

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Fuzeon 90 mg/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni flaconcino contiene 108 mg di enfuvirtide.

Ogni ml di soluzione ricostituita contiene 90 mg di enfuvirtide.

Eccipienti con effetti noti: sodio. Contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è praticamente 'senza sodio'.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere liofilizzata di colore da bianco a quasi bianco.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Fuzeon è indicato in associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento di pazienti con infezione da HIV-1 che sono stati trattati e non hanno risposto positivamente a regimi contenenti almeno un prodotto medicinale appartenente a ciascuna delle seguenti classi di antiretrovirali: inibitori della proteasi, inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa e inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa, oppure che sono intolleranti alle terapie antiretrovirali precedenti (vedere paragrafo 5.1).

Nel decidere un nuovo regime terapeutico per pazienti in cui un regime antiretrovirale abbia fallito, bisogna considerare attentamente la storia terapeutica del singolo paziente e il tipo di mutazioni associate ai diversi prodotti medicinali. Nei casi in cui sia disponibile, può essere appropriato un test di resistenza (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Fuzeon deve essere prescritto da medici esperti nel trattamento dell'infezione da HIV.

#### Posologia

*Adulti e adolescenti  $\geq 16$  anni:* la dose raccomandata di Fuzeon è di 90 mg due volte al giorno iniettata per via sottocutanea nella parte superiore del braccio, nella parte anteriore della coscia o nell'addome.

Nel caso in cui una dose di Fuzeon sia dimenticata, i pazienti devono essere istruiti ad assumere la dose il prima possibile. Tuttavia, se alla prossima dose regolare mancano meno di 6 ore, la dose dimenticata deve essere ignorata.

*Anziani:* non sono disponibili dati in pazienti oltre i 65 anni.

*Bambini  $\geq 6$  anni e adolescenti:* l'esperienza nei bambini è limitata (vedere paragrafo 5.2).

Negli studi clinici sono state utilizzate le dosi indicate nella Tabella 1 che segue:

**Tabella 1: Dosaggio pediatrico**

<b>Peso (kg)</b>	<b>Dose per iniezione due volte al giorno (mg/dose)</b>	<b>Volume di iniezione (90 mg di enfuvirtide per ml)</b>
da 11,0 a 15,5	27	0,3 ml
da 15,6 a 20,0	36	0,4 ml
da 20,1 a 24,5	45	0,5 ml
da 24,6 a 29,0	54	0,6 ml
da 29,1 a 33,5	63	0,7 ml
da 33,6 a 38,0	72	0,8 ml
da 38,1 a 42,5	81	0,9 ml
≥42,6	90	1,0 ml

Non è raccomandato l'uso di Fuzeon nei bambini al di sotto dei 6 anni di età poiché sono disponibili dati insufficienti sulla sicurezza e l'efficacia (vedere paragrafo 5.2).

*Alterazione renale:* non occorrono aggiustamenti della dose per pazienti con alterazione renale inclusi quelli in dialisi (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

*Alterazione epatica:* non sono disponibili dati per stabilire uno schema posologico per pazienti con alterazione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### Modo di somministrazione

Fuzeon deve essere somministrato solo attraverso iniezione sottocutanea. Per le istruzioni sulla ricostituzione prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Fuzeon deve essere assunto nell'ambito di un regime di associazione. Vedere anche i rispettivi riassunti delle caratteristiche del prodotto degli altri prodotti medicinali antiretrovirali utilizzati nell'associazione. Come con altri antiretrovirali, enfuvirtide deve essere associata in modo ottimale con altri antiretrovirali verso i quali il virus del paziente è sensibile (vedere paragrafo 5.1).

I pazienti devono essere informati del fatto che Fuzeon non è una cura per l'infezione da HIV-1. Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

Studi condotti negli animali hanno mostrato che enfuvirtide può alterare alcune funzioni immunitarie (vedere paragrafo 5.3). Negli studi clinici è stato osservato un aumento della frequenza di alcune infezioni batteriche nei pazienti trattati con Fuzeon, principalmente una maggiore frequenza di polmonite; tuttavia, un aumento del rischio di polmonite batterica correlata all'uso di Fuzeon non è stato confermato dai successivi dati epidemiologici.

Reazioni di ipersensibilità sono state occasionalmente associate alla terapia con enfuvirtide e in rari casi reazioni di ipersensibilità si sono avute al *rechallenge*. Gli eventi comprendevano eruzioni cutanee, febbre, nausea e vomito, brividi, rigidità, ipotensione e aumento delle transaminasi epatiche in varie combinazioni, possibile reazione primaria da immunocomplessi, distress respiratorio e glomerulonefrite. I pazienti che sviluppano segni/sintomi di una reazione sistemica di ipersensibilità devono sospendere il trattamento con enfuvirtide e devono immediatamente consultare il medico. La

terapia con enfuvirtide non deve essere ripresa in seguito alla comparsa di segni e sintomi sistemici suggestivi di una reazione di ipersensibilità considerata in relazione con enfuvirtide. Non sono stati identificati fattori di rischio che permettano di prevedere la comparsa o la gravità di ipersensibilità a enfuvirtide.

Malattia epatica: la sicurezza e l'efficacia di enfuvirtide non sono state studiate in modo specifico in pazienti con serie disfunzioni epatiche preesistenti. I pazienti con epatite cronica B e C sottoposti a terapia antiretrovirale sono a maggior rischio di sviluppare eventi avversi epatici gravi e potenzialmente fatali. Pochi pazienti inclusi negli studi clinici di fase III presentavano una co-infezione con epatite B/C. In questi pazienti l'aggiunta di Fuzeon non ha aumentato l'incidenza di eventi epatici. Nel caso di una concomitante terapia antivirale per l'epatite B o C, vedere anche le informazioni specifiche per questi prodotti medicinali.

La somministrazione di Fuzeon a individui senza infezione da HIV-1 può indurre la formazione di anticorpi anti-enfuvirtide che hanno una reazione crociata con la gp41 di HIV. Questo può determinare un falso positivo all'HIV con il test ELISA anti-HIV.

Non sono disponibili dati su pazienti con ridotta funzionalità epatica. Sono disponibili dati limitati su pazienti con compromissione renale da moderata a grave e su pazienti sottoposti a dialisi. Fuzeon deve essere utilizzato con cautela in queste popolazioni di pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Sindrome da riattivazione immunitaria: in pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della CART. Esempi rilevanti di ciò sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis carinii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere instaurato un trattamento, se necessario.

Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

#### Osteonecrosi:

Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla CART. Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni o difficoltà nel movimento.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

Non ci si attende nessuna interazione farmacocinetica clinicamente significativa fra enfuvirtide e i prodotti medicinali somministrati in concomitanza metabolizzati dagli enzimi CYP450.

Influenza di enfuvirtide sul metabolismo dei prodotti medicinali somministrati in concomitanza: in uno studio in-vivo sul metabolismo umano, enfuvirtide, alla dose raccomandata di 90 mg due volte al giorno, non ha inibito il metabolismo dei substrati da parte di CYP3A4 (dapsone), CYP2D6 (debrisochina), CYP1A2 (caffaina), CYP2C19 (mefenitoina) e CYP2E1 (clorzossazone).

Influenza dei prodotti medicinali somministrati in concomitanza sul metabolismo di enfuvirtide: in studi separati sulle interazioni farmacocinetiche, la contemporanea somministrazione di ritonavir (potente inibitore del CYP3A4) o saquinavir in combinazione con una dose di rinforzo di ritonavir o

rifampicina (potente induttore del CYP3A4) non ha determinato cambiamenti clinicamente significativi nella farmacocinetica di enfuvirtide.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

**Gravidanza:** non sono disponibili studi adeguati e ben controllati nelle donne in gravidanza. Studi su animali non indicano la presenza di effetti dannosi sullo sviluppo fetale. Enfuvirtide deve essere somministrato in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio potenziale per il feto.

**Allattamento al seno:** non è noto se enfuvirtide venga escreto nel latte materno. Le madri devono essere informate di evitare l'allattamento al seno se sono in terapia con enfuvirtide, poiché esiste il rischio di trasmissione del virus HIV e di qualunque possibile effetto indesiderato al neonato in allattamento.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Non vi sono prove che enfuvirtide possa alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, ma bisogna tuttavia tener conto del profilo degli eventi avversi di enfuvirtide (vedere paragrafo 4.8).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### ***a. Riassunto del profilo di sicurezza***

I dati di sicurezza si riferiscono principalmente ai dati a 48 settimane degli studi TORO 1 e TORO 2 combinati (vedere paragrafo 5.1). I risultati di sicurezza sono espressi in termini di numero di pazienti con una reazione avversa per una esposizione di 100 pazienti/anno (ad eccezione delle reazioni nel sito dell'iniezione).

Gli eventi segnalati con maggiore frequenza sono stati reazioni nel sito di iniezione, diarrea e nausea. Generalmente l'aggiunta di Fuzeon alla terapia antiretrovirale di base non ha incrementato né la frequenza, né la gravità della maggior parte delle reazioni avverse.

##### ***b. Elenco delle reazioni avverse sotto forma di tabella***

La Tabella 2 mostra gli eventi osservati con maggiore frequenza nei pazienti che hanno assunto Fuzeon + OB rispetto ai pazienti che hanno ricevuto OB da solo, con un aumento (aggiustato per l'esposizione) di almeno 2 pazienti con evento per 100 pazienti/anno. Un aumento statisticamente significativo è stato osservato per polmonite e linfadenopatia. La maggior parte delle reazioni avverse era di intensità lieve o moderata. Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e la categoria di frequenza stabilite da MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite mediante la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 2: Reazioni avverse attribuite al trattamento con Fuzeon negli studi TORO 1 e TORO 2 combinati**

<b>Classificazione per sistemi e organi Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
<i>Infezioni e infestazioni</i> Comuni	Sinusite, papilloma cutaneo, influenza, polmonite, otite
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i> Comuni	Linfoadenopatia
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i> Comuni	Diminuzione dell'appetito, anoressia, ipertrigliceridemia, aumento dei trigliceridi nel sangue, diabete mellito
<i>Disturbi psichiatrici</i> Comuni	Ansia, incubi notturni, irritabilità
<i>Patologie del sistema nervoso</i> Molto comuni Comuni	Neuropatia periferica Ipostesia, disturbi dell'attenzione, tremore
<i>Patologie dell'occhio</i> Comuni	Congiuntivite
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i> Comuni	Vertigini
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i> Comuni	Congestione nasale
<i>Patologie gastrointestinali</i> Comuni	Pancreatite, malattia da reflusso gastro-esofageo
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i> Comuni	Secchezza cutanea, eczema seborroico, eritema, acne
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i> Comuni	Mialgia
<i>Patologie renali e urinarie</i> Comuni	Nefrolitiasi, ematuria
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i> Molto comuni Comuni	Perdita di peso Patologia simil-influenzale, astenia

### c. Descrizione di alcune reazioni avverse

#### Reazioni nel sito di iniezione

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza sono state le reazioni nel sito di iniezione (*Injection Site Reactions*, ISR), che si sono verificate nel 98% dei pazienti (Tabella 3). La grande maggioranza delle ISR si è manifestata nella prima settimana di somministrazione di Fuzeon ed è stata associata a dolore o fastidio da lieve a moderato nel sito di iniezione senza limitazione delle attività abituali. La gravità del dolore e del fastidio non è aumentata con l'aumentare della durata del trattamento. I segni e i sintomi si sono generalmente protratti per un periodo uguale o inferiore a 7 giorni. Nell'1,5% dei pazienti si sono verificate infezioni nel sito di iniezione (comprendenti ascessi e cellulite).

**Tabella 3: Riassunto dei singoli segni/sintomi che caratterizzano le reazioni locali nel sito di iniezione negli studi TORO 1 e TORO 2 combinati (% di pazienti)**

	n=663		
Percentuale di ritiri a causa delle ISR	4%		
Categoria dell'evento	Fuzeon + Terapia di base ottimizzata <sup>a</sup>	% di eventi comprendenti reazioni di Grado 3	% di eventi comprendenti reazioni di Grado 4
Dolore/fastidio	96,1%	11,0% <sup>b</sup>	0% <sup>b</sup>
Eritema	90,8%	23,8% <sup>c</sup>	10,5% <sup>c</sup>
Indurimento	90,2%	43,5% <sup>d</sup>	19,4% <sup>d</sup>
Noduli e cisti	80,4%	29,1% <sup>e</sup>	0,2% <sup>e</sup>
Prurito	65,2%	3,9% <sup>f</sup>	NA
Ecchimosi	51,9%	8,7% <sup>g</sup>	4,7% <sup>g</sup>

<sup>a</sup>Qualsiasi grado di gravità.

<sup>b</sup>Grado 3 = dolore intenso che richiede l'uso di analgesici (o di analgesici narcotici per  $\leq 72$  ore) e/o che limita le attività abituali; Grado 4 = dolore intenso che richiede il ricovero in ospedale o il prolungamento dell'ospedalizzazione, che provoca la morte o un'invalidità/incapacità persistente o significativa, potenzialmente letale o significativo dal punto di vista medico.

<sup>c</sup>Grado 3 = diametro medio  $\geq 50$  mm ma  $< 85$  mm; Grado 4 = diametro medio  $\geq 85$  mm.

<sup>d</sup>Grado 3 = diametro medio  $\geq 25$  mm ma  $< 50$  mm; Grado 4 = diametro medio  $\geq 50$  mm.

<sup>e</sup>Grado 3 =  $\geq 3$  cm; Grado 4 = se spurga.

<sup>f</sup>Grado 3 = resistente al trattamento topico o che richiede un trattamento orale o parenterale; Grado 4 = non definito.

<sup>g</sup>Grado 3 =  $> 3$  cm ma  $\leq 5$  cm; Grado 4 =  $> 5$  cm.

Inoltre si è avuto un piccolo numero di reazioni di ipersensibilità attribuite all'enfuvirtide e, in alcuni casi, si è verificata una recidiva al *rechallenge* (vedere paragrafo 4.4).

#### Altre reazioni avverse

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla CART. La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

Essendo un peptide, enfuvirtide può causare amiloidosi cutanea al sito di iniezione.

#### Anormalità di laboratorio

Nella maggior parte dei pazienti non si è avuto alcun cambiamento del grado di tossicità dei parametri di laboratorio durante lo studio, eccetto per quelli elencati nella Tabella 4. Alla settimana 48 l'eosinofilia [al di sopra del Limite Superiore della Norma di  $> 0,7 \times 10^9/l$ ] si è verificata con una

frequenza maggiore tra i pazienti nel gruppo contenente Fuzeon (12,4 pazienti con evento per 100 pazienti/anno) rispetto al gruppo con solo OB (5,6 pazienti con evento per 100 pazienti/anno). Quando si considera una soglia maggiore per l'eosinofilia ( $> 1,4 \times 10^9/l$ ), la frequenza dell'eosinofilia (aggiustata per l'esposizione del paziente) è uguale in entrambi i gruppi (1,8 pazienti con evento per 100 pazienti/anno).

**Tabella 4: Anormalità di laboratorio di Grado 3 e 4 (aggiustate per l'esposizione) tra i pazienti trattati con Fuzeon + OB e con solo OB, riportate a più di 2 pazienti con evento per 100 pazienti/anno**

Parametri di laboratorio Grado	Regime Fuzeon + OB per 100 pazienti/anno	Regime solo OB per 100 pazienti/anno
<b>n</b> (Esposizione totale pazienti/anno)	<b>663</b> (557,0)	<b>334</b> (162,1)
ALAT		
Gr. 3 ( $> 5-10 \times$ ULN)	4,8	4,3
Gr. 4 ( $> 10 \times$ ULN)	1,4	1,2
Emoglobina		
Gr. 3 (6,5-7,9 g/dl)	2,0	1,9
Gr. 4 ( $< 6,5$ g/dl)	0,7	1,2
Creatinina fosfochinasi		
Gr. 3 ( $> 5-10 \times$ ULN)	8,3	8,0
Gr. 4 ( $> 10 \times$ ULN)	3,1	8,6

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

#### 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. La massima dose somministrata a 12 pazienti in uno studio clinico era di 180 mg come dose singola per via sottocutanea. Questi pazienti non hanno avuto reazioni avverse che non siano state osservate con la dose raccomandata. In uno studio di accesso precoce a un paziente sono stati somministrati 180 mg di Fuzeon come dose singola. Non si è verificata alcuna reazione avversa come risultato.

Non esistono antidoti specifici per il sovradosaggio con enfuvirtide. Il trattamento del sovradosaggio deve consistere in misure di sostegno generali.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri antivirali, Codice ATC: J05A X07

Meccanismo d'azione: enfuvirtide è un membro della classe terapeutica denominata inibitori della fusione. Si tratta di un inibitore del riarrangiamento strutturale della gp41 di HIV-1 e funziona legandosi in modo specifico a questa proteina virale in sede extracellulare, bloccando così la fusione tra la membrana esterna del virus e la membrana della cellula bersaglio e impedendo all'RNA virale di entrare nella cellula bersaglio.

Attività antivirale *in vitro*: la sensibilità a enfuvirtide di 612 ceppi di virus HIV ricombinanti contenenti i geni env ottenuti da campioni di HIV-RNA prelevati al basale da pazienti in studi clinici di fase III, ha prodotto una media geometrica di  $EC_{50}$  pari a  $0,259 \mu\text{g/ml}$  (media geometrica + 2SD =  $1,96 \mu\text{g/ml}$ ) in una valutazione dell'entrata di ceppi di HIV con fenotipo ricombinante. Enfuvirtide inibiva anche la fusione cellula-cellula mediata dall'involucro di HIV-1.



Studi su associazioni di enfuvirtide con membri rappresentativi delle diverse classi di antiretrovirali hanno evidenziato attività antivirale da additiva a sinergica ed assenza di antagonismo. Non è stato stabilito il rapporto fra la sensibilità *in vitro* di HIV-1 a enfuvirtide e l'inibizione della replicazione di HIV-1 nell'uomo.

Resistenza agli agenti antiretrovirali: una soppressione virale incompleta può determinare lo sviluppo di resistenza al farmaco per uno o più componenti del regime terapeutico.

Resistenza *in vitro* a enfuvirtide: ceppi di HIV-1 con ridotta sensibilità a enfuvirtide sono stati selezionati *in vitro* e presentano sostituzioni negli aminoacidi (aa) 36-38 del dominio esterno della gp41. Queste sostituzioni erano correlate con livelli variabili di ridotta sensibilità a enfuvirtide in mutanti sito-diretti di HIV.

Resistenza *in vivo* a enfuvirtide: negli studi clinici di fase III ceppi ricombinanti di HIV contenenti i geni env ottenuti da campioni di HIV-RNA presi da 187 pazienti fino alla settimana 24 hanno mostrato una riduzione superiore a 4 volte della sensibilità a enfuvirtide, in confronto ai corrispondenti campioni presi prima del trattamento. Di questi, 185 (98,9%) geni env avevano sostituzioni specifiche nella regione relativa agli aminoacidi 36-45 della gp41. Le sostituzioni osservate, con frequenza decrescente, avvenivano nelle posizioni aminoacidiche 38, 43, 36, 40, 42 e 45. Ciascuna specifica singola sostituzione in corrispondenza di questi residui della gp41 ha portato ad un decremento della sensibilità del ricombinante virale a enfuvirtide rispetto al basale. La media geometrica della variazione è risultata compresa fra 15,2 volte per la mutazione V38M e 41,6 volte per la mutazione V38A. Non erano disponibili sufficienti dati relativamente a sostituzioni multiple per poter determinare un profilo di sostituzioni o il loro effetto sulla sensibilità virale a enfuvirtide. Non è stato stabilito il rapporto tra queste sostituzioni e l'efficacia di enfuvirtide *in vivo*. La diminuzione della sensibilità virale era correlata al grado della resistenza pre-trattamento alla terapia di base (vedere Tabella 6).

Resistenza crociata: grazie al suo nuovo bersaglio virale, enfuvirtide è ugualmente attiva *in vitro* contro ceppi selvatici di laboratorio e isolati clinici e contro ceppi resistenti a 1, 2 o 3 classi di altri antiretrovirali (inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa, inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa e inibitori della proteasi). Viceversa, non ci si aspetterebbe che le mutazioni negli aa 36-45 di gp41 che conferiscono resistenza a enfuvirtide conferiscano una resistenza crociata ad altre classi di antiretrovirali.

### Dati farmacodinamici clinici

Studi in pazienti già trattati con antiretrovirali: l'attività clinica di Fuzeon (in associazione con altri agenti antiretrovirali) su livelli plasmatici di HIV-RNA e conte CD4 è stata studiata in due studi randomizzati, multicentrici, controllati (TORO 1 e TORO 2) su Fuzeon della durata di 48 settimane. 995 pazienti costituivano la popolazione *intent-to-treat*. I dati demografici dei pazienti includono al basale un valore mediano di HIV-1-RNA di 5,2  $\log_{10}$  copie/ml e 5,1  $\log_{10}$  copie/ml e un valore mediano di conta di cellule CD4 di 88 cellule/mm<sup>3</sup> e 97 cellule/mm<sup>3</sup>, rispettivamente per i gruppi Fuzeon + OB e OB da solo. I pazienti avevano un'esposizione precedente a 12 antiretrovirali (valore mediano) per 7 anni (valore mediano). Tutti i pazienti hanno ricevuto un trattamento di base ottimizzato (OB) costituito da 3 a 5 farmaci antiretrovirali selezionati in base alla storia terapeutica precedente del paziente e ai risultati dei test di resistenza virale genotipica e fenotipica al basale.

La percentuale di pazienti che hanno raggiunto una carica virale < 400 copie/ml alla settimana 48 è stata del 30,4% tra i pazienti che hanno ricevuto Fuzeon + OB rispetto al 12% dei pazienti che hanno ricevuto OB da solo. L'aumento medio della conta delle cellule CD4 è stato maggiore nei pazienti in terapia con Fuzeon + OB rispetto ai pazienti trattati con OB da solo (vedere Tabella 5).

**Tabella 5 Risultati dello studio randomizzato alla settimana 48 (Studi TORO 1 e TORO 2 combinati, ITT)**

Risultati	Fuzeon + OB 90 mg due volte al giorno (N=661)	OB (N=334)	Differenza tra i bracci di trattamento	Intervallo di confidenza 95%	valore di p
Variatione log dal basale di HIV-1-RNA (log <sub>10</sub> copie/ml)*	-1,48	-0,63	LSM -0,85	-1,073, -0,628	<0,0001
Variatione dal basale della conta delle cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> )#	+91	+45	LSM 46,4	25,1, 67,8	<0,0001
HIV-RNA ≥ 1 log al di sotto del basale**	247 (37,4%)	57 (17,1%)	Odds Ratio 3,02	2,16, 4,20	<0,0001
HIV-RNA < 400 copie/ml**	201 (30,4%)	40 (12,0%)	Odds Ratio 3,45	2,36, 5,06	<0,0001
HIV-RNA < 50 copie/ml**	121 (18,3%)	26 (7,8%)	Odds Ratio 2,77	1,76, 4,37	<0,0001
Interrotto a causa di reazioni avverse/malattia concomitante/valori di laboratorio†	9%	11%			
Interrotto a causa di reazioni nel sito dell'iniezione†	4%	N/A			
Interrotto per altre ragioni†φ§	13%	25%			

\* Sulla base dei risultati emersi dai dati combinati di TORO 1 e TORO 2 nella popolazione ITT, la carica virale alla settimana 48 per i soggetti che erano persi al follow-up, che avevano interrotto la terapia o che presentavano insuccesso virologico, è stata sostituita dalla loro ultima osservazione (LOCF).

# Last value carried forward.

\*\* Test M-H: la sospensione o l'insuccesso virologico sono stati considerati come insuccessi.

† Percentuali riferite alla popolazione di sicurezza Fuzeon + OB (N=663) e OB (N=334). Denominatore per i pazienti non-switch: N=112.

φ A giudizio dello sperimentatore.

§ Include le sospensioni dovute a perdita al follow-up, rifiuto del trattamento e altre ragioni.

La terapia con Fuzeon + OB è stata associata ad una percentuale più elevata di pazienti che hanno raggiunto < 400 copie/ml (o < 50 copie/ml) tra tutti i sottogruppi individuati sulla base della conta CD4 al basale, di HIV-1-RNA al basale, del numero di antiretrovirali (ARV) precedenti o del numero di ARV attivi nel regime OB. Tuttavia, i soggetti con conta CD4 al basale > 100 cellule/mm<sup>3</sup>, HIV-1 RNA al basale < 5,0 log<sub>10</sub> copie/ml, ≤ 10 ARV precedenti e/o altri ARV attivi nel loro regime OB, avevano maggiore probabilità di raggiungere < 400 copie/ml (o < 50 copie/ml) di HIV-1-RNA in ambedue i bracci di trattamento (vedere Tabella 6).

**Tabella 6 Percentuale di pazienti che hanno raggiunto < 400 copie/ml e < 50 copie/ml alla settimana 48 per sottogruppo (TORO 1 e TORO 2 combinati, ITT)**

Sottogruppi	HIV-1-RNA < 400 copie/ml		HIV-1-RNA < 50 copie/ml	
	Fuzeon + OB 90 mg due volte al giorno (N=661)	OB (N=334)	Fuzeon + OB 90 mg due volte al giorno (N=661)	OB (N=334)
HIV-1-RNA al basale < 5,0 log <sub>10</sub> <sup>1</sup> copie/ml	118/269 (43,9%)	26/144 (18,1%)	77/269 (28,6%)	18/144 (12,5%)
HIV-1-RNA al basale ≥ 5,0 log <sub>10</sub> <sup>1</sup> copie/ml	83/392 (21,2%)	14/190 (7,4%)	44/392 (11,2%)	8/190 (4,2%)
ARV precedenti totali ≤ 10 <sup>1</sup>	100/215 (46,5%)	29/120 (24,2%)	64/215 (29,8%)	19/120 (15,8%)
ARV precedenti totali > 10 <sup>1</sup>	101/446 (22,6%)	11/214 (5,1%)	57/446 (12,8%)	7/214 (3,3%)
0 ARV attivi in OB <sup>1,2</sup>	9/112 (8,0%)	0/53 (0%)	4/112 (3,5%)	0/53 (0%)
1 ARV attivo in OB <sup>1,2</sup>	56/194 (28,9%)	7/95 (7,4%)	34/194 (17,5%)	3/95 (3,2%)
≥ 2 ARV attivi in OB <sup>1,2</sup>	130/344 (37,8%)	32/183 (17,5%)	77/334 (22,4%)	22/183 (12,0%)

<sup>1</sup>Le sospensioni o gli insuccessi virologici sono stati considerati come insuccessi.

<sup>2</sup>Sulla base del punteggio GSS.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di enfuvirtide sono state valutate in pazienti adulti e pediatrici infettati da HIV-1.

**Assorbimento:** la biodisponibilità assoluta dopo somministrazione sottocutanea di enfuvirtide 90 mg nella zona addominale era di 84,3 ± 15,5%. La C<sub>max</sub> media (± DS) era di 4,59 ± 1,5 µg/ml, l'AUC era di 55,8 ± 12,1 µg\*h/ml. L'assorbimento sottocutaneo di enfuvirtide è proporzionale alla dose somministrata nell'intervallo di dose fra 45 e 180 mg. L'assorbimento sottocutaneo alla dose di 90 mg è paragonabile se iniettato nell'addome, nella coscia o nel braccio. In quattro studi separati (N = 9-12) la concentrazione plasmatica di valle media allo stato stazionario andava da 2,6 a 3,4 µg/ml.

**Distribuzione:** il volume di distribuzione allo stato stazionario dopo somministrazione endovenosa di una dose di 90 mg di enfuvirtide era di 5,5 ± 1,1 l. Enfuvirtide si lega per il 92% alle proteine plasmatiche nel plasma infettato da HIV in un intervallo di concentrazione plasmatica da 2 a 10 µg/ml. Essa si lega prevalentemente all'albumina e, in misura minore, alla glicoproteina α-1 acida. Negli studi *in vitro* enfuvirtide non era spostata dai suoi siti di legame da altri prodotti medicinali; inoltre enfuvirtide non spostava dai loro siti di legame gli altri prodotti medicinali. Nei pazienti affetti da HIV è stato riportato che i livelli di enfuvirtide nel liquido cerebrospinale sono trascurabili.

**Biotrasformazione:** essendo un peptide, si prevede che enfuvirtide vada incontro ad un catabolismo nei suoi aminoacidi costituenti, con successivo riciclaggio degli aminoacidi nel pool corporeo. Studi *in vitro* su microsomi umani e studi *in vivo* indicano che enfuvirtide non è un inibitore degli enzimi CYP450. In studi *in vitro* su microsomi ed epatociti umani l'idrolisi del gruppo amidico dell'aminoacido C-terminale, fenilalanina, determina un metabolita deamidato e la formazione di questo metabolita non dipende dal NADPH. Questo metabolita viene identificato nel plasma umano dopo somministrazione di enfuvirtide, con un'AUC variabile dal 2,4 al 15% dell'AUC di enfuvirtide.

Eliminazione: la clearance di enfuvirtide dopo somministrazione endovenosa di 90 mg era di  $1,4 \pm 0,28$  l/h e l'emivita di  $3,2 \pm 0,42$  h. Dopo una dose sottocutanea di 90 mg di enfuvirtide l'emivita di enfuvirtide è di  $3,8 \pm 0,6$  h. Non sono stati eseguiti nell'uomo studi di bilancio di massa per determinare le vie di eliminazione di enfuvirtide.

Compromissione epatica: la farmacocinetica di enfuvirtide non è stata studiata in pazienti con alterazione epatica.

Compromissione renale: l'analisi dei dati relativi alla concentrazione plasmatica di pazienti in studi clinici ha indicato che l'eliminazione di enfuvirtide non è influenzata in maniera clinicamente rilevante in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. In uno studio sull'insufficienza renale l'AUC dell'enfuvirtide era aumentata in media del 43-62% nei pazienti con insufficienza renale grave o allo stadio terminale rispetto a pazienti con funzionalità renale nella norma. L'emodialisi non ha modificato significativamente la clearance di enfuvirtide. Durante l'emodialisi veniva eliminato meno del 13% della dose. Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con insufficienza renale.

Anziani: la farmacocinetica di enfuvirtide non è stata studiata formalmente in pazienti anziani di oltre 65 anni.

Sesso e peso corporeo: l'analisi dei dati della concentrazione plasmatica di pazienti in studi clinici ha indicato che l'eliminazione di enfuvirtide è inferiore del 20% nelle femmine rispetto ai maschi, indipendentemente dal peso corporeo, ed è aumentata con l'aumentare del peso corporeo, indipendentemente dal sesso (superiore del 20% in un paziente di 100 kg e inferiore del 20% in un paziente di 40 kg rispetto ad un paziente di riferimento di 70 kg). Tuttavia, queste variazioni non sono clinicamente significative e non occorrono aggiustamenti della dose.

Razza: l'analisi dei dati relativi alla concentrazione plasmatica di pazienti in studi clinici ha indicato che la clearance di enfuvirtide non era diversa nelle popolazioni afro-americane rispetto alle popolazioni caucasiche. Altri studi di farmacocinetica fanno ritenere che non vi siano differenze fra popolazioni asiatiche e popolazioni caucasiche dopo aggiustamento dell'esposizione per il peso corporeo.

Popolazione pediatrica: la farmacocinetica di enfuvirtide è stata studiata in 37 pazienti pediatrici. Una dose di 2 mg/kg due volte al giorno (massimo 90 mg due volte al giorno) determinava concentrazioni plasmatiche di enfuvirtide simili a quelle ottenute in pazienti adulti trattati con una dose di 90 mg due volte al giorno. In 25 pazienti pediatrici di età compresa fra 5 e 16 anni trattati con la dose di 2 mg/kg due volte al giorno nella parte superiore del braccio, nella coscia anteriore o nell'addome, l'AUC media allo stato stazionario era di  $54,3 \pm 23,5$   $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , la  $C_{\text{max}}$  era di  $6,14 \pm 2,48$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  e la  $C_{\text{valle}}$  era di  $2,93 \pm 1,55$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tardo sviluppo embrionale. Studi di carcinogenesi a lungo termine su animali non sono stati eseguiti.

Studi sulle cavie hanno indicato la possibilità che enfuvirtide possa provocare ipersensibilità ritardata da contatto. In un modello murino sulla resistenza all'infezione da virus influenzale, è stata osservata un'alterazione della produzione di IFN- $\gamma$ . La resistenza all'infezione da virus influenzale e streptococchi nei ratti è stata compromessa in modo non significativo. Le implicazioni cliniche di questi dati non sono note.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Polvere

Sodio carbonato

Mannitolo

Sodio idrossido

Acido cloridrico

#### Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### 6.3 Periodo di validità

#### Polvere

4 anni

#### Solvente

4 anni

#### Periodo di validità dopo ricostituzione

Dopo ricostituzione: conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 48 ore alla temperatura di 5°C al riparo dalla luce.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere somministrato immediatamente. Se non viene somministrato immediatamente, il periodo e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e comunque non dovrebbe essere conservato per più di 24 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C, a meno che la ricostituzione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

#### Polvere

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce. Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

#### Solvente

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

#### Polvere

Flaconcino: flaconcino da 3 ml, vetro incolore tipo 1

Chiusura: tappo da liofilizzazione, gomma (senza lattice)

Guarnizione: ghiera di alluminio con capsula di chiusura *flip-off*

#### Solvente

Flaconcino: flaconcino da 2 ml, vetro incolore tipo 1

Chiusura: tappo in gomma (senza lattice)

Guarnizione: ghiera di alluminio con capsula di chiusura *flip-off*

## Confezioni

60 flaconcini di polvere per soluzione iniettabile

60 flaconcini di solvente

60 siringhe da 3 ml

60 siringhe da 1 ml

180 salviettine imbevute di alcool

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e ricostituzione**

Il medicinale non utilizzato deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

Prima di utilizzare il prodotto per la prima volta, i pazienti devono essere istruiti sull'uso e sulla somministrazione di Fuzeon da un operatore sanitario.

Fuzeon deve essere ricostituito solo con 1,1 ml di acqua per preparazioni iniettabili. I pazienti devono essere istruiti di aggiungere l'acqua per preparazioni iniettabili e quindi picchiettare delicatamente il flaconcino con la punta del loro dito fino a quando la polvere comincia a disciogliersi. **Il flaconcino non deve mai essere agitato o capovolto per essere miscelato - ciò creerebbe un eccesso di schiuma.** Dopo che la polvere comincia a disciogliersi, il flaconcino può essere messo da parte per permettere alla polvere di disciogliersi completamente. La polvere può richiedere fino a 45 minuti per disciogliersi in soluzione. Il paziente può ruotare delicatamente il flaconcino tra le mani dopo l'aggiunta di acqua per preparazioni iniettabili fino a quando la polvere è completamente disciolta; ciò può ridurre il tempo richiesto dalla polvere per disciogliersi. Prima che la soluzione venga prelevata per la somministrazione, il paziente deve esaminare il flaconcino a vista per accertarsi che il contenuto sia completamente solubilizzato e che la soluzione sia limpida e senza bolle o particelle sospese. Se vi sono evidenze di materiale particellare, il flaconcino non deve essere usato e deve essere eliminato o restituito alla farmacia.

I flaconcini di solvente contengono 2 ml di acqua per preparazioni iniettabili, dei quali 1,1 ml devono essere prelevati per la ricostituzione della polvere. I pazienti devono essere informati di eliminare il volume che rimane nei flaconcini di solvente.

Fuzeon non contiene conservanti. Una volta ricostituita, la soluzione deve essere iniettata immediatamente. Se la soluzione ricostituita non può essere iniettata immediatamente, deve essere tenuta in frigorifero fino al momento dell'uso ed impiegata entro 24 ore. La soluzione ricostituita tenuta in frigorifero deve essere portata a temperatura ambiente prima dell'iniezione.

1 ml di soluzione ricostituita deve essere iniettato per via sottocutanea nella parte superiore del braccio, nell'addome o nella parte anteriore della coscia. L'iniezione deve essere praticata in un sito diverso dalla sede della precedente iniezione e dove non si hanno reazioni in corso dovute ad una precedente iniezione. Il flaconcino può essere usato solo una volta; le parti non utilizzate devono essere eliminate.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/03/252/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 27 maggio 2003  
Data dell'ultimo rinnovo: 27 maggio 2008

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**



**A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7) della direttiva 2010/84/CE e pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non applicabile

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO****IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Fuzeon 90 mg/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile  
Enfuvirtide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni flaconcino contiene 108 mg di enfuvirtide.  
1 ml di soluzione ricostituita contiene 90 mg di enfuvirtide.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Ogni flaconcino con polvere contiene anche sodio carbonato (anidro), mannitolo, sodio idrossido e acido cloridrico.  
Ogni flaconcino di solvente contiene 2 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contenuto della scatola:  
60 flaconcini con polvere per soluzione iniettabile  
60 flaconcini con solvente  
60 siringhe da 3 ml  
60 siringhe da 1 ml  
180 salviettine imbevute di alcool

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce  
Dopo ricostituzione conservare in frigorifero

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

L'acqua per preparazioni iniettabili che rimane nel flaconcino di solvente, dopo il prelievo di 1,1 ml necessari per la ricostituzione, deve essere eliminata

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/03/252/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**IMBALLAGGIO ESTERNO PRIMARIO DEI FLACONCINI DI FUZEON**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Fuzeon 90 mg/ml polvere per soluzione iniettabile  
Enfuvirtide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni flaconcino contiene 108 mg di enfuvirtide.  
1 ml di soluzione ricostituita contiene 90 mg di enfuvirtide.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Ogni flaconcino contiene anche sodio carbonato (anidro), mannitolo, sodio idrossido e acido cloridrico.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per soluzione iniettabile  
60 flaconcini con polvere per soluzione iniettabile

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce  
Dopo ricostituzione conservare in frigorifero

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/03/252/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DEL FLACONCINO DI FUZEON**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Fuzeon 90 mg/ml polvere per soluzione iniettabile  
Enfuvirtide  
Uso sottocutaneo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

108 mg di enfuvirtide

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**IMBALLAGGIO ESTERNO PRIMARIO DEI FLACONCINI DI ACQUA PER PREPARAZIONI INIETTABILI**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Solvente per soluzione  
Acqua per preparazioni iniettabili

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Solvente per uso parenterale  
La scatola contiene 60 flaconcini da 2 ml di acqua per preparazioni iniettabili

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Questa acqua per preparazioni iniettabili è destinata alla ricostituzione di Fuzeon 90 mg/ml polvere per soluzione iniettabile, per ottenere una soluzione per uso sottocutaneo  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

L'acqua per preparazioni iniettabili che rimane nel flaconcino di solvente, dopo il prelievo di 1,1 ml necessari per la ricostituzione, deve essere eliminata

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/03/252/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DEL FLACONCINO DI ACQUA PER PREPARAZIONI INIETTABILI**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Solvente per soluzione  
Acqua per preparazioni iniettabili  
Uso sottocutaneo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

2 ml

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio Illustrativo: informazioni per il paziente

### Fuzeon 90 mg/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile Enfuvirtide

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Che cos'è Fuzeon e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Fuzeon
3. Come usare Fuzeon
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Fuzeon
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Guida dettagliata su come iniettarsi Fuzeon

#### **1. Che cos'è Fuzeon e a cosa serve**

##### **Che cos'è Fuzeon**

Fuzeon contiene la sostanza attiva enfuvirtide e appartiene a un gruppo di medicinali denominati "antiretrovirali".

##### **Per cosa è usato Fuzeon**

Fuzeon è usato per il trattamento del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) in associazione ad altri medicinali antiretrovirali in pazienti con infezione da HIV.

- Il medico le ha prescritto Fuzeon per aiutarla a controllare l'infezione da HIV.
- Fuzeon non costituisce una cura per l'infezione da HIV.

##### **Come agisce Fuzeon**

L'HIV aggredisce le cellule dell'organismo denominate CD4 o linfociti T. Affinché il virus possa moltiplicarsi, deve venire a contatto con tali cellule e penetrare al loro interno. Fuzeon contribuisce a prevenire tale processo.

#### **2. Cosa deve sapere prima di usare Fuzeon**

##### **Non usi Fuzeon**

- se è allergico all'enfuvirtide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se ha dubbi, consulti il medico, il farmacista o l'infermiere prima di usare Fuzeon.

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Fuzeon:

- se ha sofferto in passato di problemi ai polmoni di qualsiasi tipo,
- se ha sofferto in passato di problemi renali di qualsiasi tipo,

- se soffre di epatite cronica B o C o di un'altra malattia del fegato; usando questo medicinale sussiste una maggiore probabilità che si manifestino gravi problemi epatici.

### **Segni di infezioni precedenti**

In alcuni pazienti con infezione avanzata da HIV (AIDS) e con una storia di infezioni opportunistiche, subito dopo aver iniziato il trattamento anti-HIV, possono insorgere segni e sintomi infiammatori di precedenti infezioni. Si ritiene che tali sintomi siano dovuti al recupero del sistema immunitario dell'organismo. Questo miglioramento permette all'organismo di combattere le infezioni che possono essere state presenti senza chiari sintomi. Se lei nota qualsiasi sintomo di infezione, informi immediatamente il medico.

### **Segni di disturbi autoimmuni**

In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche disturbi autoimmuni (una condizione che accade quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo) dopo che ha iniziato l'assunzione dei medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione o altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.

### **Pazienti con malattia epatica**

I pazienti con epatite cronica B o C sottoposti a terapia anti-HIV sono a maggior rischio di sviluppare gravi problemi epatici. Se in passato ha sofferto di una malattia del fegato, consulti il medico.

### **Malattia dell'osso (osteonecrosi)**

Alcuni pazienti che assumono medicinali anti-HIV di combinazione possono sviluppare una malattia dell'osso chiamata osteonecrosi, in cui il mancato afflusso di sangue determina la morte del tessuto osseo (morte del tessuto osseo causata da un mancato afflusso di sangue all'osso).

- Segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni, fastidio e dolore (specialmente alle anche, alle ginocchia e alle spalle) e difficoltà nel movimento. Si rivolga al medico se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi segni.
- I fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia comprendono: durata dell'assunzione di medicinali anti-HIV, assunzione di corticosteroidi, quantità di alcol consumata, funzionalità del sistema immunitario e sovrappeso.

### **Trasmissione di HIV**

Lei può ancora trasmettere l'HIV mentre sta prendendo questo medicinale, sebbene il rischio sia ridotto dall'effetto della terapia antiretrovirale. Discuta con il medico delle precauzioni necessarie per evitare di trasmettere l'infezione ad altre persone.

### **Altri medicinali e Fuzeon**

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione e i rimedi a base di erbe. È stato dimostrato che Fuzeon non interagisce con gli altri medicinali anti-HIV da lei assunti o con la rifampicina (un antibiotico).

### **Fuzeon con cibi e bevande**

Può usare Fuzeon a stomaco pieno o vuoto. Deve tuttavia seguire le istruzioni fornite nei fogli illustrativi degli altri farmaci che sta assumendo.

### **Gravidanza e allattamento**

- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Non usi Fuzeon a meno che non sia il medico a indicarglielo specificatamente.
- Se ha l'HIV, non allatti al seno, dal momento che il virus può trasmettersi al bambino.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non è stato studiato l'effetto di Fuzeon sulla capacità di guidare veicoli o di utilizzare strumenti o macchinari. Se dovesse avvertire capogiri durante l'uso di Fuzeon, non guidi né utilizzi strumenti o macchinari.

### **Fuzeon contiene sodio**

Fuzeon contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, ossia è essenzialmente “privo di sodio”.

## **3. Come usare Fuzeon**

Usi sempre questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Consulti il medico o il farmacista se ha dubbi.

### **Come preparare e iniettare Fuzeon**

Fuzeon deve essere somministrato praticando un'iniezione appena al di sotto della pelle, ossia mediante iniezione “sottocutanea”. Nel paragrafo 7 troverà le istruzioni su come preparare Fuzeon e su come iniettarsi da solo il farmaco.

### **Quanto Fuzeon usare**

- Per gli adulti e gli adolescenti (di età uguale o superiore a 16 anni), la dose raccomandata è di 90 mg due volte al giorno.
- La dose viene somministrata come iniezione da 1 ml appena al di sotto della pelle.
- È meglio usare Fuzeon alla stessa ora ogni giorno.
- Cerchi di organizzare in modo uniforme l'assunzione delle dosi secondo orari comodi per lei, per esempio di prima mattina e la sera presto.

Vedere ulteriori istruzioni su come usare Fuzeon alla fine di questo foglio (vedere paragrafo 7). Troverà le istruzioni su come preparare Fuzeon e su come iniettarsi da solo il farmaco.

### **Se usa più Fuzeon di quanto deve**

Se usa più Fuzeon di quanto deve, si rivolga a un medico o si rechi immediatamente in ospedale, portando con sé la confezione del medicinale.

### **Se dimentica di usare Fuzeon**

- Se dimentica di assumere una dose, la prenda non appena se ne ricorda. Tuttavia, se mancano meno di 6 ore all'assunzione della dose successiva pianificata, salti la dose dimenticata.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

### **Se interrompe il trattamento con Fuzeon**

- Continui a usare il medicinale finché il medico non le indica di interrompere il trattamento. L'eventuale interruzione, anche temporanea, del trattamento può aumentare le possibilità che il virus di HIV presente nel suo sangue diventi resistente a Fuzeon in modo più rapido di quello che avverrebbe se lei assumesse il farmaco regolarmente e senza interruzioni del trattamento.
- Il virus di HIV presente nel suo sangue può diventare resistente a Fuzeon. In tal caso i livelli di virus nel sangue potrebbero iniziare ad aumentare. Questo è il momento in cui il medico potrebbe decidere di interrompere la terapia con Fuzeon. Il medico dovrà discuterne con lei qualora ciò dovesse verificarsi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.



#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, interrompa il trattamento con Fuzeon e consulti immediatamente un medico; potrebbe avere bisogno di un trattamento medico urgente.**

- Reazione allergica (ipersensibilità) - i segni possono includere: eruzione cutanea, temperatura elevata o brividi, nausea o vomito, sudorazione o tremore.

Tale effetto indesiderato è raro (colpisce meno di 1 persona su 1.000). Questi segni non indicano necessariamente che lei è allergico al medicinale.

**Informi il medico se manifesta effetti indesiderati nel punto in cui viene praticata l'iniezione**

Gli effetti indesiderati più comuni (colpiscono più di 1 persona su 10) sono rappresentati da problemi nel punto del corpo in cui viene praticata l'iniezione. È probabile che manifesterà una o più delle seguenti reazioni da lievi a moderate:

- arrossamento
- gonfiore
- prurito
- lividi
- pelle indurita o pomfi duri
- dolore, indolenzimento o dolorabilità

Queste reazioni possono comparire nella prima settimana di trattamento e di norma la loro durata non supera i 7 giorni. Dopo questo periodo di tempo le reazioni non presentano in genere alcun peggioramento. Se manifesta una qualsiasi di queste reazioni, non interrompa l'uso di Fuzeon, ma si rivolga al medico per eventuali dubbi.

Le reazioni possono peggiorare quando le iniezioni vengono ripetute nello stesso punto del corpo. Possono subire un peggioramento anche quando l'iniezione viene effettuata più in profondità di quanto sia necessario (ad esempio nel muscolo). In casi rari, è possibile contrarre un'infezione anche in un punto utilizzato per una singola iniezione. Per ridurre il rischio di infezione, è importante seguire le istruzioni riportate nel paragrafo 7.

Fuzeon può causare accumuli di un tipo di proteina, chiamata amiloide, sotto la pelle al sito di iniezione, che posso essere avvertiti come noduli sotto la pelle. Contatti il medico se questo si verifica.

#### Altri possibili effetti indesiderati

**Molto comuni** (*colpiscono più di 1 persona su 10*)

- diarrea
- nausea
- perdita di peso
- dolore e sensazione di intorpidimento a mani, piedi o gambe.

**Comuni** (*colpiscono meno di 1 persona su 10*)

- polmonite
- otite
- ingrossamento delle ghiandole (linfonodi)
- infiammazione dell'occhio (congiuntivite)
- influenza o sintomi simil-influenzali
- sinusite
- congestione nasale
- anoressia
- pirosi
- infiammazione del pancreas
- diminuzione dell'appetito

- diabete
- incubi notturni
- capogiri
- tremore
- ansia o irritabilità
- incapacità di concentrarsi
- riduzione della sensibilità
- acne
- arrossamento della pelle
- eczema
- pelle secca
- verruche
- dolore muscolare
- calcoli renali
- affaticamento
- sangue nelle urine
- alterazioni osservate negli esami del sangue (aumento dei lipidi nel sangue).

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

#### **5. Come conservare Fuzeon**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dei flaconcini di Fuzeon o di acqua per preparazioni iniettabili dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Una volta che la soluzione sia stata preparata per l'iniezione, deve essere usata immediatamente. Se non viene usata immediatamente, deve essere conservata in frigorifero (2°C - 8°C) e usata entro 24 ore.

Non usi questo medicinale se nota qualche particella nella polvere o nella soluzione dopo l'aggiunta dell'acqua per preparazioni iniettabili. Inoltre, non usi l'acqua per preparazioni iniettabili se vede qualche particella nel flaconcino o se l'acqua è torbida.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Fuzeon

- Il principio attivo è enfuvirtide. Ogni flaconcino contiene 108 mg di enfuvirtide. Dopo ricostituzione con il solvente fornito, 1 ml di soluzione ricostituita contiene 90 mg di enfuvirtide.
- Gli eccipienti sono:

#### Polvere

Sodio carbonato anidro  
Mannitolo  
Sodio idrossido  
Acido cloridrico

#### Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

### Descrizione dell'aspetto di Fuzeon e contenuto della confezione

Fuzeon polvere e solvente per soluzione iniettabile viene fornito in una scatola contenente:

60 flaconcini di Fuzeon  
60 flaconcini di acqua per preparazioni iniettabili che viene usata per ricostituire la polvere di Fuzeon  
60 siringhe da 3 ml  
60 siringhe da 1 ml  
180 salviettine imbevute di alcool.

Questa confezione le fornisce tutto ciò che occorre per preparare ed eseguire le iniezioni di Fuzeon per 30 giorni.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

### Il produttore responsabile del rilascio dei lotti è

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

Per ulteriori informazioni su Fuzeon, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

#### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

**Danmark**

Roche 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 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

**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**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Questo foglietto è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## 7. GUIDA DETTAGLIATA SU COME INIETTARE FUZEON

Usi sempre questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se non è sicuro, consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

### **Cosa fare se è mancino**

Le immagini in questo foglio mostrano persone destrimane. Se è mancino, si comporti nel modo per lei più naturale. Probabilmente troverà più comodo:

- tenere la siringa con la mano sinistra e
- tenere il flaconcino fra il pollice e l'indice della mano destra.

### **Quando chiedere l'aiuto di un'altra persona**

Inizialmente può risultare difficile praticare l'iniezione in alcuni punti, come la parte superiore del braccio. Se ha bisogno di aiuto, chiedi al suo partner, ad un amico o ad un familiare. Se lo desidera, può chiedere a qualcuno di venire con lei alla seduta di preparazione per l'iniezione tenuta dal medico o dall'infermiere.

### **Le sue siringhe**

Le siringhe fornite con questo medicinale hanno un dispositivo colorato di protezione dell'ago. Tale dispositivo è attaccato all'ago e lo copre dopo l'uso al fine di ridurre il rischio di pungere accidentalmente con l'ago un'altra persona. Sebbene le siringhe siano dotate di questo sistema di sicurezza, è importante smaltire le siringhe utilizzate in maniera appropriata. Segua le istruzioni che le sono state impartite dal medico, dal farmacista o dall'infermiere.

### **Consigli per la sicurezza**

- Si lavi bene le mani. In questo modo ridurrà il rischio di infezioni batteriche.
- Una volta lavate le mani, non tocchi nulla ad eccezione del medicinale e del materiale fornito.
- Quando maneggia la siringa, non tocchi l'ago.
- Non tocchi la parte superiore dei flaconcini dopo averli disinfettati con le salviettine imbevute di alcool.
- Non usi materiale già aperto. Si assicuri che nessuno degli articoli del kit sia stato aperto prima dell'utilizzo.
- Non usi, né condivida mai con altre persone aghi già utilizzati.
- Non usi mai una siringa con ago piegato o danneggiato.
- Non misceli mai il medicinale con acqua di rubinetto.
- Non inietti mai il medicinale con altri medicinali iniettabili.
- Inietti Fuzeon esclusivamente al di sotto della pelle ("per via sottocutanea").
- Non inietti Fuzeon in vena ("per via endovenosa") o nei muscoli ("per via intramuscolare").

- Smaltisca tutto il materiale utilizzato riponendolo nell'apposito contenitore con coperchio, anche se i flaconcini contengono ancora quantità inutilizzate di medicinale o acqua per preparazioni iniettabili, dal momento che si tratta di flaconcini monouso. Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere se dovesse avere qualche domanda riguardante lo smaltimento sicuro di questo materiale.

Si riporta di seguito una guida di base, passo a passo, all'iniezione del medicinale.

### Fase A: Come iniziare

1. Raccolga il seguente materiale:
  - Un flaconcino di Fuzeon (contenitore in vetro con polvere bianca all'interno)
  - Un flaconcino di acqua per preparazioni iniettabili (contenitore in vetro con liquido chiaro e incolore all'interno)
  - Una siringa da 3 ml (siringa più grande) con un ago da 25 mm
  - Una siringa da 1 ml (siringa più piccola) con un ago da 13 mm
  - Tre salviettine imbevute di alcool
  - Contenitore apposito con coperchio per lo smaltimento sicuro del materiale di scarto.
2. Apra le confezioni delle siringhe e tolga le capsule di chiusura dei flaconcini.
  - Smaltisca la confezione e le capsule di chiusura dei flaconcini riponendole nell'apposito contenitore con coperchio.
  - Ponga le siringhe e i flaconcini su una superficie pulita.
3. Lavi bene le mani.
  - Dopo aver lavato le mani, non tocchi nulla, tranne il materiale necessario per l'iniezione e il sito in cui verrà praticata l'iniezione.
4. Pulisca la parte superiore dei flaconcini.
  - Sfregghi la parte superiore di ciascun flaconcino con una salviettina pulita imbevuta di alcool. Lasci asciugare le parti superiori all'aria.
  - Faccia attenzione a non toccare le parti superiori in gomma dopo averle pulite. Se le tocca, si assicuri di pulirle di nuovo.

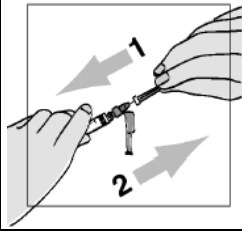
### Fase B: Come miscelare Fuzeon

#### Aspiri l'acqua per preparazioni iniettabili

1. Prenda la **siringa grande da 3 ml**. Usando il dito indice, spinga indietro il dispositivo colorato di protezione dell'ago allontanandolo dall'ago.

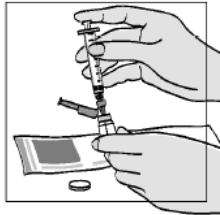


2. Per accertarsi che l'ago sia ben saldo sulla siringa:
  - tenga la capsula di chiusura in plastica al di sotto del dispositivo di protezione dell'ago
  - stringa l'ago e la capsula ruotandoli delicatamente in senso orario. Non applichi troppa forza poiché l'ago potrebbe allentarsi.
3. Per togliere la capsula di chiusura chiara in plastica:
  - spinga verso la siringa e quindi sfili la capsula di chiusura.



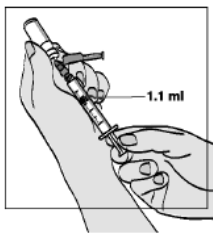
4. Aspiri 1,1 ml d'aria.

5. Inserisca l'ago della siringa nella parte superiore in gomma del flaconcino contenente l'acqua per preparazioni iniettabili e prema lo stantuffo. In questo modo inietterà l'aria.



6. Rovesci delicatamente il flaconcino a testa in giù. **Controlli che la punta dell'ago sia sempre al di sotto della superficie dell'acqua per preparazioni iniettabili per impedire che bolle d'aria entrino nella siringa.**

7. Tiri indietro lentamente lo stantuffo fino a quando l'acqua raggiunge il segno da 1,1 ml. **Faccia attenzione, perché il flaconcino contiene più liquido del necessario (2 ml); ne deve prelevare solo 1,1 ml per preparare l'iniezione nel modo corretto.**



8. Picchietti delicatamente la siringa per far salire in superficie eventuali bolle d'aria.

- Se nella siringa entra troppa aria, prema delicatamente lo stantuffo per spingere indietro nel flaconcino l'aria eventualmente presente.
- Successivamente prelevi di nuovo l'acqua.
- Si accerti di avere nella siringa 1,1 ml di acqua per preparazioni iniettabili.
- È possibile ripetere questo passaggio fino a quando nella siringa sarà presente la quantità corretta di acqua per preparazioni iniettabili.

9. Tolga l'ago dal flaconcino. **Faccia attenzione a non toccare mai l'ago con le dita, né con qualsiasi altra cosa.**

10. Smaltisca il flaconcino e l'acqua per preparazioni iniettabili riponendoli nell'apposito contenitore con coperchio. Il flaconcino è monouso.

### **Iniezione dell'acqua per preparazioni iniettabili nella polvere di Fuzeon**

1. Picchietti delicatamente il flaconcino di Fuzeon per disperdere la polvere.

2. Tenga il corpo della siringa piena d'acqua e inserisca l'ago nella parte superiore in gomma del flaconcino con una leggera angolazione.

3. Spinga lentamente lo stantuffo della siringa.

- Lasci scorrere l'acqua lentamente in basso lungo la parte interna del flaconcino.
- Faccia attenzione a non iniettare con forza l'acqua nella polvere, dato che ciò potrebbe provocare la formazione di schiuma.

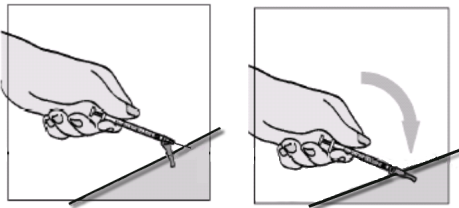
- In tal caso può essere necessario un tempo maggiore per avere una polvere completamente disciolta.



4. Dopo che tutta l'acqua per preparazioni iniettabili è stata aggiunta al flaconcino di Fuzeon, tolga la siringa dal flaconcino.

5. Tenga il corpo della siringa con una mano e prema gentilmente il dispositivo colorato di protezione dell'ago su una superficie piana fino a quando esso copre l'ago.

- Sentirà un click. Non usi la mano libera per premere il dispositivo sull'ago.



6. Getti la siringa nell'apposito contenitore con coperchio.

### Miscelazione dell'acqua per preparazioni iniettabili con la polvere di Fuzeon

1. Picchietti delicatamente il flaconcino con la punta del dito fino a quando la polvere comincia a disciogliersi. **Non agitare o capovolgere mai il flaconcino per miscelare - ciò creerebbe troppa schiuma.**

2. Quando la polvere comincia a disciogliersi, metta il flaconcino da parte per permettere alla polvere di disciogliersi completamente.

- La polvere può richiedere fino a 45 minuti per disciogliersi in soluzione.
- Il flaconcino può anche essere ruotato delicatamente tra le mani dopo l'aggiunta di acqua per preparazioni iniettabili fino a quando la polvere è completamente disciolta.
- Ciò può ridurre il tempo richiesto dalla polvere per disciogliersi.

3. Dopo che la polvere si sarà completamente disciolta

- Lasci sedimentare eventuali bolle che possono essersi formate.
- Se ci sono ancora delle bolle, picchietti delicatamente il lato del flaconcino per aiutarle a sedimentare.

4. È importante esaminare il liquido per verificare l'eventuale presenza di frammenti (particelle).

- Se nota eventuali frammenti nel liquido, non lo usi.
- Smaltisca il flaconcino riponendolo nell'apposito contenitore con coperchio o lo restituisca alla farmacia. Successivamente, inizi da capo con un nuovo flaconcino di Fuzeon polvere.



5. Se tocca accidentalmente il tappo in gomma, si assicuri di pulirlo nuovamente con una nuova salviettina imbevuta di alcool.

6. Una volta che la dose è miscelata con l'acqua per preparazioni iniettabili, deve essere usata immediatamente. In caso contrario, la conservi in frigorifero e la usi entro 24 ore.

- Lasci che il liquido torni a temperatura ambiente prima di utilizzarlo.

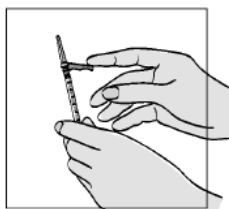
7. Se sta preparando entrambe le dosi giornaliere in una sola volta, si assicuri di usare siringhe nuove, acqua per preparazioni iniettabili nuova e un flaconcino di Fuzeon nuovo per ciascuna dose.

### Fase C: Preparazione dell'iniezione

#### Aspirazione di Fuzeon nella siringa da 1 ml

1. Sfreghi nuovamente la parte superiore del flaconcino di Fuzeon con una nuova salviettina imbevuta di alcool.

2. Prenda la **siringa piccola da 1 ml**. Usando il dito indice, spinga indietro il dispositivo colorato di protezione dell'ago allontanandolo dall'ago.

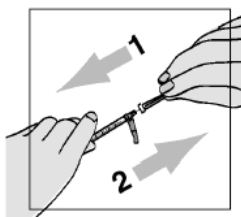


3. Per accertarsi che l'ago sia ben saldo sulla siringa:

- tenga la capsula di chiusura in plastica al di sotto del dispositivo di protezione dell'ago
- stringa l'ago e la capsula ruotandoli delicatamente e premendoli verso la siringa.

4. Per togliere la capsula di chiusura chiara in plastica:

- spinga verso la siringa e quindi sfilì la capsula di chiusura.



5. Aspiri 1 ml di aria.

- Faccia attenzione a non estrarre lo stantuffo troppo velocemente, potrebbe superare il segno da 1 ml o scivolare fuori dalla siringa.

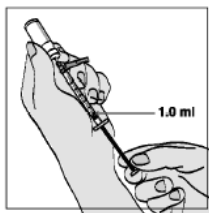
6. Inserisca l'ago della siringa nella parte superiore in gomma del flaconcino di Fuzeon e prema lo stantuffo. In questo modo inietterà l'aria.

7. Capovolga delicatamente il flaconcino.

**Si assicuri che la punta dell'ago sia sempre al di sotto della superficie della soluzione per evitare che le bolle d'aria entrino nella siringa.**

8. Tiri indietro lentamente lo stantuffo fino a quando la soluzione raggiunge il segno da 1,0 ml.

- Faccia attenzione a non estrarre lo stantuffo troppo velocemente, potrebbe superare il segno da 1 ml o scivolare fuori dalla siringa.



9. Picchietti delicatamente la siringa per far salire in superficie eventuali bolle d'aria.

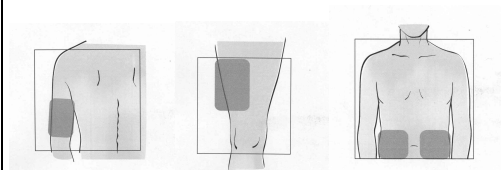
- Se nella siringa entra troppa aria, spinga delicatamente lo stantuffo per far tornare l'aria nel flaconcino.
- Prelevi nuovamente il liquido.
- Si accerti di avere 1,0 ml di liquido nella siringa (o la quantità corrispondente prescritta dal medico, se diversa).
- Questa fase può essere ripetuta fino a quando la quantità giusta di soluzione si trova nella siringa.

10. Tolga la siringa dal flaconcino.

### Fase D: Iniezione di Fuzeon

**Suggerimento:** il medico o l'infermiere può suggerire tecniche di iniezione diverse, più adatte nel suo caso.

#### Dove praticare l'iniezione



- Fuzeon deve essere somministrato praticando un'iniezione da 1 ml appena al di sotto della pelle, ossia mediante iniezione "sottocutanea".
- L'iniezione può essere praticata nella parte superiore del braccio, nella parte superiore della coscia o nella pancia (addome).
- Scelga un'area diversa da quella utilizzata l'ultima volta in cui si è praticato l'iniezione.
- Non pratici l'iniezione dove è in corso una reazione dovuta a una dose precedente. Controlli i punti in cui potrebbe aver sviluppato una reazione premendo sulla pelle per verificare la presenza di eventuali pomfi duri.
- Non pratici l'iniezione in aree che potrebbero essere irritate dalla cintura o dalla vita dei vestiti.
- Non pratici l'iniezione in corrispondenza di nei, cicatrici, lividi o ombelico.

#### Pulizia della sede di iniezione

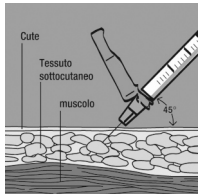
Pulisca l'area dell'iniezione con una salviettina imbevuta di alcool, effettuando un movimento circolare partendo dal centro e spostandosi verso l'esterno. Lasci asciugare completamente all'aria.

#### Inserimento dell'ago e iniezione

1. Afferi fra le dita la massima quantità di pelle possibile senza farsi male.



2. Introduca l'ago nella pelle ad un angolo di 45 gradi.



3. Quando l'ago è entrato:

- lasci andare la pelle
- con la mano libera, tenga il corpo della siringa; questo consentirà alla siringa di mantenersi ferma e impedirà che si sposti.

4. Con il pollice dell'altra mano, prema lo stantuffo per iniettare il liquido.

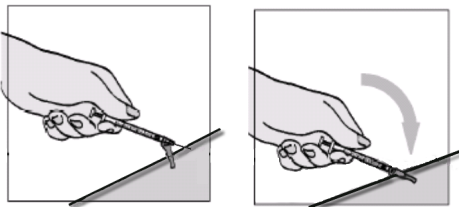
- Dopo che la dose è stata completamente iniettata, estraiga l'ago dalla pelle.

#### **Dopo l'estrazione dell'ago**

1. Tenga il corpo della siringa con una mano

- successivamente prema con delicatezza il dispositivo colorato di protezione dell'ago su una **superficie piana** fino a quando esso copre l'ago.
- sentirà un click.

**Non usi la mano libera per premere il dispositivo di protezione sull'ago.**



2. Smaltisca la siringa riponendola in un apposito contenitore con coperchio.

3. Se nel punto in cui ha praticato l'iniezione è presente del sangue, copra la pelle con un cerotto adesivo.

### **Fase E: Eliminazione del materiale utilizzato**

- Smaltisca tutto il materiale utilizzato riponendolo subito nell'apposito contenitore con coperchio, anche se i flaconcini contengono ancora quantità inutilizzate di medicinale o acqua per preparazioni iniettabili, dal momento che si tratta di flaconcini monouso.
- Tenga ben chiuso il coperchio di questo contenitore e lo conservi fuori dalla portata dei bambini.
- Chieda al medico, al farmacista o all'infermiere il modo migliore per smaltire il contenitore.
- Se ha dubbi o domande in merito allo smaltimento sicuro di questo materiale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.