

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fuzeon 90 mg/ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda fiolka zawiera 108 mg enfuwirtydu.

Każdy ml przygotowanego roztworu zawiera 90 mg enfuwirtydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Liofilizowany proszek w kolorze od białego do białawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Fuzeon jest wskazany, w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, w leczeniu pacjentów zakażonych wirusem HIV-1, u których dotychczas stosowane leczenie, zawierające co najmniej jeden produkt leczniczy z następujących grup leków przeciwretrowirusowych: inhibitorów proteazy, nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy i nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy – zakończyło się niepowodzeniem lub związane było z nietolerancją wcześniej stosowanych schematów leczenia (patrz punkt 5.1).

U pacjentów, u których stosowany dotychczas schemat leczenia przeciwretrowirusowego okazał się nieskuteczny, przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu nowego schematu leczenia należy dokładnie przeanalizować dotychczasową historię leczenia i wzorce mutacji związane z poszczególnymi lekami. Odpowiednie może być wykonanie testów oporności, jeśli badanie to jest dostępne (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Fuzeon powinien być przepisywany przez lekarzy, którzy mają doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV.

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku ≥ 16 lat: Zalecaną dawką produktu Fuzeon jest 90 mg dwa razy na dobę, wstrzykiwane podskórnie w górną część ramienia, przednią powierzchnię uda lub w brzuch.

Należy poinstruować pacjenta, że w przypadku pominięcia dawki produktu Fuzeon należy przyjąć dawkę tak szybko, jak to możliwe. Jeżeli jednak do przyjęcia kolejnej dawki pozostało mniej niż 6 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki.

Osoby w podeszłym wieku: Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania leku u pacjentów w wieku > 65 lat.

Dzieci w wieku ≥ 6 lat i młodzież: Doświadczenie dotyczące stosowania leku u dzieci jest ograniczone (patrz punkt 5.2). W badaniach klinicznych stosowane było dawkowanie przedstawione w Tabeli 1.

Tabela 1: Dawkowanie u dzieci

Masa ciała (kg)	Dawka – do wstrzyknięcia 2 razy na dobę (mg/dawkę)	Objętość jednego wstrzyknięcia (90 mg enfuwirtydu w ml)
11,0 do 15,5	27	0,3 ml
15,6 do 20,0	36	0,4 ml
20,1 do 24,5	45	0,5 ml
24,6 do 29,0	54	0,6 ml
29,1 do 33,5	63	0,7 ml
33,6 do 38,0	72	0,8 ml
38,1 do 42,5	81	0,9 ml
≥ 42,6	90	1,0 ml

Fuzeon nie jest zalecany do podawania dzieciom w wieku poniżej 6 lat z powodu niedostatecznej ilości danych na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku w tej grupie wiekowej (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek: Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, w tym u pacjentów dializowanych (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby: Brak danych pozwalających na ustalenie zalecanego dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Fuzeon należy podawać jedynie we wstrzyknięciu podskórnym. Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Fuzeon należy przyjmować jako jeden ze składników terapii skojarzonej. Należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego pozostałych leków przeciwretrowirusowych stosowanych w danym skojarzeniu. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwretrowirusowych, optymalne stosowanie enfuwirtydu powinno polegać na skojarzeniu z takimi lekami przeciwretrowirusowymi, na które wirus pacjenta jest wrażliwy (patrz punkt 5.1).

Pacjentów należy poinformować, że Fuzeon nie powoduje wyleczenia zakażenia wirusem HIV-1.

Badania na zwierzętach wykazały, że enfuwirtyd może zaburzać niektóre czynności układu immunologicznego (patrz punkt 5.3). W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem Fuzeon obserwowano zwiększony odsetek występowania niektórych zakażeń bakteryjnych, w szczególności zapalenia płuc; jednakże zwiększone ryzyko bakteryjnego zapalenia płuc związanego z przyjmowaniem produktu Fuzeon nie zostało potwierdzone przez późniejsze dane epidemiologiczne.

W pojedynczych przypadkach terapia enfuwirtydem związana była z wystąpieniem reakcji nadwrażliwości, a w rzadkich przypadkach reakcje nadwrażliwości powracały po ponownym podaniu leku. Obserwowane objawy obejmowały (w różnych kombinacjach): wysypkę, gorączkę, nudności i wymioty, dreszcze, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi i zwiększenie aktywności aminotransferaz, a

być może również pierwotną reakcję kompleksów immunologicznych, niewydolność oddechową i kłębuszkowe zapalenie nerek. Pacjenci, u których rozwinęły się objawy podmiotowe i przedmiotowe ogólnoustrojowej reakcji nadwrażliwości, powinni przerwać stosowanie enfuwirtydu i niezwłocznie zgłosić się do lekarza. Nie należy wznawiać leczenia enfuwirtydem po wystąpieniu objawów podmiotowych i przedmiotowych ogólnoustrojowej reakcji nadwrażliwości, wskazujących na związek z enfuwirtydem. Nie zidentyfikowano czynników ryzyka, które pozwalałyby przewidzieć wystąpienie i stopień nasilenia reakcji nadwrażliwości na enfuwirtyd.

Choroby wątroby: Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność enfuwirtydu nie były szczegółowo oceniane u pacjentów ze współistniejącymi chorobami wątroby. U chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B i C, u których stosuje się leczenie przeciwretrowirusowe występuje zwiększone ryzyko ciężkich i potencjalnie śmiertelnych działań niepożądanych związanych z dekompensacją czynności wątroby. U kilku pacjentów włączonych do III fazy badań klinicznych współistniało zakażenie wirusami zapalenia wątroby B lub C. W tych przypadkach, dodanie preparatu Fuzeon, nie zwiększyło częstości występowania działań niepożądanych ze strony wątroby. W przypadku jednoczesnego stosowania preparatu Fuzeon i terapii przeciwwirusowej skierowanej przeciw wirusom zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednią informacją dotyczącą stosowanych produktów leczniczych.

Podawanie preparatu Fuzeon osobom niezakażonym wirusem HIV-1 może indukować powstawanie przeciwciał przeciwko enfuwirtydowi, wykazujących krzyżową reakcję z glikoproteiną 41 (gp-41) HIV. Skutkiem tego może być fałszywie dodatni wynik testu ELISA z przeciwciałami anty-HIV.

Brak doświadczeń u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z zaburzeniem czynności nerek stopnia umiarkowanego do ciężkiego oraz pacjentów dializowanych. W tych populacjach pacjentów Fuzeon należy stosować z ostrożnością (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zespół reaktywacji immunologicznej: U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwwirusowej (CART, ang. combination antiretroviral therapy) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Martwica kości:

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzono tylko z udziałem osób dorosłych.

Nie należy oczekiwać znaczących interakcji farmakokinetycznych pomiędzy enfuwirtydem a jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez enzymy cytochromu CYP450.

Wpływ enfuwirtydu na metabolizm jednocześnie stosowanych produktów leczniczych: W badaniu *in vivo* metabolizmu enfuwirtydu u ludzi, enfuwirtyd w zalecanej dawce 90 mg dwa razy na dobę, nie hamował metabolizmu substratów CYP3A4 (dapson), CYP2D6 (debryzochina), CYP1A2 (kofeina), CYP2C19 (mefenytolina) i CYP2E1 (chlorzoksazon).

Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na metabolizm enfuwirtydu: W odrębnych badaniach interakcji farmakokinetycznych, jednoczesne podawanie rytonawiru (silnego inhibitora CYP3A4) lub sakwinawiru w skojarzeniu z dawką przypominającą rytonawiru lub ryfampicyny (silnego induktora CYP3A4), nie powodowało klinicznie istotnych zmian w farmakokinetyce enfuwirtydu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża: Brak odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań u ciężarnych kobiet. Badania na zwierzętach nie wskazują na szkodliwe oddziaływania na rozwój płodu. U kobiet ciężarnych enfuwirtyd należy stosować jedynie wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu.

Karmienie piersią: Nie wiadomo, czy enfuwirtyd przenika do mleka matki. Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły niemowląt piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa HIV i innych możliwych niepożądanych działań, które mogą wystąpić u dzieci karmionych piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem preparatu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie ma dowodów na to, że enfuwirtyd może zmieniać zdolność do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, jednakże profil działań niepożądanych enfuwirtydu należy wziąć pod uwagę (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku odnoszą się głównie do łącznych danych z 48-tygodniowego okresu obserwacji w badaniach TORO 1 i TORO 2 (patrz punkt 5.1). Wyniki bezpieczeństwa stosowania leku są wyrażone jako liczba pacjentów z działaniem niepożądanym na 100 pacjento-lat ekspozycji (z wyjątkiem reakcji w miejscu wstrzyknięcia).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, biegunka i nudności. Dodanie produktu Fuzeon do optymalnego tła leczenia (OTL) lekami przeciwretrowirusowymi zazwyczaj nie zwiększało częstości lub ciężkości większości działań niepożądanych.

b. Tabularyczne podsumowanie działań niepożądanych

Tabela 2 przedstawia działania niepożądane obserwowane z większą częstością wśród pacjentów otrzymujących Fuzeon i OTL niż w grupie leczonej tylko OTL i ze zwiększeniem stopnia ekspozycji wynoszącym co najmniej 2 pacjentów na 100 pacjento-lat. Znaczące statystycznie zwiększenie obserwowano w przypadku zapalenia płuc i uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych. Nasilenie większości działań niepożądanych było łagodne do umiarkowanego. Działania niepożądane są wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz kategorii częstości występowania. Kategorie częstości występowania są określone z zastosowaniem następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (nie może być

określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Działania niepożądane przypisywane leczeniu produktem Fuzeon w badaniach TORO 1 i TORO 2 łącznie

<i>Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)</i> <i>Częstość występowania</i>	<i>Działanie niepożądane</i>
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i> Często	zapalenie zatok obocznych nosa, brodawczaki skóry, grypa, zapalenie płuc, zakażenie ucha
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i> Często	limfadenopatia
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i> Często	zmniejszenie łaknienia, anoreksja, hipertriglicerydemia, zwiększone stężenie triglicerydów we krwi, cukrzyca
<i>Zaburzenia psychiczne</i> Często	niepokój, koszmary nocne, rozdrażnienie
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i> Bardzo często Często	neuropatia obwodowa hipoestezja, zaburzenia uwagi, drżenie
<i>Zaburzenia oka</i> Często	zapalenie spojówek
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i> Często	zawroty głowy
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i> Często	przekrwienie błony śluzowej nosa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i> Często	zapalenie trzustki, refluks żołądkowo-przełykowy
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i> Często	suchość skóry, wyprysk łojotokowy, rumień, trądzik
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości</i> Często	bóle mięśni
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i> Często	kamica nerkowa, krwimocz
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i> Bardzo często Często	zmniejszenie masy ciała objawy grypopodobne, osłabienie

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia były najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym i wystąpiły u 98% pacjentów (Tabela 3). Zdecydowana większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia wystąpiła w ciągu pierwszego tygodnia podawania produktu Fuzeon i polegała na wystąpieniu bólu o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego lub dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia bez ograniczenia normalnej aktywności. Nasilenie bólu i dyskomfort nie zwiększały się w czasie trwania leczenia. Objawy przedmiotowe i podmiotowe utrzymywały się zazwyczaj przez 7 dni lub krócej. U 1,5% pacjentów wystąpiły zakażenia w miejscu wstrzyknięcia, w tym ropnie i zapalenie tkanki łącznej.

Tabela 3: Podsumowanie objawów przedmiotowych/podmiotowych charakteryzujących reakcje w miejscu wstrzyknięcia w badaniach TORO 1 i TORO 2 łącznie (% pacjentów)

	n=663		
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia jako powód przerwania leczenia	4%		
Rodzaj zdarzenia	Fuzeon + optymalne tło leczenia ^a	% zdarzeń o nasileniu odpowiadającemu stopniowi 3	% zdarzeń o nasileniu odpowiadającemu stopniowi 4
Ból lub dyskomfort	96,1%	11,0% ^b	0% ^b
Rumień	90,8%	23,8% ^c	10,5% ^c
Stwardnienie	90,2%	43,5% ^d	19,4% ^d
Guzki i torbiele	80,4%	29,1% ^e	0,2% ^e
Świąd	65,2%	3,9% ^f	b.d.
Wybroczyna	51,9%	8,7% ^g	4,7% ^g

^ao jakimkolwiek nasileniu

^bstopień 3 = silny ból wymagający podania leków przeciwbólowych (lub opioidowych leków przeciwbólowych ≤ 72 godziny) i (lub) ograniczający zwykłą aktywność; stopień 4 = silny ból wymagający hospitalizacji lub przedłużający hospitalizację, prowadzący do zgonu lub trwałej bądź znaczącej niepełnosprawności/niezdolności do pracy, lub zagrażający życiu, lub istotny medycznie.

^cstopień 3 = średnica ≥ 50 mm, lecz < 85 mm; stopień 4 = średnica ≥ 85 mm

^dstopień 3 = średnica ≥ 25 mm, lecz < 50 mm; stopień 4 = średnica ≥ 50 mm

^estopień 3 = ≥ 3 cm; stopień 4 = jeśli sączy

^fstopień 3 = oporny na leczenie miejscowe lub wymagający leczenia doustnego lub pozajelitowego; stopień 4 = nie określono

^gstopień 3 = > 3 cm, lecz ≤ 5 cm; stopień 4 = > 5 cm

Ponadto stwierdzono niewielką liczbę reakcji nadwrażliwości związanych z enfuwirtydem i nawrót tej reakcji w kilku przypadkach po ponownym podaniu leku (patrz punkt 4.4).

Inne działania niepożądane

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwwirusowej (CART), wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Podobnie jak peptyd, enfuwirtyd może powodować amyloidozę skóry w miejscu wstrzyknięcia.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

U większości pacjentów, w czasie trwania badania, nie obserwowano zmian stopnia toksyczności żadnego z określanych parametrów laboratoryjnych z wyjątkiem podanych w tabeli 4. Podczas 48 tygodni eozynofilia [większa od górnej granicy normy (GGN) wynoszącej $0,7 \times 10^9/l$] występowała częściej u pacjentów leczonych preparatem Fuzeon i OTL (12,4 przypadków na 100 pacjento-lat) niż w grupie otrzymującej jedynie OTL (5,6 przypadków na 100 pacjento-lat). W przypadku zastosowania wyższego progu dla eozynofilii ($> 1,4 \times 10^9/l$) stopień narażenia chorych na eozynofilię był taki sam w obu grupach (1,8 przypadków na 100 pacjento-lat).

Tabela 4: Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych 3. i 4. stopnia z uwzględnieniem ekspozycji wśród pacjentów otrzymujących Fuzeon z OTL w porównaniu do pacjentów otrzymujących samo OTL, zgłaszane z częstotnością większą niż 2 pacjentów na 100 pacjento-lat

Parametry laboratoryjne Stopień	Fuzeon + OTL Na 100 pacjento-lat	Wyłącznie OTL Na 100 pacjento-lat
n (całkowita ekspozycja pacjento-lat)	663 (557,0)	334 (162,1)
AlAT		
St 3 (> 5 -10 x powyżej GGN)	4,8	4,3
St 4 (> 10 x powyżej GGN)	1,4	1,2
Hemoglobina		
St 3 (6,5-7,9 g/dl)	2,0	1,9
St 4 ($< 6,5$ g/dl)	0,7	1,2
Fosfokinaza kreatynowa		
St 3 (> 5 -10 x powyżej GGN)	8,3	8,0
St 4 (> 10 x powyżej GGN)	3,1	8,6

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie opisano żadnego przypadku przedawkowania. Największa dawka podana 12 pacjentom w badaniu klinicznym wynosiła 180 mg podskórnie, w pojedynczej dawce. U tych pacjentów nie wystąpiły żadne inne działania niepożądane, niż obserwowane w przypadku stosowania dawki zalecanej.

W Programie Wczesnego Dostępu (ang. Early Access Program) podano jednemu pacjentowi 180 mg preparatu Fuzeon w pojedynczej dawce. U pacjenta nie wystąpiły żadne działania niepożądane.

W przypadku przedawkowania enfuwirtydu nie ma swoistego antidotum. Należy stosować wówczas ogólne postępowanie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwwirusowe, kod ATC: JO5AX07

Mechanizm działania: Enfuwirtyd należy do grupy terapeutycznej zwanej inhibitorami fuzji. Jest on inhibitorem strukturalnego przekształcenia gp41 HIV-1 i działa poprzez specyficzne pozakomórkowe

wiązanie tego białka wirusowego. W rezultacie blokuje fuzję pomiędzy błonami komórkowymi wirusa i komórki docelowej, zapobiegając tym samym wniknięciu wirusowego RNA do komórki docelowej.

Aktywność przeciwwirusowa *in vitro*: Wrażliwość na enfuwirtyd 612 rekombinantów wirusa HIV zawierających geny env, pochodzące z próbek wirusa HIV RNA pobranych od pacjentów na początku badania III fazy, oceniana jako średnia geometryczna EC_{50} w teście rekombinowanego fenotypowania, wynosiła 0,259 $\mu\text{g/ml}$ (średnia geometryczna + 2SD = 1,96 $\mu\text{g/ml}$). Enfuwirtyd hamuje również, przebiegającą z udziałem otoczki wirusa HIV-1, fuzję pomiędzy komórkami. Badania nad enfuwirtydem w skojarzeniu z reprezentantami różnych grup leków przeciwretrowirusowych wykazały addycję lub synergizm w działaniu przeciwwirusowym, bez cech antagonizmu. Zależność pomiędzy wrażliwością HIV-1 na enfuwirtyd *in vitro*, a zdolnością do hamowania replikacji wirusa HIV-1 u ludzi nie została ustalona.

Oporność na leki przeciwretrowirusowe: Niepełna supresja wirusa może doprowadzić do rozwoju oporności na jeden lub więcej ze składników stosowanego schematu leczenia.

Oporność na enfuwirtyd *in vitro*: Wyselekcjonowano *in vitro* izolowane wirusy HIV-1 o zmniejszonej wrażliwości na enfuwirtyd, z podstawieniem aminokwasów w pozycji 36-38 zewnątrzkomórkowej części (ektodomeny) gp41. To podstawienie aminokwasów związane było z różnego stopnia zmniejszeniem wrażliwości mutantów wirusa HIV na enfuwirtyd.

Oporność na enfuwirtyd *in vivo*: W badaniu klinicznym III fazy rekombinanty wirusa HIV zawierające geny env pochodzące z próbek HIV RNA pobranych do 24 tygodnia, od 187 pacjentów, wykazywały ponad 4-krotne zmniejszenie wrażliwości na enfuwirtyd w porównaniu z odpowiednimi próbkami pobranymi przed leczeniem. W 185 (98,9%) próbkach, zawierających geny env, stwierdzono swoiste podstawienie aminokwasów w regionie 36-45 gp41. Podstawienie aminokwasów obserwowano, ze zmniejszającą się częstością, w pozycjach: 38, 43, 36, 40, 42 i 45. Każde pojedyncze podstawienie aminokwasów w tych obszarach gp41 powodowało zmniejszenie wrażliwości na enfuwirtyd. Średnia geometryczna zmian wynosiła od 15,2-krotnego dla mutacji V38M do 41,6-krotnego zmniejszenia wrażliwości dla mutacji V38A. Brak było dostatecznej liczby przykładów mutacji aminokwasów do określenia spójnego wzorca wpływu licznych podstawień aminokwasów na wrażliwość wirusa na enfuwirtyd. Nie ustalono zależności pomiędzy istnieniem podstawień aminokwasów, a skutecznością enfuwirtydu *in vivo*. Zmniejszenie wrażliwości wirusa było skorelowane ze stopniem oporności wobec wcześniej prowadzonego leczenia (patrz Tabela 6).

Oporność krzyżowa: Dzięki temu, że enfuwirtyd ma nowy punkt uchwytu w procesie replikacji wirusa, to *in vitro* jest równie aktywny przeciw dzikim laboratoryjnym i klinicznym szczepom wirusa, jak i przeciw opornym na jedną, dwie lub trzy różne grupy leków przeciwretrowirusowych (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, inhibitory proteazy). Również na odwrót, mutacje aminokwasów w pozycjach 36-45 gp41, powodujące oporność na enfuwirtyd, nie powinny powodować powstawania oporności krzyżowej wobec innych grup leków przeciwretrowirusowych.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Badania u pacjentów wcześniej leczonych przeciwretrowirusowo: Kliniczna aktywność preparatu Fuzeon (w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi) wobec poziomu HIV RNA w osoczu krwi i liczby limfocytów CD4 oceniana była w dwóch randomizowanych, wieloośrodkowych, kontrolowanych badaniach (TORO 1 i TORO 2), w których stosowano Fuzeon przez 48 tygodni. Populacja zakwalifikowana do leczenia (ang. ITI - intent-to-treat) objęła 995 pacjentów. Wyjściowe parametry grupy obejmowały medianę wyjściowego poziomu HIV-1 RNA wynoszącą 5,2 $\log_{10}$ kopii/ml i 5,1 $\log_{10}$ kopii/ml, a mediana wyjściowa liczby limfocytów CD4 - 88 kom/mm^3 i 97 kom/mm^3 , odpowiednio dla grupy otrzymującej Fuzeon i OTL i tylko OTL. Mediana liczby uprzednio stosowanych leków przeciwretrowirusowych wynosiła 12, natomiast mediana czasu leczenia wynosiła 7 lat. Wszyscy pacjenci otrzymali optymalne tło leczenia (OTL) składające się z 3-5 leków przeciwretrowirusowych wybranych na podstawie dotychczasowej historii leczenia, jak również pomiarów oporności genotypowej i fenotypowej wirusa.

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali poziom wirerii < 400 kopii/ml w 48 tygodniu wynosił 30,4% wśród pacjentów otrzymujących Fuzeon i OTL w porównaniu do 12% wśród pacjentów otrzymujących tylko OTL. Średnie zwiększenie liczby limfocytów CD4 było większe u pacjentów otrzymujących Fuzeon i OTL niż u pacjentów leczonych tylko OTL (patrz Tabela 5).

Tabela 5: Wyniki 48-tygodniowego randomizowanego leczenia (łącznie dane z badania TORO 1 i TORO 2 - analiza ITT)

Wyniki	Fuzeon i OTL 90 mg 2 razy na dobę (N=661)	OTL (N=334)	Różnice pomiędzy grupami	95% przedział ufności	Wartość P
HIV-1 RNA Log zmian w stosunku do wartości początkowych (log ₁₀ kopii/ml)*	-1,48	-0,63	LSM -0,85	-1,073; -0,628	<0,0001
Liczba komórek CD4+ zmiana w stosunku do wartości początkowych (komórki/mm ³)#	+91	+45	LSM 46,4	25,1; 67,8	<0,0001
Zmniejszenie HIV RNA ≥1 log w stosunku do wartości początkowych**	247 (37,4%)	57 (17,1%)	Iloraz szans 3,02	2,16; 4,20	<0,0001
HIV RNA < 400 kopii/ml**	201(30,4%)	40 (12,0%)	Iloraz szans 3,45	2,36; 5,06	<0,0001
HIV RNA < 50 kopii/ml**	121 (18,3%)	26 (7,8%)	Iloraz szans 2,77	1,76; 4,37	<0,0001
Przerwane terapie z powodu działań niepożądanych/współistnieją cych chorób/wyników laboratoryjnych†	9%	11%			
Przerwane terapie z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia†	4%	Nie dotyczy			
Przerwane terapie z innych powodów†φ§	13%	25%			

* na podstawie wspólnych wyników z badań TORO 1 i TORO 2 w populacji ITT, wirerii w 48 tygodniu dla pacjentów, którzy nie dokończyli okresu obserwacji lub mieli niepowodzenie lecznicze w ostatnim punkcie obserwacji (LOCF – średnia z min. dwóch wartości)

Ostatnia wartość przeniesiona do przodu

** Test M-H: przerwanie leczenia lub niepowodzenie lecznicze określane jako niepowodzenie terapii

† Odsetek oparty na bezpieczeństwie populacji otrzymującej Fuzeon i OTL (n=663) i OTL (n=334). Mianownik pacjentów, którzy nie byli „przestawieni”: n=112

φ w ocenie badacza

§ w tym przerwanie leczenia z powodu braku danych z okresu obserwacji, odmowa leczenia i inne powody

Terapia preparatem Fuzeon i OTL wiązała się z większym odsetkiem pacjentów, którzy osiągnęli HIV-1 RNA poniżej 400 kopii/ml (lub poniżej 50 kopii/ml) we wszystkich podgrupach w oparciu o wyjściową liczbę limfocytów CD4, wyjściowy poziom HIV-1 RNA, liczbę wcześniej stosowanych leków przeciwretrowirusowych lub aktywnych leków przeciwretrowirusowych w schemacie OTL. Jakkolwiek, pacjenci z wyjściową liczbą limfocytów CD4 większą niż 100 komórek/mm³, wyjściowym poziomem HIV-1 RNA poniżej 5,0 log₁₀ kopii/ml, liczbie stosowanych uprzednio leków przeciwretrowirusowych równej lub mniejszej niż 10 i/lub innych aktywnych leków przeciwretrowirusowych w schemacie OTL częściej uzyskiwali poziom HIV-1 RNA poniżej 400 kopii/ml (lub poniżej 50 kopii/ml) (patrz Tabela 6).

Tabela 6: Odsetek pacjentów, którzy uzyskali poziom HIV-1 RNA poniżej 400 kopii/ml i poniżej 50 kopii/ml w 48 tygodniu leczenia przedstawiony w podgrupach (wspólne dane z badań TORO 1 i TORO 2, analiza ITT)

Podgrupy	HIV-1 RNA < 400 kopii/ml		HIV-1 RNA < 50 kopii/ml	
	Fuzeon i OTL 90 mg 2 x dobę (n=661)	OTL (n=334)	Fuzeon i OTL 90 mg 2 x dobę (n=661)	OTL (n=334)
Początkowe miano HIV-1 RNA < 5,0 log ₁₀ ¹ kopii/ml	118/269 (43,9%)	26/144 (18,1%)	77/269 (28,6%)	18/144 (12,5%)
Początkowe miano HIV-1 RNA ≥ 5,0 log ₁₀ ¹ kopii/ml	83/392 (21,2%)	14/190 (7,4%)	44/392 (11,2%)	8/190 (4,2%)
Liczba wcześniej stosowanych leków przeciwwirusowych ≤ 10 ¹	100/215 (46,5%)	29/120 (24,2%)	64/215 (29,8%)	19/120 (15,8%)
Liczba wcześniej stosowanych leków przeciwwirusowych > 10 ¹	101/446 (22,6%)	11/214 (5,1%)	57/446 (12,8%)	7/214 (3,3%)
Liczba aktywnych leków przeciwwirusowych w schemacie OTL – 0 ^{1,2}	9/112 (8,0%)	0/53 (0%)	4/112 (3,5%)	0/53 (0%)
Liczba aktywnych leków przeciwwirusowych w schemacie OTL – 1 ^{1,2}	56/194 (28,9%)	7/95 (7,4%)	34/194 (17,5%)	3/95 (3,2%)
Liczba aktywnych leków przeciwwirusowych w schemacie OTL ≥ 2 ^{1,2}	130/344 (37,8%)	32/183 (17,5%)	77/334 (22,4%)	22/183 (12,0%)

¹ przerwanie leczenia lub niepowodzenie leczenia określone wspólnie jako niepowodzenie

² na podstawie wskaźnika wrażliwości genotypowej (ang. GSS)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne enfuwirtydu były oceniane zarówno u dorosłych, jak i u dzieci zakażonych wirusem HIV-1.

Wchłanianie: Całkowita biodostępność po podskórnym podaniu 90 mg enfuwirtydu w brzuch wynosiła 84,3 ± 15,5%. Średnie (± SD) C_{max} wynosiło 4,59 ± 1,5 µg/ml, AUC wynosiło 55,8 ± 12,1 µg x h/ml. Podskórne wchłanianie enfuwirtydu jest proporcjonalne do podanej dawki w przedziale od 45 do 180 mg. Podskórne wchłanianie dawki 90 mg jest porównywalne w przypadku wstrzyknięcia w brzuch, udo lub ramię. W czterech oddzielnych badaniach (N= 9 do 12) średnie najmniejsze stężenie w stanie równowagi w osoczu krwi wynosiło od 2,6 do 3,4 µg/ml.

Dystrybucja: Po dożylnym podaniu dawki 90 mg enfuwirtydu objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła 5,5 ± 1,1 l. Enfuwirtyd jest w 92% wiązany z białkami osocza u pacjentów zakażonych wirusem HIV, podczas gdy stężenie w surowicy wynosi od 2 do 10 µg/ml. Głównie wiąże się z albuminami, a w mniejszym stopniu z kwaśną glikoproteiną α-1. W badaniach *in vitro*, enfuwirtyd nie był wypierany z miejsc wiązania przez inne produkty lecznicze, ani nie wypierał innych produktów leczniczych z ich miejsc wiązania. U pacjentów zakażonych wirusem HIV, stężenie enfuwirtydu w płynie mózgowo-rdzeniowym było nieistotne.

Metabolizm: Należy spodziewać się, że jako peptyd, enfuwirtyd ulega rozkładowi do składających się nań aminokwasów, a następnie, że aminokwasy te ulegną ponownemu wykorzystaniu w puli organizmu. Badania *in vitro* na ludzkich mikrosomach i badania *in vivo* wskazują, że enfuwirtyd nie jest inhibitorem enzymów układu cytochromu CYP450. W badaniach *in vitro* na ludzkich mikrosomach i hepatocytach, hydroliza grupy amidowej C-końcowego aminokwasu, fenyloalaniny,

doprowadziła do powstania deaminowanego metabolitu, którego proces tworzenia jest niezależny od NADPH. W następstwie podania enfuwirtydu, metabolit ten jest wykrywany w surowicy u ludzi i jego AUC wynosi od 2,4 do 15% AUC enfuwirtydu.

Eliminacja: Po dożylnym podaniu 90 mg enfuwirtydu klirens leku wynosił $1,4 \pm 0,28$ l/h, a okres półtrwania $3,2 \pm 0,42$ h. W następstwie podskórnego podania dawki 90 mg enfuwirtydu okres półtrwania wynosi $3,8 \pm 0,6$ h. Badania uwzględniające różnicę masy, określające drogę (drogi) eliminacji enfuwirtydu nie zostały przeprowadzone u ludzi.

Zaburzona czynność wątroby: Farmakokinetyka enfuwirtydu nie była badana u chorych z zaburzeniem czynności wątroby.

Zaburzona czynność nerek: Analiza danych pochodzących z badań klinicznych, dotyczących stężenia leku w surowicy, wskazywała, że u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek stopnia łagodnego do umiarkowanego klirens enfuwirtydu nie ulega zmianie w zakresie posiadającym znaczenie kliniczne. W badaniu dotyczącym niewydolności nerek AUC enfuwirtydu wzrosło o średnio 43–62% u pacjentów z ciężką lub schyłkową niewydolnością nerek w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Hemodializa nie zmieniała znacząco klirensu enfuwirtydu. Mniej niż 13% dawki zostało usunięte podczas hemodializy. Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

Osoby w podeszłym wieku: Nie badano farmakokinetyki enfuwirtydu u pacjentów powyżej 65. roku życia.

Płeć i masa ciała: Analiza danych dotyczących stężenia leku w surowicy u pacjentów w badaniach klinicznych wykazała, że klirens enfuwirtydu u kobiet jest o 20% mniejszy niż u mężczyzn, niezależnie od masy ciała oraz, że zwiększa się on wraz ze zwiększeniem masy ciała, niezależnie od płci (jest o 20% większy u osoby ważącej 100 kg i o 20% mniejszy u osoby ważącej 40 kg w odniesieniu do wzorcowego pacjenta o masie ciała 70 kg). Jednakże różnice te nie mają znaczenia klinicznego i dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Rasa: Analiza danych dotyczących stężenia leku w surowicy u pacjentów w badaniach klinicznych wykazała brak różnic w klirensie enfuwirtydu u Afroamerykanów i przedstawicieli rasy kaukaskiej. Inne badania farmakokinetyczne sugerują brak różnic pomiędzy Azjatami a przedstawicielami rasy kaukaskiej po uwzględnieniu różnic w masie ciała.

Dzieci i młodzież: Farmakokinetykę enfuwirtydu badano u 37 dzieci. Dawka 2 mg/kg mc. podawana 2 razy na dobę (do maksymalnej dawki 90 mg 2 razy na dobę), prowadziła do wystąpienia stężeń enfuwirtydu podobnych do stężeń występujących u dorosłych pacjentów stosujących 90 mg dwa razy na dobę. U 25 dzieci w wieku od 5 do 16 lat, otrzymujących w górną część ramienia, przednią powierzchnię uda lub brzuch dawkę 2 mg/kg mc. dwa razy na dobę, średnia wartość AUC w stanie równowagi wynosiła $54,3 \pm 23,5$ $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$, C_{max} wynosiło $6,14 \pm 2,48$ $\mu\text{g/ml}$, a C_{min} wynosiło $2,93 \pm 1,55$ $\mu\text{g/ml}$.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niekliniczne badania dotyczące bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnych dawek, genotoksyczności oraz teratogenności nie ujawniły szczególnego zagrożenia dla ludzi. Nie przeprowadzono, oceniających rakotwórczość, długotrwałych badań na zwierzętach.

Badania na świnkach morskich wskazują na możliwość powodowania przez enfuwirtyd reakcji opóźnionej kontaktowej nadwrażliwości. W modelu szczurzym oporności na zakażenie grypą zaobserwowano zaburzenia wytwarzania IFN- γ . Odporność na zakażenia grypą i zakażenia paciorkowcowe u szczurów ulegała jedynie nieznacznemu osłabieniu. Kliniczne znaczenie tych wyników badań nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sodu węglan
Mannitol
Sodu wodorotlenek
Kwas solny

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Proszek

5 lat

Rozpuszczalnik

5 lat

Okres trwałości po sporządzeniu roztworu

Po przygotowaniu roztworu: Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną w ciągu 48 godzin w temperaturze 5°C, bez dostępu światła.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być zużyty natychmiast. Jeśli nie został zużyty bezpośrednio po przygotowaniu, to okres przechowywania może wynosić do 24 godzin pod warunkiem, że przygotowanie roztworu odbywało się w warunkach aseptycznych, a temperatura przechowywania wynosi od 2 do 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Proszek

Fiolkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

Rozpuszczalnik

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek

Fiolka: 3 ml fiolka z bezbarwnego szkła typu I
Zamknięcie: gumowy, liofilizowany korek (bez zawartości lateksu)
Kapsel: aluminiowy kapsel z przykrywką

Rozpuszczalnik

Fiolka: 2 ml fiolka z bezbarwnego szkła typu I
Zamknięcie: gumowy korek (bez zawartości lateksu)
Kapsel: aluminiowy z przykrywką

Wielkość opakowania

60 fiolek proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
60 fiolek rozpuszczalnika
60 strzykawek 3 ml
60 strzykawek 1 ml
180 wacików nasączonych alkoholem

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Przed pierwszym podaniem leku pacjent powinien zostać przeszkolony przez profesjonalnego pracownika służby zdrowia, w zakresie sposobu stosowania i podawania preparatu Fuzeon.

Fuzeon można rozpuszczać jedynie w 1,1 ml wody do wstrzykiwań. Należy poinstruować pacjenta, aby dodał wodę do wstrzykiwań, a następnie delikatnie postukiwał w fiolkę koniuszkami palców do czasu, aż proszek zacznie się rozpuszczać. **Nigdy nie należy potrząsać fiolką, ani obracać jej w górę i dół, ponieważ może to spowodować nadmierne spienienie.** Jeśli proszek zacznie się rozpuszczać, to należy odstawić fiolkę, aby pozwolić na całkowite rozpuszczenie proszku. Czas konieczny do całkowitego rozpuszczenia proszku może wynosić nawet 45 min. Po dodaniu wody do wstrzykiwań pacjent może delikatnie turlać fiolkę w dłoniach, co powinno skrócić czas do całkowitego rozpuszczenia proszku. Zanim roztwór zostanie pobrany do podania, pacjent powinien sprawdzić i upewnić się, czy zawartość fiołki jest całkowicie rozpuszczona, czy roztwór jest przejrzysty i pozbawiony pęcherzyków i cząsteczek stałych. Jeśli cząsteczki stałe są obecne, to fiołki nie wolno użyć i powinna być ona wyrzucona lub zwrócona do apteki.

Fiołki z rozpuszczalnikiem zawierają 2 ml wody do wstrzykiwań, z czego 1,1 ml pobierane jest w celu rozpuszczenia proszku. Należy poinstruować pacjenta, aby pozbywał się pozostałej w fiołce objętości rozpuszczalnika.

Fuzeon nie zawiera środków konserwujących. Po rozpuszczeniu roztwór powinien być wstrzyknięty niezwłocznie. Jeśli przygotowany roztwór nie może być wstrzyknięty niezwłocznie, to do czasu użycia powinien być przechowywany w lodówce, nie dłużej niż 24 godziny. Roztwór przechowywany w lodówce, powinien osiągnąć temperaturę pokojową przed wstrzyknięciem.

1 ml przygotowanego roztworu należy wstrzyknąć podskórnie w górną część ramienia, brzuch lub przednią powierzchnię uda. Wstrzyknięcie należy wykonać w miejscu innym od poprzedniego i takim, gdzie aktualnie nie ma odczynu miejscowego. Fiolka jest przeznaczona do jednorazowego użytku; niezużyta zawartość należy wyrzucić.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/252/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 maja 2003
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 maja 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Fuzeon 90 mg/ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Enfuwirtyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka zawiera 108 mg enfuwirtydu.
1 ml przygotowanego roztworu zawiera 90 mg enfuwirtydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Każda fiolka z proszkiem zawiera także węglan sodu (bezwodny), mannitol, wodorotlenek sodu i kwas solny.
Każda fiolka z rozpuszczalnikiem zawiera 2 ml wody do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Opakowanie zawiera:
60 fiolek z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
60 fiolek z rozpuszczalnikiem
60 strzykawek 3 ml
60 strzykawek 1 ml
180 wacików nasączonych alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem
Po przygotowaniu przechowywać w lodówce

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wodę do wstrzykiwań pozostałą w fiolce po pobraniu 1,1 ml wymaganego do sporządzenia roztworu należy usunąć

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/252/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE (KARTONIK) DLA FIOLEK Z PROSZKIEM
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fuzeon 90 mg/ml proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Enfuwirtyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka zawiera 108 mg enfuwirtydu.
1 ml przygotowanego roztworu zawiera 90 mg enfuwirtydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Każda fiolka z proszkiem zawiera także węglan sodu (bezwodny), mannitol, wodorotlenek sodu i kwas solny.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA
--

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

60 fiolek z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI
--

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem
Po przygotowaniu przechowywać w lodówce

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/252/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁKĘ Z PROSZKIEM FUZEON

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Fuzeon 90 mg/ml proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Enfuwirtyd
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

108 mg enfuwirtydu

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE (KARTONIK) DLA FIOLEK ZAWIERAJACYCH WODĘ DO WSTRZYKIWAŃ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu
Woda do wstrzykiwań

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Rozpuszczalnik do podawania pozajelitowego
Opakowanie zawiera 60 fiolek po 2 ml wody do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Woda do wstrzykiwań jest przeznaczona do przygotowywania roztworu leku Fuzeon 90 mg/ml
proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, do podawania podskórnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Wodę do wstrzykiwań pozostałą w fiolce po pobraniu 1,1 ml wymaganego do sporządzenia roztworu należy usunąć

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

EU/1/03/252/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁKĘ Z WODĄ DO WSTRZYKIWAŃ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Rozpuszczalnik do sporządzania roztworu
Woda do wstrzykiwań
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę dla pacjenta

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Fuzeon 90 mg/ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Enfuwirtyd

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Fuzeon i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Fuzeon
3. Jak stosować lek Fuzeon
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Fuzeon
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Szczegółowa instrukcja dotycząca stosowania leku Fuzeon

1. Co to jest lek Fuzeon i w jakim celu się go stosuje

Co to jest Fuzeon

Fuzeon zawiera substancję czynną enfuwirtyd i należy do grupy leków przeciwwirusowych.

W jakim celu stosuje się Fuzeon

Fuzeon w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi jest stosowany w leczeniu pacjentów zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV).

- Lekarz przepisał lek Fuzeon w celu opanowania zakażenia wirusem HIV.
- Fuzeon nie powoduje wyleczenia zakażenia wirusem HIV.

Jak działa Fuzeon

HIV atakuje komórki we krwi nazywane CD4 lub komórkami T. Aby wirus uległ namnożeniu, musi mieć kontakt z tymi komórkami i do nich wnikać. Fuzeon pomaga temu zapobiec.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Fuzeon

Kiedy nie stosować leku Fuzeon

- jeśli pacjent ma uczulenie na enfuwirtyd lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).

W razie wątpliwości przed rozpoczęciem stosowania leku Fuzeon należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Fuzeon należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki jeśli:

- u pacjenta kiedykolwiek występowały choroby płuc
- u pacjenta kiedykolwiek występowały choroby nerek
- u pacjenta występuje przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C lub inna choroba wątroby - istnieje wówczas większe prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich zaburzeń czynności wątroby podczas stosowania tego leku

Objawy wcześniejszych zakażeń

U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą wystąpić wkrótce po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy czynności układu immunologicznego organizmu. Ta poprawa umożliwia organizmowi zwalczanie zakażeń, które mogły występować nie dając wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Objawy chorób autoimmunologicznych

Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (choroby pojawiające się, kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W przypadku zaobserwowania objawów zakażenia lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.

Pacjenci z chorobą wątroby

U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B i C, którzy przyjmują leki przeciw wirusowi HIV, występuje zwiększone ryzyko ciężkich zaburzeń czynności wątroby. Pacjenci, u których w przeszłości występowała choroba wątroby, powinni skontaktować się z lekarzem.

Choroba kości (martwica kości)

U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciw wirusowi HIV może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości).

- Objawami martwicy kości są: sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Pacjenci, którzy zauważą którykolwiek z tych objawów powinni zwrócić się do lekarza prowadzącego.
- Czynnikiem ryzyka rozwoju tej choroby są: czas trwania leczenia przeciw wirusowi HIV, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, czynność układu immunologicznego oraz występowanie otyłości.

Inne leki i Fuzeon

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to także leków dostępnych bez recepty oraz preparatów ziołowych. Nie wykazano, aby Fuzeon wchodził w interakcje z innymi lekami przeciw HIV lub z ryfampicyną (antybiotyk).

Stosowanie leku Fuzeon z jedzeniem i piciem

Fuzeon można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia. Jednak należy stosować się do zaleceń zawartych w ulotkach dla pacjentów dla innych stosowanych leków.

Ciąża i karmienie piersią

- Jeżeli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Nie należy stosować leku Fuzeon bez wyraźnego zalecenia lekarza prowadzącego.
- Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki. Jeśli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna jak najszybciej skonsultować się z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie badano wpływu leku Fuzeon na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn i narzędzi. Jeśli podczas przyjmowania leku Fuzeon wystąpią zawroty głowy, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać żadnych maszyn, ani posługiwać się narzędziami.

Lek Fuzeon zawiera sól

Fuzeon zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Fuzeon

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jak przygotować i wstrzyknąć lek Fuzeon

Fuzeon należy podawać we wstrzyknięciu tuż pod skórę – tzw. wstrzyknięcie podskórne. Punkt 7 zawiera informacje, jak samodzielnie przygotować dawkę leku Fuzeon oraz wykonać wstrzyknięcie.

Jaką dawkę leku stosować

- Zalecana dawka u dorosłych i młodzieży (w wieku powyżej 16 lat) to 90 mg dwa razy na dobę.
- Lek podaje się we wstrzyknięciu pod skórę 1 ml.
- Najlepiej stosować lek Fuzeon o tej samej porze każdego dnia.
- Pacjent powinien indywidualnie dostosować odpowiadający mu czas podawania leku – na przykład pierwszą dawkę rano, a następną wczesnym wieczorem.

Należy zapoznać się z dokładnym sposobem stosowania leku Fuzeon, który znajduje się na końcu tej ulotki (patrz punkt 7). Znajdują się tam szczegółowe instrukcje, w jaki sposób pacjent powinien samodzielnie przygotować i wstrzyknąć lek Fuzeon.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Fuzeon

Jeśli pacjent przyjął większą niż zalecana dawkę leku Fuzeon, powinien niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi lub udać się do szpitala. W takim przypadku powinien zabrać ze sobą opakowanie leku.

Pominięcie zastosowania leku Fuzeon

- W razie pominięcia zastosowania dawki, należy przyjąć pominiętą dawkę tak szybko, jak to możliwe. Jednak jeśli do przyjęcia kolejnej dawki pozostało mniej niż 6 godzin, należy opuścić pominiętą dawkę i przyjąć następną dawkę zgodnie ze schematem stosowania.
- Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Fuzeon

- Należy kontynuować stosowanie leku, dopóki lekarz prowadzący nie zaleci przerwania stosowania. Jeżeli pacjent przerwie stosowanie leku, może to zwiększyć ryzyko, że wirus HIV we krwi stanie się odporny na Fuzeon. Jest to mniej prawdopodobne, gdy lek jest stosowany regularnie, bez przerw w leczeniu.
- Wirus HIV we krwi może ostatecznie uodpornić się na Fuzeon. Jeżeli tak się stanie, stężenie wirusa we krwi u pacjenta może zacząć zwiększać się. W takiej sytuacji lekarz prowadzący może zdecydować o przerwaniu stosowania leku Fuzeon, co powinien omówić z pacjentem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli wystąpi którekolwiek z poniższych ciężkich działań niepożądanych należy niezwłocznie przerwać stosowanie leku Fuzeon oraz udać się do lekarza – pacjent może wymagać pilnej opieki medycznej:

- reakcja alergiczna (nadwrażliwość) – objawy mogą obejmować: wysypkę, wysoką temperaturę ciała lub dreszcze, nudności lub wymioty, pocenie się lub drżenie.

To działanie niepożądane występuje rzadko (rzadziej niż u 1 na 1000 pacjentów). Objawy te nie świadczą jednoznacznie o uczuleniu na lek.

Należy powiadomić lekarza, jeżeli działania niepożądane wystąpią w miejscu wstrzyknięcia leku.

Najczęstszym działaniem niepożądanym (obserwowanym częściej niż u 1 na 10 pacjentów) jest reakcja w miejscu wstrzyknięcia leku. Istnieje możliwość, że u pacjenta wystąpi jeden lub kilka z poniżej wymienionych objawów o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego:

- zaczerwienienie
- obrzęk
- świąd
- zasinienie
- stwardnienie lub guzki
- ból lub tkliwość

Reakcje te mogą występować w ciągu pierwszego tygodnia leczenia i zazwyczaj nie trwają dłużej niż 7 dni. Zwykle nie ulegają nasileniu w trakcie kontynuowania leczenia. Jeżeli u pacjenta wystąpi jakikolwiek z tych objawów w miejscu wstrzyknięcia nie należy przerywać stosowania leku Fuzeon, lecz najpierw omówić wszelkie wątpliwości z lekarzem prowadzącym.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia mogą ulegać nasileniu, jeżeli wstrzyknięcia powtarzane są w tym samym miejscu lub jeśli lek został podany zbyt głęboko (np. domięśniowo). W rzadkich przypadkach u pacjentów może wystąpić zakażenie w pojedynczych miejscach wstrzyknięcia. W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia ważne jest, aby postępować zgodnie z instrukcją zawartą w punkcie 7.

Fuzeon może powodować odkładanie się pod skórą, w miejscu wstrzyknięcia, pewnego rodzaju białka, zwanego amyloidem, który może być wyczuwalny jako guzek. W takim przypadku należy skontaktować się z lekarzem.

Inne możliwe działania niepożądane

Bardzo częste (*obserwowane częściej niż u 1 na 10 pacjentów*)

- biegunka
- nudności
- zmniejszenie masy ciała
- bóle i drętwienie rąk, stóp lub nóg

Częste (*obserwowane rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów*)

- zapalenie płuc
- zakażenia ucha
- obrzęk węzłów chłonnych
- zapalenie oczu (zapalenie spojówek)
- grypa lub objawy grypopodobne
- zapalenie zatok obocznych nosa
- przekrwienie błony śluzowej nosa
- anoreksja
- zgaga
- zapalenie trzustki
- zmniejszenie apetytu
- cukrzyca
- koszmary nocne
- zawroty głowy
- drżenia
- uczucie niepokoju lub rozdrażnienie
- trudności w koncentracji
- osłabienie czucia
- trądzik
- zaczerwienienie skóry
- wyprysk
- suchość skóry
- brodawki
- ból mięśni
- kamica nerkowa
- uczucie osłabienia
- krew w moczu
- zmiany wykazane w badaniach krwi (zwiększenie stężenia tłuszczów we krwi)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Fuzeon

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki leku Fuzeon lub fiolki wody do wstrzykiwań po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po przygotowaniu, roztwór powinien być niezwłocznie podany. Jeśli nie może być wstrzyknięty od razu po przygotowaniu, należy go przechowywać w lodówce (2°C - 8°C) i zużyć w ciągu 24 godzin.

Nie należy podawać tego leku, jeśli w proszku lub roztworze powstałym po dodaniu wody do wstrzykiwań, obecne są jakiegokolwiek zanieczyszczenia. Nie należy również używać wody do wstrzykiwań, jeśli w fiolce widoczne są jakiegokolwiek zanieczyszczenia lub woda jest mętna.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Fuzeon

- Substancją czynną leku jest enfuwirtyd. Każda fiolka zawiera 108 mg enfuwirtydu. 1 ml przygotowanego roztworu zawiera 90 mg enfuwirtydu.
- Inne składniki leku to:

Proszek

Sodu węglan, bezwodny
Mannitol
Sodu wodorotlenek
Kwas solny

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

Patrz punkt 2 „Lek Fuzeon zawiera sól”.

Jak wygląda lek Fuzeon i co zawiera opakowanie

Fuzeon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest dostępny w pudełku zawierającym:

60 fiolek leku Fuzeon
60 fiolek wody do wstrzykiwań potrzebnej do rozpuszczenia proszku Fuzeon
60 strzykawek po 3 ml
60 strzykawek po 1 ml
180 wacików nasączonych alkoholem

Takie opakowanie zawiera wszystko, co jest konieczne do przygotowywania i przyjmowania leku Fuzeon przez 30 dni.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

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

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7039831

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

7. SZCZEGÓŁOWA INSTRUKCJA DOTYCZĄCA STOSOWANIA LEKU FUZEON

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Co należy zrobić, jeśli pacjent jest leworęczny

Rysunki przedstawione w tej ulotce przedstawiają osoby praworęczne. Osoby leworęczne powinny wykonywać wszystkie czynności w sposób najbardziej naturalny dla siebie. Prawdopodobnie najwygodniej będzie:

- trzymać strzykawkę w lewej dłoni oraz
- trzymać fiolkę pomiędzy kciukiem, a palcem wskazującym prawej dłoni.

Kiedy prosić inną osobę o pomoc

Wykonanie wstrzykiwań, zwłaszcza na początku, w niektóre miejsca np. górną część ramienia, może sprawiać kłopot. Należy wówczas poprosić partnera, członka rodziny lub przyjaciela o pomoc. Można poprosić taką osobę o udział w szkoleniu dotyczącym wykonywania wstrzyknięć, prowadzonym dla pacjentów przez lekarza lub pielęgniarkę.

Strzykawki

Strzykawki dostarczane razem z lekiem mają kolorową nakładkę zabezpieczającą igłę. Zakrywa ona zużytą igłę zmniejszając ryzyko przypadkowego zakłucia innej osoby. Pomimo że strzykawki mają te zabezpieczenia, ważne jest, aby zużytych strzykawek pozbywać się w odpowiedni sposób. Należy postępować zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego, farmaceuty lub pielęgniarki.

Wskazówki bezpieczeństwa

- Należy dokładnie myć ręce w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia bakteryjnego.
- Po umyciu rąk nie należy dotykać niczego, z wyjątkiem leku i sprzętu.
- Trzymając strzykawkę, nie należy dotykać igły.
- Nie należy dotykać korka fiolki, jeśli został on już przemyty wacikiem z alkoholem.
- Nie należy używać wcześniej otwartych materiałów. Należy upewnić się, czy żaden z elementów zestawu nie był uprzednio otwierany.
- Nigdy nie należy używać zużytych strzykawek ani udostępniać zużytych strzykawek innym osobom.
- Nigdy nie należy używać strzykawek, które mają wygiętą lub uszkodzoną igłę.
- Nigdy nie wolno mieszać leku z wodą z kranu.
- Nigdy nie wolno wstrzykiwać leku z innymi lekami przeznaczonymi do wstrzykiwań.
- Wstrzykiwać Fuzeon jedynie pod skórę („podskórnie”).
- Nie wstrzykiwać leku Fuzeon bezpośrednio do żyły („dożylnie”) ani do mięśnia („domięśniowo”).
- Wszystkie zużyte materiały należy wyrzucać do specjalnie przeznaczonego do tego celu pojemnika z przykrywką. Należy tak postępować również z fiolkami, które zawierają niewykorzystane resztki leku lub wody do wstrzykiwań, ponieważ są one przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia. W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących bezpiecznego usuwania tych odpadów należy skonsultować z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Poniżej przedstawiono instrukcję wstrzykiwania leku krok po kroku.

Krok A: Rozpoczęcie

1. Należy przygotować następujące rzeczy:
 - 1 fiolkę leku Fuzeon (szklany pojemnik zawierający biały proszek)
 - 1 fiolkę wody do wstrzykiwań (szklany pojemnik zawierający przejrzysty, bezbarwny płyn)
 - Jedną strzykawkę 3 ml (większa strzykawka) z igłą 25 mm
 - Jedną strzykawkę 1 ml (mniejsza strzykawka) z igłą 13 mm
 - 3 waciki nasączone alkoholem
 - Pojemnik z pokrywką przeznaczony do bezpiecznego usuwania odpadów
2. Należy otworzyć opakowania strzykawek i usunąć kapturki z fiolek.
 - Opakowania i kapturki z fiolek wyrzucić do specjalnego pojemnika z pokrywką przeznaczonego na odpady.

- Strzykawki i fiolki położyć na czystej powierzchni.
3. Należy starannie umyć ręce.
- Po umyciu rąk nie dotykać niczego z wyjątkiem sprzętu do wstrzykiwań i miejsca wstrzyknięcia.
4. Przemyc wierzchołek fiolek.
- Wierzchołek każdej fiolki należy przetrzeć czystym wacikiem nasączonym alkoholem. Pozostawić do wyschnięcia.
 - Po przemyciu nie dotykać gumowego korka. Jeśli korek zostanie dotknięty, należy go ponownie przemyc.

Krok B: Przygotowanie leku Fuzeon

Nabieranie wody do wstrzykiwań

1. Należy przygotować **większą strzykawkę - 3 ml**. Palcem wskazującym odsunąć kolorową nakładkę zabezpieczającą od igły.

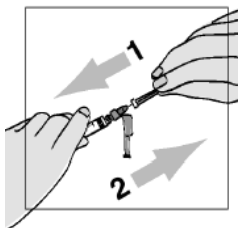


2. Aby upewnić się, że igła jest dobrze osadzona na strzykawce:

- należy chwycić plastikowy kapturek pod nakładką zabezpieczającą igłę,
- następnie uszczelnić igłę razem z kapturkiem przekręcając łagodnie zgodnie z ruchem wskazówek zegara. Nie należy używać zbyt dużej siły, gdyż igła może się poluzować.

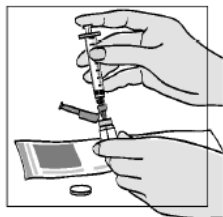
3. Aby zdjąć plastikowy kapturek:

- należy go przycisnąć w kierunku strzykawki, a następnie zdjąć go.



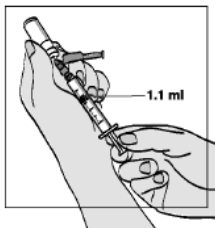
4. Nabrać do strzykawki 1,1 ml powietrza.

5. Wbić igłę w gumowy korek fiolki z wodą do wstrzykiwań i nacisnąć tłok, wstrzykując powietrze.



6. Delikatnie obrócić fiolkę do góry dnem. **Należy zawsze upewnić się, że końcówka igły znajduje się poniżej powierzchni wody do wstrzykiwań, co zapobiega przedostaniu się pęcherzyków powietrza do strzykawki.**

7. Powoli pociągać za tłok do czasu, aż woda wypełni strzykawkę do oznaczenia 1,1 ml. **Należy pamiętać, że fiolka zawiera więcej rozpuszczalnika niż potrzebne (2 ml); w celu prawidłowego przygotowania wstrzyknięcia należy pobrać tylko 1,1 ml.**



8. Postukać lekko w strzykawkę, aby ułatwić pęcherzykom powietrza zebranie się u góry.

- Jeśli w strzykawce znajduje się za dużo powietrza, należy delikatnie nacisnąć tłok i wypuścić powietrze z powrotem do fiolki.
- Następnie ponownie nabrać wodę.
- Należy upewnić się, że w strzykawce znajduje się 1,1 ml wody do wstrzykiwań.
- Ten krok można powtarzać, aż strzykawka będzie zawierać odpowiednią ilość wody do wstrzykiwań.

9. Wyjąć igłę z fiolki. **Nigdy nie należy dotykać igły palcami ani w żaden inny sposób.**

10. Wyrzucić fiolkę oraz wodę do wstrzykiwań do specjalnego pojemnika na odpady z pokrywką – ta fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

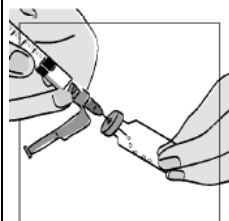
Wstrzykiwanie wody do wstrzykiwań do proszku Fuzeon

1. Delikatnie postukać w fiolkę z lekiem Fuzeon, aby rozluźnić proszek.

2. Trzymając za główną część strzykawki wypełnionej wodą, wbić igłę pod niewielkim kątem w gumowy korek fiolki.

3. Wolno naciskać tłok strzykawki.

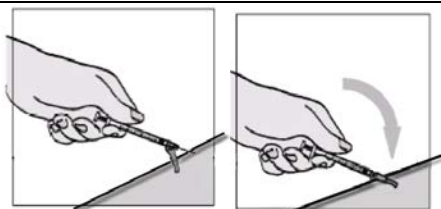
- Należy pozwolić, aby woda napływała powoli do fiolki.
- Należy uważać, aby nie wstrzyknąć wody do proszku zbyt szybko, ponieważ może to spowodować spienienie.
- Spienienie może wydłużyć czas potrzebny do uzyskania całkowitego rozpuszczenia proszku.



4. Po dodaniu całej objętości wody do wstrzykiwań do fiolki z lekiem Fuzeon, wyjąć strzykawkę z fiolki.

5. Chwycić główną część strzykawki jedną ręką i opierając kolorową nasadkę o płaską powierzchnię delikatnie nacisnąć ją tak, aby przykryła igłę.

- Słychać będzie wtedy kliknięcie. Nie należy naciskać na nakładkę wolną ręką.



6. Wyrzucić strzykawkę do specjalnego pojemnika na odpady z pokrywką.

Mieszanie wody do wstrzykiwań z proszkiem Fuzeon

1. Delikatnie postukać końcami palców w fiolkę do czasu, aż proszek zacznie się rozpuszczać. **Nigdy nie należy potrząsać fiolką ani jej obracać do góry dnem, ponieważ może to spowodować nadmierne spienienie.**

2. Kiedy proszek zacznie się rozpuszczać, można odstawić fiolkę na bok do momentu uzyskania całkowitego rozpuszczenia.

- Proces ten może trwać nawet 45 minut.
- Po dodaniu wody do wstrzykiwań można również delikatnie obracać fiolkę w dłoniach, dopóki proszek nie rozpuści się całkowicie.
- Może to skrócić czas konieczny do rozpuszczenia proszku.

3. Gdy proszek całkowicie się rozpuścił

- Należy pozwolić uwolnić się wszystkim powstałym pęcherzykom powietrza.
- Jeśli pęcherzyki nadal są obecne, delikatnie postukać w ściankę fiolki, aby pomóc im się uwolnić.

4. Należy koniecznie sprawdzić, czy roztwór nie zawiera żadnych zanieczyszczeń (cząstek).

- Jeśli w roztworze są widoczne jakiekolwiek zanieczyszczenia, nie należy go używać.

- Należy wyrzucić taką fiolkę do specjalnego zamykanego pojemnika na odpady lub zwrócić ją do apteki.

W takiej sytuacji należy przygotować nową fiolkę leku Fuzeon.

5. Jeżeli gumowy korek zostanie przypadkowo dotknięty, koniecznie należy przetrzeć go ponownie nowym wacikiem nasączonym alkoholem.

6. Roztwór należy użyć niezwłocznie po zmieszaniu dawki leku z wodą do wstrzykiwań lub przechować go w lodówce i użyć w ciągu 24 godzin.

- Przed podaniem roztwór powinien osiągnąć temperaturę pokojową.

7. Jeśli obie dobowe dawki leku są przygotowywane w tym samym czasie, należy się upewnić, że do przygotowania każdej dawki używane są nowe strzykawki, woda do wstrzykiwań oraz dawka leku Fuzeon.

Krok C: Przygotowanie do wstrzyknięcia

Nabieranie leku Fuzeon do strzykawki 1 ml

1. Ponownie przetrzeć wierzchołek fiolki z lekiem Fuzeon, używając nowego wacika z alkoholem.

2. Wziąć **małą strzykawkę 1 ml**. Palcem wskazującym odsunąć kolorową nakładkę zabezpieczającą od igły.

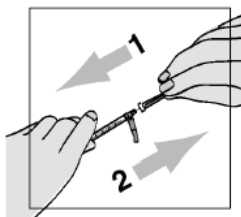


3. Aby upewnić się, że igła jest mocno osadzona na strzykawce:

- Należy chwycić plastikowy kapturek pod nakładką zabezpieczającą
- Następnie dokręcić igłę razem z kapturkiem, przekręcając delikatnie i popychając w kierunku strzykawki.

4. Aby zdjąć plastikowy kapturek:

- Należy go przycisnąć w kierunku strzykawki, a następnie zdjąć.



5. Nabrać do strzykawki 1 ml powietrza.

- Nie należy odciągać tłoka strzykawki zbyt szybko - może wykroczyć poza linię oznaczoną 1 ml lub poza strzykawkę.

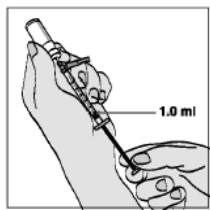
6. Wbić igłę w gumowy korek fiolki z lekiem Fuzeon i naciskając tłok wstrzyknąć powietrze.

7. Delikatnie obrócić fiolkę do góry dnem.

Należy zawsze upewnić się, że końcówka igły znajduje się poniżej powierzchni roztworu, aby zapobiec wnikięciu pęcherzyków powietrza do strzykawki.

8. Powoli pociągać za tłok do momentu, aż roztwór osiągnie poziom 1,0 ml.

- Nie należy odciągać tłoka strzykawki zbyt szybko - może wykroczyć poza linię oznaczoną 1 ml lub poza strzykawkę.



9. Postukać lekko w strzykawkę, aby ułatwić pęcherzykom powietrza zebranie się u góry.

- Jeśli w strzykawce znajduje się nadmiar powietrza, delikatnie nacisnąć tłok, aby wstrzyknąć powietrze z powrotem do fiolki.
- Nabrać ponownie roztwór.
- Należy upewnić się, że w strzykawce znajduje się 1,0 ml roztworu (lub inna objętość przepisana przez lekarza).
- Ten krok można powtarzać do czasu, aż strzykawka będzie zawierać odpowiednią ilość roztworu.

10. Wyjąć strzykawkę z fiolki.

Krok D: Wstrzykiwanie leku Fuzeon

Wskazówka: Lekarz prowadzący lub pielęgniarka może zasugerować inną, lepszą dla pacjenta technikę wstrzykiwania.

Gdzie wstrzykiwać



- Lek Fuzeon podaje się w 1 ml wstrzyknięciu tuż pod skórę – nazywanym wstrzyknięciem „podskórnym”.
- Możliwe miejsca wstrzykiwań to górna część ramion, górna część ud lub brzuch.
- Każde wstrzyknięcie należy wykonać w innym miejscu niż poprzednie.
- Nigdy nie należy wykonywać wstrzyknięcia w miejscu, gdzie występuje odczyn miejscowy po wcześniej podanych dawkach. Takie miejsca można znaleźć, uciskając skórę, aby sprawdzić, czy nie ma tam żadnych twardych guzów.
- Nie należy wstrzykiwać leku w miejsca, które mogą być podrażnione przez pasek lub ubrania.
- Nie należy wykonywać wstrzykiwań w znamiona, blizny, zasinienia lub w pępek.

Oczyszczanie miejsca wstrzyknięcia

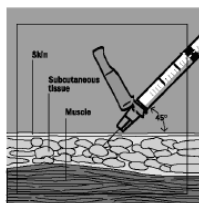
Należy dokładnie oczyścić miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem, ruchem okrężnym zaczynając od środka, na zewnątrz. Pozwolić na całkowite wyschnięcie.

Wkładanie igły i wstrzykiwanie leku

1. Uchwycić na tyle duży fałd skóry, aby nie było to niewygodne.



2. Wkłuć igłę pod kątem 45 stopni w skórę.



3. Kiedy igła znajdzie się w skórze:

- puścić fałd skórny
- tą samą wolną ręką przytrzymać główną część strzykawki – pomoże to ją ustabilizować i zapobiec wysunięciu.

4. Naciskając tłok strzykawki kciukiem drugiej ręki, wstrzyknąć roztwór.

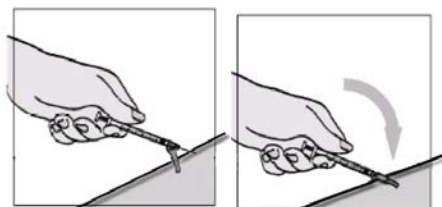
- Po podaniu całej dawki leku wyjąć igłę ze skóry.

Po wyjęciu igły

1. Chwycić główną część strzykawki jedną ręką

- następnie delikatnie przycisnąć kolorową nakładkę zabezpieczającą o płaską powierzchnię tak, aby przykryła igłę
- będzie słychać „kliknięcie”.

Nie należy robić tego naciskając na nakładkę wolną ręką.



2. Wyrzucić strzykawkę do specjalnego zamykanego pojemnika przeznaczonego na odpady.

3. Jeśli miejsce wkłucia krwawi, należy zabezpieczyć je plastrem.

Krok E: Usuwanie odpadów

- Wszystkie zużyte materiały należy wyrzucać do specjalnie przeznaczonego do tego celu pojemnika z pokrywką. Należy tak postępować również z fiolkami, które zawierają niewykorzystane resztki leku lub wody do wstrzykiwań, ponieważ są one przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia.
- Pokrywka pojemnika powinna być szczelnie zamknięta, a pojemnik należy przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.
- Należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką w sprawie właściwego sposobu usuwania pojemnika.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących bezpiecznego usuwania odpadów należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.