabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai atbildīgs ir lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 h 2 °C-8 °C temperatūrā, izņemot gadījumu, ja šķīdināšana veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Pulveris

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai sargātu no gaismas. Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

Šķīdinātājs

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pulveris

Flakons:	3 ml bezkrāsaina 1. klases stikla flakons
Aizbāznis:	liofilizāta aizbāznis, gumija (nesatur lateksu).
Pārklājums:	alumīnija pārklājums ar noņemamu vāciņu.

Šķīdinātājs

Flakons:	2 ml bezkrāsaina 1. klases stikla flakons
Aizbāznis:	gumijas aizbāznis (nesatur lateksu)
Pārklājums:	alumīnija pārklājums ar noņemamu vāciņu

Iepakojuma lielums

60 flakoni ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai
60 flakoni ar šķīdinātāju
60 3 ml šļirces
60 1 ml šļirces
180 spirta salvetes

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Pirms pirmās lietošanas reizes veselības aprūpes speciālistam pacientam jāsniedz norādījumi par Fuzeon lietošanu un ievadi.

Fuzeon drīkst šķīdināt tikai 1,1 ml ūdenī injekcijām. Pacienti jāpaskaidro, ka flakonam jāpievieno ūdeni injekcijām un tad viegli jāpiesit flakonam ar pirksta galu, kamēr pulveris sāk šķīst. **Flakonu nedrīkst kratīt vai griezt otrādi, lai samaisītu zāles – tas izraisīs putošanos.** Kad pulveris sāk šķīst, pacients var flakonu nolikt malā, lai ļautu pulverim pilnīgi izšķīst. Var paiet 45 minūtes, kamēr pulveris izšķīst. Pēc injekciju ūdens pievienošanas pacients var viegli grozīt flakonu pirkstos, kamēr pulveris ir pilnīgi izšķīdis, tādējādi mazinot laiku, kas nepieciešams pulvera izšķīšanai. Pirms šķīdums tiek ievilkts šļircē ievadīšanai, pacientam jāapskata flakons, lai pārliecinātos, ka saturs ir pilnīgi izšķīdis un šķīdums ir dzidrs, bez burbuļiem un atsevišķām daļiņām. Ja ir redzamas atsevišķas daļiņas, flakonu nedrīkst lietot, un tas jāiznīcina vai jāatnes atpakaļ uz aptieku.

Šķīdinātāja flakons satur 2 ml injekciju ūdens, no kuriem 1,1 ml jāpaņem pulvera šķīdināšanai. Pacienti jānorāda iznīcināt šķīdinātāja flakonā atlikušo ūdens daudzumu.

Fuzeon nesatur konservantus. Pēc pagatavošanas šķīdums jāinjicē nekavējoties. Ja pagatavoto šķīdumu nevar tūlīt injicēt, tas līdz lietošanai jāglabā ledusskapī un jāizlieto 24 h laikā. Pirms injicēšanas ledusskapī glabātais šķīdums jāsasilda līdz istabas temperatūrai.

1 ml pagatavotā šķīduma jāinjicē zemādā augšdelmā, vēdera priekšējā sienā vai augšstilba priekšējā virsmā. Injekcija jāveic citā vietā nevis tajā, kur veikta iepriekšējā injekcija un kur pašlaik nav reakcijas. Flakons ir piemērots tikai vienreizējai lietošanai; neizlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/03/252/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2003. gada 27. maijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 27. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Speciālu receptu zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

Nav piemērojami

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Fuzeon 90 mg/ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
Enfuvirtide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 108 mg enfuvirtīda.
1 ml pagatavotā šķīduma ir 90 mg enfuvirtīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Flakons ar pulveri satur arī nātrija karbonātu (bezūdens), mannītu, nātrija hidroksīdu un sālsskābi
Flakons ar šķīdinātāju satur 2 ml ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Iepakojuma saturs:
60 flakoni ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai
60 flakoni ar šķīdinātāju
60 3 ml šļirces
60 1 ml šļirces
180 spirta salvetes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai sargātu no gaismas
Pēc šķīdināšanas uzglabāt ledusskapī

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Pēc šķīdināšanai nepieciešamā 1,1 ml paņemšanas šķīdinātāja flakonā atlikušais injekciju ūdens ir jāiznīcina

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/03/252/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**TIEŠAIS FUZEON FLAKONU ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Fuzeon 90 mg/ml pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Enfuvirtide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 108 mg enfuvirtīda.
1 ml pagatavotā šķīduma ir 90 mg enfuvirtīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Flakons satur arī nātrija karbonātu (bezūdens), mannītu, nātrija hidroksīdu un sāļsskābi.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
60 flakoni ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai sargātu no gaismas
Pēc šķīdināšanas uzglabāt ledusskapī

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/03/252/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FUZEON FLAKONA UZLĪME

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Fuzeon 90 mg/ml pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Enfuvirtide
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas lasīt lietošanas instrukciju

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

108 mg enfuvirtīda

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**TIEŠAIS ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS ŪDENIM INJEKCIJĀM FLAKONĀ****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Šķīdinātājs šķīduma pagatavošanai
Ūdens injekcijām

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**3. PALĪGVIELU SARAKSTS****4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdinātājs parenterālai lietošanai
Iepakojumā ir 60 flakoni ar 2 ml ūdeni injekcijām

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ūdens injekcijām paredzēts Fuzeon 90 mg/ml pulvera injekciju šķīdumam šķīdināšanai, lai iegūtu šķīdumu subkutānām injekcijām
Pirms lietošanas lasīt lietošanas instrukciju par preparāta sagatavošanu un ievadīšanu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Pēc šķīdināšanai nepieciešamā 1,1 ml paņemšanas šķīdinātāja flakonā atlikušais injekciju ūdens ir jāiznīcina

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/03/252/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA ŪDENS INJEKCIJĀM FLAKONA UZLĪME

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Šķīdinātājs šķīduma pagatavošanai
Ūdens injekcijām
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas lasīt lietošanas instrukciju

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

2 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Fuzeon 90 mg/ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai Enfuvirtide

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Fuzeon un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Fuzeon lietošanas
3. Kā lietot Fuzeon
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Fuzeon
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Secīgi norādījumi par Fuzeon injicēšanu

1. Kas ir Fuzeon un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Fuzeon

Fuzeon satur aktīvo vielu, enfuvirtīdu, un tas pieder pie zālēm, kuras sauc par pretretrovīrusu līdzekļiem.

Kādā nolūkā Fuzeon lieto

Fuzeon lieto cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas ārstēšanai - kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm, pacientiem, kas ir inficēti ar HIV.

- Ārsts Jums ir parakstījis Fuzeon, lai panāktu labāku HIV infekcijas kontroli.
- Fuzeon neizārstē HIV infekciju.

Kā Fuzeon darbojas

HIV iedarbojas uz asins šūnām, ko sauc par CD4 jeb T šūnām. Lai vīruss varētu vairoties, tam ir jānonāk saskarē ar šīm šūnām un tajās jāiekļūst. Fuzeon palīdz novērst šos procesus.

2. Kas Jums jāzina pirms Fuzeon lietošanas

Nelietojiet Fuzeon šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret enfuvirtīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja neesat pārliecināts, pirms Fuzeon lietošanas konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Fuzeon lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja

- Jums jebkad ir bijusi plaušu slimība;

- Jums jebkad bijuši nieru darbības traucējumi;
- Jums ir hronisks vīrushepatīts B vai C vai jebkāda cita aknu slimība – šo zāļu lietošanas laikā Jums ir lielāka nopietnu aknu darbības traucējumu rašanās iespēja.

Iepriekšējas infekcijas izpausmes

Dažiem pacientiem ar tālu progresējušu HIV infekciju (AIDS) un iepriekš zināmu slimību ar kādu oportūnisko infekciju, drīz pēc tam, kad uzsākta medikamentu, kas darbojas pret HIV infekciju, lietošana, var parādīties agrāko oportūnisko infekciju izraisītas iekaisuma pazīmes un simptomi. Pastāv uzskats, ka šos simptomus izraisa organisma imūnsistēmas atveseļošanās. Šī uzlabošanās dod iespēju organismam cīnīties ar infekcijām, kas iepriekš nebija pamanāmas. Ja Jūs ievērojat jebkādas infekcijas pazīmes, lūdzu, nekavējoties informējiet savu ārstu.

Autoimūnu traucējumu izpausmes

Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas, papildus oportūnistiskajām infekcijām, var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādus kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu informējiet savu ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.

Pacienti ar aknu slimību

Pacientiem, kuriem ir hronisks B vai C hepatīts un kas saņem terapiju pret HIV, ir palielināts nopietnu aknu funkciju traucējumu risks. Konsultējieties ar ārstu, ja Jums iepriekš ir bijusi aknu slimība.

Kaulu slimības (osteonekroze)

Dažiem pacientiem, kuri lieto kombinētu terapiju pret HIV, var attīstīties kaulu slimība, ko sauc par osteonekrozi. Tā rodas tad, ja kaulaudi iet bojā, jo vairs netiek apasiņoti (kaulaudu atmiršana, ko izraisa asins apgādes zudums kaulā).

- Osteonekrozes pazīmes ir locītavu stīvums, smeldze un sāpes (īpaši gūžās, ceļos un plecos) un apgrūtinātas kustības. Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, lūdzu, informējiet savu ārstu.
- Šo traucējumu rašanās riska faktori ir: pret-HIV zāļu lietošanas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola patēriņš, imūnsistēmas darbība un liekā ķermeņa masa.

Citas zāles un Fuzeon

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz bezrecepšu zālēm un augu valsts preparātiem. Pierādīts, ka Fuzeon nav mijiedarbības ar citām zālēm pret HIV vai rifampicīnu (antibiotika).

Fuzeon kopā ar uzturu un dzērienu

Jūs varat lietot Fuzeon ēšanas laikā vai citā laikā. Taču Jums jāievēro citu Jūsu lietoto zāļu lietošanas instrukcijās sniegtie norādījumi.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Jūs nedrīkstat lietot Fuzeon, ja vien to īpaši nav norādījis Jūsu ārsts.
- Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija. Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas pēc iespējas ātrāk ir jāapspriež ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Fuzeon ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekli, lietot instrumentus vai apkalpot mehānismus nav pārbaudīta. Ja Jums Fuzeon lietošanas laikā ir reibonis, nevadiet transportlīdzekli, nelietojiet instrumentus un neapkalpoiet mehānismus.

Fuzeon satur nātriju

Fuzeon satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Fuzeon

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Kā sagatavot un ievadīt Fuzeon

Fuzeon jāievada ar injekciju zem ādas – to sauc par zemādas jeb subkutānu injekciju. Informācija, kā sagatavot Fuzeon lietošanai un kā veikt sev injekciju, sniegta 7. punktā.

Cik daudz Fuzeon lietot

- Ieteiktā deva ir 90 mg divreiz dienā pieaugušajiem un pusaudžiem (no 16 gadu vecuma).
- Tā tiek ievadīta kā 1 ml injekcija tieši zem ādas.
- Fuzeon ieteicams ievadīt vienā un tai pašā laikā katru dienu.
- Centieties devas ievadīšanas laiku dienā sadalīt vienmērīgi – tā, kā Jums tas ir piemēroti, piemēram, no rīta pēc pamošanās un tad vakara sākumā.

Sīkākus norādījumus par Fuzeon lietošanu skatīt šīs instrukcijas beigās (skatīt 7. punktu). Tur Jūs atradīsiet norādījumus par Fuzeon sagatavošanu un kā pašam sev izdarīt injekciju.

Ja esat lietojis Fuzeon vairāk, nekā noteikts

Ja esat ievadījis Fuzeon vairāk, nekā noteikts, konsultējieties ar ārstu vai nekavējoties dodieties uz slimnīcu. Noteikti paņemiet sev līdzī zāļu iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Fuzeon

- Ja esat aizmirsis ievadīt devu, ievadiet to, tiklīdz par to atceraties. Taču tad, ja līdz nākamās parastās devas ievadīšanai ir atlicis mazāk par 6 stundām, izlaidiet aizmirsto devu.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Fuzeon

- Turpiniet šo zāļu lietošanu, līdz ārsts liek Jums to pārtraukt. Ja pārtraucat zāļu lietošanu un terapijā ir pārtraukums, pieaug iespēja, ka HIV Jūsu asinīs kļūs nejutīgs pret Fuzeon. Šāda iespēja ir mazāka, ja zāles lietojat regulāri un bez pārtraukuma terapijā.

- HIV vīruss Jūsu asinīs var kļūt nejutīgs pret Fuzeon. Šādā gadījumā vīrusa līmenis asinīs var sākt paaugstināties. Tad ārsts var pieņemt lēmumu Jums pārtraukt Fuzeon lietošanu. Tad ārsts ar Jums to pārrunās.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pārtrauciet Fuzeon lietošanu un nekavējoties apmeklējiet ārstu, ja Jums rodas kāda no turpmāk minētām nopietnām blakusparādībām – Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniska palīdzība:

- alerģiska reakcija (paaugstināta jutība) – tās izpausmes var būt: izsitumi, augsta ķermeņa temperatūra vai drebuļi, slikta dūša vai vemšana, svīšana vai trīce.

Šī blakusparādība ir reta (rodas mazāk nekā 1 no 1 000 cilvēkiem). Šīs izpausmes nenozīmē, ka Jums noteikti ir alerģija pret šīm zālēm.

Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas blakusparādības injekcijas vietā

Visbiežākās blakusparādības (rodas vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem) ir reakcijas ķermeņa vietā, kur Jums veikta injekcija. Jums var rasties viena vai vairākas no šīm vieglām vai vidēji stiprām reakcijām:

- apsārtums,
- pietūkums,
- nieze,
- zilums,
- ādas sabiezējums vai pietūkums,
- sāpes, smelgšana vai jutīgums.

Šīs reakcijas var rasties pirmajā ārstēšanas nedēļā un parasti saglabājas līdz 7 dienām vai īsāku laiku. Pēc šī laika posma tās parasti nepastiprinās. Ja Jums ir kāda no šīm reakcijām, nepārtrauciet Fuzeon lietošanu, bet pārrunājiet ar ārstu visus Jums svarīgos jautājumus.

Reakcijas var būt stiprākas, ja injekcijas tiek veiktas atkārtoti tai pašā ķermeņa vietā. Tās var būt arī izteiktākas tad, ja injekcija tiek veikta dziļāk nekā paredzēts (piemēram, muskulī). Retos gadījumos vietā, kur tika veikta injekcija, var rasties infekcija. Lai samazinātu infekcijas risku, svarīgi ievērot 7. punktā sniegtās instrukcijas.

Fuzeon var izraisīt olbaltumvielas veida, ko sauc par amiloīdu, uzkrāšanos zem ādas injekcijas vietā. Tas var izpausties, kā pacēlumi zem ādas. Lūdzam informēties ārstu, ja Jums rodas minētā reakcija.

Citas iespējamās blakusparādības

Ļoti bieži (rodas vairāk par 1 no 10 cilvēkiem):

- caureja,
- slikta dūša,
- ķermeņa masas samazināšanās,
- sāpes un nejutīgums plaukstās, pēdās vai kājās.

Bieži (rodas mazāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- pneimonija,
- ausu infekcija,
- palielināti limfmezgli,
- acs iekaisums (konjunktivīts),
- gripa vai gripai līdzīgi simptomi,
- deguna blakusdobumu iekaisums,

- aizlikts deguns,
- anoreksija,
- dedzināšana aiz krūšu kaula,
- aizkuņģa dziedzera iekaisums,
- samazināta ēstgriba,
- diabēts,
- murgi,
- reibonis,
- trīcēšana (trīce),
- trauksme vai aizkaitinājums,
- nespēja koncentrēties,
- samazināta jutība,
- pinnes,
- ādas apsārtums,
- ekzēma,
- sausa āda,
- kārpas,
- sāpes muskuļos,
- nierakmeņi,
- vājums,
- asinis urīnā,
- izmaiņas asins izmeklējumos (paaugstināts taukvielu līmenis asinīs).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Fuzeon

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz Fuzeon vai injekciju ūdens flakona pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt flakonu ārējā kartona kārbā, lai sargātu no gaismas.

Pēc šķīduma sagatavošanas injicēšanai tas jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek izlietots nekavējoties, tas jāglabā ledusskapī (2 °C – 8 °C) un jāizlieto 24 stundu laikā.

Nelietot šīs zāles, ja ievērojat daļiņas pulverī vai šķīdumā pēc injekciju ūdens pievienošanas. Nelietojiet arī injekciju ūdeni, ja ievērojat kādas daļiņas flakonā vai ja injekciju ūdens ir duļķains.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Fuzeon satur

- Aktīvā viela ir enfuvirtīds. Vienā flakonā ir 108 mg enfuvirtīda. Pēc šķīdināšanas ar šķīdinātāju 1 ml šķīduma satur 90 mg enfuvirtīda.
- Citas sastāvdaļas ir:

Pulveris

Bezūdens nātrija karbonāts
Mannīts
Nātrija hidroksīds
Sālsskābe

Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām

Skatī 2. punktu “Fuzeon satur nātriju”.

Fuzeon ārējais izskats un iepakojums

Fuzeon pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai iepakots kartona kārbā, kas satur:

60 Fuzeon flakonus
60 flakonus ar ūdeni injekcijām, kas paredzēts Fuzeon pulvera šķīdināšanai
60 šļirces pa 3 ml
60 šļirces pa 1 ml
180 spirta salvetes.

Šajā iepakojumā ir viss nepieciešamais, lai sagatavotu un injicētu Fuzeon 30 dienas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Par sērijas izlaidi atbildīgais ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Beigiē/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

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7039831

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

7. SECĪGI NORĀDĪJUMI PAR FUZEON INJICĒŠANU

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Kā rīkoties, ja Jūs esat kreilis

Šīs instrukcijas attēlos atainoti cilvēki, kam vadošā ir labā roka. Ja Jūs esat kreilis, rīkojieties dabiski. Jums, iespējams, ērtāk būs:

- turēt šļirci kreisajā rokā un
- turēt flakonu ar labās rokas īkšķi un rādītājpirkstu.

Kad nepieciešama kāda cita cilvēka palīdzība

Izdarīt injekcijas dažās vietās, piemēram, augšdelmā, sākumā var būt grūti. Ja Jums nepieciešama palīdzība, aiciniet palīgā Jūsu partneri, draugu vai ģimenes locekli. Jūs varat uzaicināt kādu kopā ar Jums apmeklēt injicēšanas apmācības kursus pie ārsta vai medmāsas.

Jūsu šļirces

Šo zāļu iepakojumā esošajām šļircēm ir krāsaina adatu aizsargājoša ierīce. Tā ir piestiprināta pie adatas un apsedz adatu pēc lietošanas, lai mazinātu nejauša adatas dūriena radītu ievainojumu risku citam cilvēkam. Lai arī šīs šļirces ir drošas, ir svarīgi, lai Jūs izmestu lietotās šļirces atbilstoši noteikumiem. Ievērojiet Jūsu ārsta, farmaceita vai medmāsas sniegtos norādījumus.

Padomi par drošumu

- Kārtīgi nomazgājiet rokas. Tas samazinās bakteriālas infekcijas risku.
- Pēc roku nomazgāšanas nepieskarieties nekam citam, izņemot zāles un injicēšanas piederumus.
- Lietojot šļirci, nepieskarieties adatai.
- Pēc notīrīšanas ar spirta salveti, nepieskarieties flakona aizbāznim.
- Nelietojiet atvērtus iepakojumus. Pārliecinieties, ka neviens no iesaiņojumiem, kas Jums nepieciešams injekcijai, nav atvērts pirms injekcijas veikšanas.
- Nekad nelietojiet izmantotas adatas un nedodiet tās citiem.
- Nekad nelietojiet šļirci ar saliektu vai bojātu adatu.
- Nekad nesajauciet zāles ar krāna ūdeni.
- Nekad neinjicējiet zāles kopā ar citām injicējamām zālēm.

- Ievadiet Fuzeon tikai zem ādas (subkutāni).
- Nekādā gadījumā neievadiet Fuzeon tieši vēnā (intravenozi) vai tieši muskulī (intramuskulāri).
- Visus izlietotos materiālus izmetiet īpašā atkritumu konteinerā ar vāku. Šādi rīkojieties pat tad, ja flakonā ir neizlietots zāļu vai injekciju ūdens daudzums, jo tie paredzēti tikai vienreizējai lietošanai. Ja Jums rodas jautājumi par šo priekšmetu drošu iznīcināšanu, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Turpmāk sniegti vienkārši, secīgi norādījumi, kā injicēt zāles.

A solis: Sagatavošanās injekcijai

1. Savāciet šādus piederumus:
 - viens Fuzeon flakons (stikla pudelīte, kurā ir balts pulveris),
 - viens flakons ar ūdeni injekcijām (stikla pudelīte, kurā ir dzidrs un bezkrāsains šķidrums),
 - viena 3 ml šļirce (lielāka šļirce) ar 25 mm adatu,
 - viena 1 ml šļirce (mazāka šļirce) ar 13 mm adatu,
 - trīs spirta salvetes,
 - īpaša atkritumu tvertne ar vāku drošai atkritumu izmešanai.
2. Atveriet šļirču iepakojumus un noņemiet flakonu vāciņus.
 - Izmetiet iepakojumu un flakonu vāciņus savā īpašajā atkritumu tvertnē ar vāku.
 - Novietojiet šļirces un flakonus uz tīras virsmas.
3. Rūpīgi nomazgājiet rokas.
 - Pēc roku nomazgāšanas nepieskarieties nekam citam, kā vien injekcijas veikšanai nepieciešamajiem piederumiem un vietai, kur tiks veikta injekcija.
4. Notīriet flakonu augšējo virsmu.
 - Noslaukiet katra flakona augšējo virsmu ar spirta salveti. Ļaujiet virsmai nožūt gaisā.
 - Uzmanieties, lai pēc gumijas aizbāžņu notīrīšanas vairs tiem nepieskartos. Ja nejauši tiem pieskarieties, atcerieties tos atkal notīrīt.

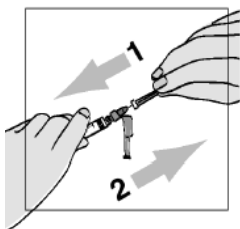
B solis: Fuzeon sajaukšana

Injekciju ūdens ievilkšana

1. Paņemiet **3 ml lielo šļirci**. Ar rādītājpirkstu pārvietojiet krāsaino, adatu aizsargājošo ierīci prom no adatas.

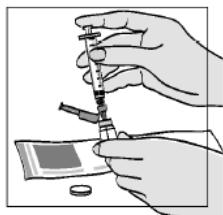


2. Lai pārliecinātos, ka adata ir stingri piestiprināta šļircei:
 - turiet plastmasas vāciņu zem adatu aizsargājošās ierīces,
 - piestipriniet adatu un vāciņu, viegli pagriežot pulksteņrādītāja kustības virzienā. Nedariet to pārāk spēcīgi, lai neizkustinātu adatu.
3. Lai noņemtu gaišo plastmasas vāciņu:
 - spiediet to šļirces virzienā un pēc tam noraujiet.



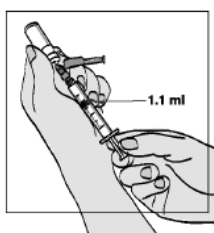
4. Ievelciet šļircē 1,1 ml gaisa.

5. Ieduriet šļirces adatu flakona ar ūdeni injekcijām gumijas aizbāznī un nospiediet virzuli. Tā Jūs injicēsiet gaisu.



6. Lēni apgrieziet flakonu otrādi. **Pārliecinieties, ka adatas gals visu laiku atrodas zem sterilā ūdens virsmas, lai palīdzētu novērst gaisa burbuļu iekļūšanu šļircē.**

7. Lēnām atvelciet virzuli, kamēr injekciju ūdens sasniedz 1,1 ml atzīmi. **Lūdzu, ņemiet vērā, ka flakonā ir vairāk šķidruma, nekā Jums nepieciešams (2 ml); Jums jāpaņem tikai 1,1 ml injekciju ūdens, lai pareizi sagatavotu injekciju.**



8. Viegli piesitiet šļircei, lai gaisa burbuļi paceltos uz šļirces augšdaļu.

- Ja šļircē iekļūst pārāk daudz gaisa, viegli piespiediet virzuli, lai ievadītu gaisu atpakaļ flakonā.
- Tad atkal ievelciet injekciju ūdeni.
- Pārliecinieties, ka šļircē ir 1,1 ml injekciju ūdens.
- Šo darbību var atkārtot, līdz šļircē ir pareizais injekciju ūdens daudzums.

9. Izņemiet adatu no flakona. **Uzmanieties, lai adata nekad nesaskartos ar Jūsu pirkstiem vai kādu priekšmetu.**

10. Izmetiet injekciju ūdens flakonu īpašajā tvertnē ar vāku – šis flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

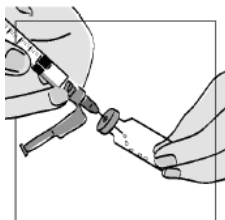
Injekciju ūdens injicēšana Fuzeon pulvera flakonā

1. Viegli piesitiet Fuzeon flakonom, lai sakratītu pulveri.

2. Turiet ar ūdeni piepildīto šļirci aiz tās galvenās daļas un izduriet adatu caur Fuzeon flakona gumijas aizbāzni nelielā leņķī.

3. Lēnām nospiediet šļirces virzuli.

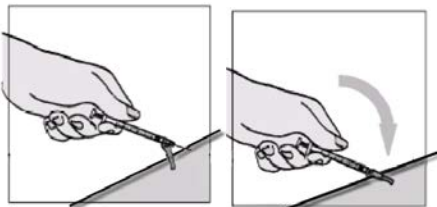
- Ļaujiet ūdenim lēnām plūst lejup pa flakona iekšējo virsmu.
- Esiet uzmanīgs, lai spēcīgi neinjicētu ūdeni pulvera flakonā, jo tas var izraisīt putošanos.
- Ja rodas putas, var paiet ilgāks laiks, līdz pulveris pilnīgi izšķīst.



4. Pēc tam, kad viss injekciju ūdens ir pievienots Fuzeon flakonam, izvelciet šļirci no flakona.

5. Turiet šļirces galveno daļu vienā rokā un viegli spiediet krāsaino, adatu aizsargājošo ierīci pret plakanu virsmu, līdz tā apsedz adatu.

Jūs dzirdēsiet klikšķi. Nespiediet ierīci ar brīvo roku, lai panāktu, ka ierīce apsedz adatu.



6. Izmetiet šļirci īpašajā atkritumu tvertnē ar vāku.

Injekciju ūdens sajaukšana ar Fuzeon pulveri

1. Viegli piesitiet flakonam ar pirksta galu, līdz pulveris sāk šķīst. **Nekad nekratiet flakonu un negrieziet to otrādi, lai sajauktu vielas – tas izraisīs pārāk stipru putošanos.**

2. Kad pulveris sāk šķīst, Jūs varat nolikt flakonu malā, lai ļautu pulverim pilnīgi izšķīst.

- Kamēr pulveris izšķīst, var paiet 45 min.
- Pēc injekciju ūdens pievienošanas flakonam var arī viegli virpināt plaukstās, kamēr pulveris ir pilnīgi izšķīdis.,
- Tā var samazināt pulvera izšķīšanai nepieciešamo laiku.

3. Kad pulveris ir pilnīgi izšķīdis

- ļaujiet iespējamiem burbuļiem pazust.
- Ja vēl ir burbuļi, viegli piesitiet flakona sāniem, lai tie pazustu.

4. Ir svarīgi pārbaudīt, vai šķidrumā nav daļiņu (nogulšņu).

- Ja pamanāt šķidrumā nogulsnes, nelietojiet to.
- Izmetiet flakonu ar vāciņu speciālā atkritumu tvertnē ar vāku vai aiznesiet to atpakaļ uz aptieku. Tad sāciet sagatavošanos no jauna ar jaunu Fuzeon pulvera flakonu.

5. Ja Jūs nejauši pieskaraties gumijas aizbāzī, notīriet to atkal ar jaunu spirta salveti.

6. Pēc devas sajaukšanas ar injekciju ūdeni tā jāievada nekavējoties. Ja tā netiek lietota tūlīt, uzglabājiet to ledusskapī un izlietojiet 24 stundu laikā.

- Pirms lietošanas ļaujiet šķidrumam atkal sasilt līdz istabas temperatūrai.

7. Ja Jūs vienā reizē sagatavojat abas dienas devas, katras devas sagatavošanai lietojiet atsevišķas šļirces, injekciju ūdeni un Fuzeon flakonus.

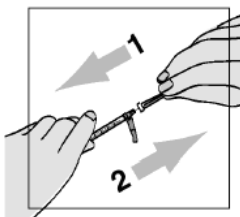
C solis: Sagatavošanās injekcijai

Fuzeon ievilkšana 1 ml šļircē

1. Vēlreiz notīriet Fuzeon flakona aizbāzni ar jaunu spirta salveti.
2. Paņemiet **1 ml mazo šļirci**. Ar rādītājpirkstu atvelciet krāsaino, adatu aizsargājošo ierīci prom no adatas.



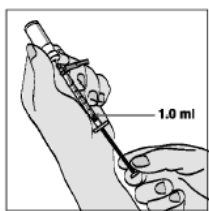
3. Lai pārlicinātos, ka adata ir stingri piestiprināta pie šļirces:
 - satveriet plastmasas vāciņu zem adatu aizsargājošās ierīces,
 - piestipriniet adatu un vāciņu, viegli pagriežot un paspiežot to šļirces virzienā.
4. Lai noņemtu gaišo plastmasas vāciņu:
 - spiediet to šļirces virzienā un pēc tam noraujiet.



5. Ievelciet šļircē 1 ml gaisa.
 - Neatvelciet virzuli pārāk ātri – to iespējams atvilkt tālāk par 1 ml atzīmi vai izvilkt no šļirces.
6. Ieduriet šļirces adatu Fuzeon flakona gumijas aizbāznī un nospiediet virzuli. Tā tiks injicēts gaiss.
7. Lēnām apgrieziet flakonu otrādi.

Pārlicinieties, lai adatas gals visu laiku būtu zem šķīduma virsmas, tādējādi palīdzot novērst gaisa burbuļu iekļūšanu šļircē.

8. Lēnām atvelciet virzuli, kamēr šķīdums sasniedz 1,0 ml atzīmi.
 - Neatvelciet virzuli pārāk ātri – to iespējams atvilkt tālāk par 1 ml atzīmi vai izvilkt no šļirces.



9. Viegli piesitiet šļirci, lai gaisa burbuļi paceltos uz šļircs augšdaļu.

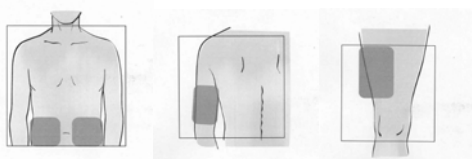
- Ja šļircē iekļūvis pārāk daudz gaisa, viegli nospiediet virzuli, lai ievadītu gaisu atpakaļ flakonā
- Tad atkal ievelciet šķidrumu.
- Pārlicinieties, ka šļircē ir 1,0 ml šķidruma (vai daudzums, kādu ārsts Jums ir parakstījis, ja tas atšķiras).
- Šo soli var atkārtot, kamēr šļircē ir pareizs šķidruma tilpums.

10. Izvelciet šļirci no flakona.

D solis: Fuzeon injicēšana

Padoms: Ārsts vai medmāsa Jums var ieteikt citu injicēšanas tehniku, kas būs Jums piemērotāka.

Kurā vietā injicēt



- Fuzeon tiek ievadīts ar 1 ml injekciju tieši zem ādas – to sauc par subkutānu injekciju.
- Jūs varat veikt injekciju augšdelmā, augšstilbā vai vēdera priekšējā sienā.
- Katra injekcija jāveic citā apvidū.
- Neveiciet injekciju vietā, kur vēl ir reakcija pēc iepriekšējās devas ievadīšanas. Pārbaudiet vietas, kur Jums varētu būt reakcija, piespiežot ādu, lai justu, vai nav sacietējuma.
- Izvairieties no zāļu injicēšanas vietās, kuras var kairināt siksna vai drēbju jostasvieta.
- Jūs nedrīkstat injicēt zāles dzimumzīmēs, rētaudos, zilumos vai nabā.

Injekcijas vietas notīrīšana

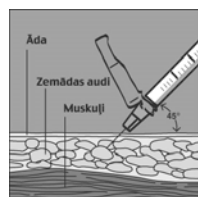
Kārtīgi notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti. Tīrīšanu veiciet ar apļveida kustībām, sākot injekcijas vietā un tīrot prom no injekcijas vietas. Ļaujiet šai vietai pilnīgi nožūt.

Adatas ieduršana un injicēšana

1. Saņemiet pēc iespējas lielāku ādas kroku, kas Jums nerada nepatīkamu sajūtu.



2. Ieduriet šļircs adatu ādā 45 grādu leņķī.



3. Kad adata ir iedurta:

- atlaidiet ādu,
- ar šo brīvo roku turiet šļirces korpusu - tas palīdzēs šļirci stabilizēt un neļaus tai izkustēties.

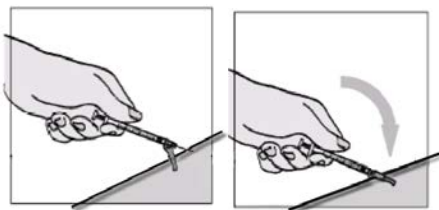
4. Ar otras rokas īkšķi nospiediet virzuli, injicējot šķidrumu.

- Kad pilna deva ir ievadīta, izvelciet adatu no ādas.

Pēc ādas izvilkšanas

1. Turiet šļirces galveno daļu vienā rokā un viegli spiediet krāsaino, adatu aizsargājošo ierīci pret **plakanu virsmu** līdz tā apsedz adatu.
- Jūs dzirdēsiet klikšķi.

Nespiediet ierīci ar brīvo roku, lai panāktu, ka ierīce apsedz adatu.



2. Izmetiet šļirci īpašajā atkritumu tvertnē ar vāku.

3. Ja vietā, kur veicāt injekciju, ir asinis, uzlīmējiet injekcijas vietai leikoplastu.

E solis: Lietoto materiālu iznīcināšana

- Visus izmantotos piederumus izmetiet tieši īpašajā atkritumu tvertnē ar vāku. Šādi rīkojieties pat tad, ja flakonos vēl ir neizlietotas zāles vai ūdens injekcijām, jo tie paredzēti tikai vienreizējai lietošanai.
- Šīs tvertnes vāku turiet noslēgtu un glabājiet to bērniem nepieejamā vietā.
- Konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu par pareizu konteīnera iznīcināšanu.
- Ja Jums rodas jautājumi vai šaubas par šo materiālu drošu iznīcināšanu, lūdzu, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.