



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **3329**

BUENOS AIRES, **04 ABR 2016**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-014214-15-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. E I., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada FUZEON / ENFUVIRTIDA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INYECTABLE, ENFUVIRTIDA 90 mg/ml, aprobada por Certificado Nº 51.185.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

VR



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **3329**

Que a fojas 447 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada FUZEON / ENFUVIRTIDA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INYECTABLE, ENFUVIRTIDA 90 mg/ml, aprobada por Certificado N° 51.185 y Disposición N° 6252/03, propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. E I., cuyos textos constan de fojas 315 a 383, para los prospectos y de fojas 384 a 446, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6252/03 los prospectos autorizados por las fojas 315 a 337 y la información para el paciente autorizada por las fojas 384 a 404, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

UP  



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3329

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.185 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-014214-15-9

DISPOSICIÓN N°

Jfs

3329

Dr. ROBERTO LÓPEZ
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº **3329** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 51.185 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. E I., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: FUZEON / ENFUVIRTIDA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INYECTABLE, ENFUVIRTIDA 90 mg/ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 6252/03.

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-011776-03-5.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición Nº 5279/15.	Prospectos de fs. 315 a 383, corresponde desglosar de fs. 315 a 337. Información para el paciente de fs. 384 a 446, corresponde desglosar de fs. 384 a 404.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Handwritten initials and a checkmark.



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

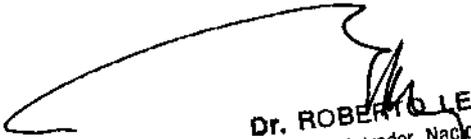
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. E I., Titular del Certificado de
Autorización N° 51.185 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del
mes de..... **04 ABR 2016**

Expediente N° 1-0047-0000-014214-15-9

DISPOSICIÓN N°

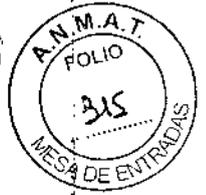
Jfs

3329


Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



3329



PROSPECTO INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Fuzeon®
Enfuvirtida
Roche

04 ABR 2016

Polvo para inyectable

Industria Alemana
Expendio bajo receta archivada

Composición

Cada ml de solución reconstituida contiene como principio activo 90 mg de enfuvirtida y como excipientes: carbonato de sodio anhidro 2,39 mg, manitol 22,5 mg, hidróxido de sodio c.s., ácido clorhídrico c.s. en 1 ml de agua para inyectables.

Viáles de polvo liofilizado de color blanco a blanquecino.

Disolvente: Cada vial de 2 ml contiene agua para preparaciones inyectables.

Acción terapéutica

Antiviral de uso sistémico, inhibidor de la fusión.

Indicaciones

Fuzeon está indicado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales en el tratamiento de pacientes infectados por el VIH-1 que han recibido tratamiento, y a los que les han fallado los tratamientos con al menos un medicamento de cada una de las siguientes clases antirretrovirales: inhibidores de la proteasa, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos e inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, o que han tenido intolerancia a tratamientos antirretrovirales previos (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*).

Para decidir el nuevo tratamiento en los pacientes que hayan fallado a un tratamiento antirretroviral, hay que prestar atención especial a la historia terapéutica de cada paciente y a los patrones de mutaciones asociados con los distintos medicamentos. Se deberían realizar tests de resistencias siempre que fuera posible (*véanse Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas; y Precauciones y advertencias*).

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEÚTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



3329



Características farmacológicas - Propiedades

Código ATC: J05A X07.

Grupo farmacoterapéutico: Antiviral de uso sistémico, otros antivirales: inhibidor de la fusión.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

La enfuvirtida es un miembro de la clase terapéutica denominada inhibidores de la fusión. Se trata de un inhibidor de la reordenación estructural de la gp41 de VIH-1 y actúa uniéndose extracelularmente a esta proteína del virus de manera específica, bloqueando la fusión entre la membrana del virus y la membrana de la célula diana, previniendo la entrada del ARN viral en dicha célula.

Actividad antiviral *in vitro*

La susceptibilidad basal a la enfuvirtida, medida en 612 VIH recombinantes que contenían genes env, procedentes de muestras de ARN del VIH de pacientes de ensayos en Fase III, resultó en una media geométrica EC50 de 0,259 µg/ml (media geométrica + 2DE = 1,96 µg/ml) en un ensayo de entrada de recombinación de genotipos VIH. Además, la enfuvirtida inhibió la fusión entre células mediada por la cubierta del VIH-1. Los estudios de combinación de enfuvirtida con miembros representativos de las distintas clases antirretrovirales mostraron una actividad antiviral de aditiva a sinérgica y la ausencia de antagonismo. No se ha establecido ninguna relación entre la sensibilidad *in vitro* del VIH-1 a la enfuvirtida y la inhibición de la replicación de VIH-1 en la especie humana.

Resistencia a los antirretrovirales

La supresión viral incompleta puede llevar al desarrollo de resistencia farmacológica a uno o más componentes del tratamiento.

Resistencia *in vitro* a la enfuvirtida

Se han seleccionado cepas de VIH-1 *in vitro* con menor sensibilidad a la enfuvirtida que contienen sustituciones en los aminoácidos (aa) 36-38 del ectodominio gp41. Estos cambios se correlacionan con varios niveles de disminución en la sensibilidad a la enfuvirtida de cepas de VIH con mutación específica de sitio.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.006.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.189.067
APODERADA

2





Resistencia in vivo a la enfuvirtida

Se observó una reducción de la susceptibilidad a la enfuvirtida de más de 4 veces al comparar los recombinantes VIH que contenían genes env, obtenidos a partir de muestras de ARN del VIH tomadas antes de la semana 24, y procedentes de 187 pacientes participantes en los ensayos clínicos en Fase III, frente a las muestras pretratamiento correspondientes. De éstos, 185 (98,9%) genes env portaban sustituciones específicas en la región del aa 36-45 de la gp41. Las sustituciones observadas, en orden decreciente de frecuencia, se localizaron en los aminoácidos de las posiciones 38, 43, 36, 40, 42 y 45. Cada sustitución única específica en estos residuos de la gp41 originó una disminución gradual en la susceptibilidad viral recombinante a la enfuvirtida en comparación con las condiciones iniciales. Los cambios de la media geométrica oscilaban entre 15,2 veces para V38M y 41,6 veces para V38A. Los ejemplos de sustituciones múltiples fueron insuficientes para determinar un patrón de sustituciones consistente o su efecto en la susceptibilidad viral a la enfuvirtida. No se ha establecido ninguna relación entre estas sustituciones y la eficacia *in vivo* del tratamiento con enfuvirtida. La disminución de la sensibilidad viral se correlacionaba con el grado de resistencia pretratamiento a la terapia optimizada (véase Tabla 2).

Resistencia cruzada

Como consecuencia de la nueva diana viral, la enfuvirtida se muestra igual de eficaz *in vitro* frente a las cepas salvajes de laboratorio y clínicas que frente a aquellas con resistencia a 1, 2 ó 3 clases de antirretrovirales diferentes (inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos e inhibidores de la proteasa). A la inversa, las mutaciones de los aminoácidos 36-45 de la gp41, que confieren resistencia a la enfuvirtida, no deberían dar resistencia cruzada a otras clases de antirretrovirales.

Eficacia clínica

Ensayos en pacientes pretratados con antirretrovirales

La actividad clínica de Fuzeon (en combinación con otros antirretrovirales) sobre los valores plasmáticos del ARN del VIH y recuento de linfocitos CD4 se ha investigado en dos ensayos aleatorizados, multicéntricos y controlados (TORO 1 y TORO 2) de 48 semanas de duración. La población por intención de tratar comprendía 995 pacientes. Los datos demográficos de los pacientes de cada grupo, Fuzeon más Tratamiento Optimizado y Tratamiento Optimizado, fueron una mediana basal de ARN del VIH-1 de $5,2 \log_{10}$ copias/ml y $5,1 \log_{10}$ copias/ml y una mediana basal del recuento de células CD4 de 88 células/mm³ y 97 células/mm³, respectivamente. Los pacientes tuvieron una exposición previa a una mediana de 12 antirretrovirales durante una mediana de 7 años. Todos recibieron un Tratamiento Optimizado que contenía de 3 a 5 agentes antirretrovirales seleccionados de acuerdo con la historia terapéutica previa de cada paciente, así como con los resultados basales de resistencias virales genotípicas y fenotípicas.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

3329



La proporción de pacientes que alcanzaron una carga viral de < 400 copias/ml en la semana 48 fue del 30,4% entre los tratados con el régimen de Fuzeon más Tratamiento Optimizado comparado con el 12% entre los que recibieron Tratamiento Optimizado solo. El principal aumento de recuento de células CD4 fue mayor en los pacientes en el régimen de Fuzeon más Tratamiento Optimizado que en los que se administró Tratamiento Optimizado solo (véase Tabla 1).

Tabla 1. Resultados a las 48 semanas del tratamiento aleatorizado (análisis combinado de los ensayos TORO 1 y TORO 2, ITT).

Resultados	Fuzeon más Tratamiento Optimizado 90 mg 2 v/día (N=661)	Tratamiento Optimizado (N=334)	Diferencia del Tratamiento	Intervalo de Confianza 95%	Valor-p
ARN del VIH-1 Cambio Logarítmico desde el inicio (\log_{10} copias/ml)*	-1,48	-0,63	LSM -0,85	-1,073, -0,628	<,0001
Recuento de células CD4+ Cambio desde el inicio (células/mm ³) [#]	+91	+45	LSM 46,4	25,1, 67,8	<,0001
ARN del VIH > 1 log por debajo de los valores basales**	247 (37,4%)	57 (17,1%)	Odds ratio 3,02	2,16, 4,20	<,0001
ARN del VIH < 400 copias/ml**	201 (30,4%)	40 (12,0%)	Odds Ratio 3,45	2,36, 5,06	<,0001
ARN del VIH < 50 copias/ml**	121 (18,3%)	26 (7,8%)	Odds Ratio 2,77	1,76, 4,37	<,0001
Interrupciones debidas a reacciones adversas/ enfermedades recurrentes/ parámetros de laboratorio†	9%	11%			

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

4

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA K. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

3329



Tabla 1. Resultados a las 48 semanas del tratamiento aleatorizado (análisis combinado de los ensayos TORO 1 y TORO 2, ITT). (Continuación).

Resultados	Fuzeon más Tratamiento Optimizado 90 mg 2 v/día (N=661)	Tratamiento Optimizado (N=334)	Diferencia del Tratamiento	Intervalo de Confianza 95%	Valor-p
Interrupciones debidas a reacciones en el lugar de inyección†	4%	N/A			
Interrupciones por otros motivos†φ§	13%	25%			

*Basado en los resultados obtenidos del análisis combinado de la población por intención de tratar en los ensayos TORO 1 y TORO 2. La carga viral de la semana 48 en sujetos con pérdida de seguimiento, que interrumpieron la terapia, o tuvieron fallo virológico fue reemplazada por la última observación (LOCF).

Último valor arrastrado.

** Ensayo M-H: Interrupciones o fallo virológico considerados como fallos.

†Porcentajes basados en la población analizada para la obtención de datos de seguridad, Fuzeon+Tratamiento Optimizado (N=663) y Tratamiento Optimizado (N=334). Denominador para pacientes sin cambio de brazo de tratamiento: N=112.

φ Según el criterio del Investigador.

§ Incluye interrupciones por pérdida de seguimiento, rechazo del tratamiento y otras razones.

La terapia de Fuzeon más Tratamiento Optimizado se asoció con una mayor proporción de pacientes que alcanzaron < 400 copias/ml (o < 50 copias/ml) en todos los subgrupos establecidos según los CD4 basales, el ARN del VIH-1 basal, según el número previo de antirretrovirales (ARVs) o de ARVs activos en el régimen Tratamiento Optimizado. Sin embargo, los pacientes con valores iniciales de CD4 > 100 células/mm³, valores iniciales de ARN del VIH-1 $< 5,0$ log₁₀ copias/ml, ≤ 10 ARVs previos, y/u otros ARVs activos en su régimen Tratamiento Optimizado tuvieron más probabilidades de alcanzar un ARN del VIH-1 de < 400 copias/ml (o < 50 copias/ml) en cualquiera de los tratamientos (véase Tabla 2).

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

5

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEÚTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDÉ
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Tabla 2. Proporción de pacientes que alcanzan < 400 copias/ml y < 50 copias/ml a las 48 semanas por subgrupos (análisis combinado de TORO 1 y TORO 2, ITT).

Subgrupos	ARN del VIH-1 < 400 copias/ml		ARN del VIH-1 < 50 copias/ml	
	Fuzeon más Tratamiento Optimizado 90 mg 2 v/día (N=661)	Tratamiento Optimizado (N=334)	Fuzeon más Tratamiento Optimizado 90 mg 2 v/día (N=661)	Tratamiento Optimizado (N=334)
ARN del VIH-1 basal < 5,0 log ₁₀ ¹ copias/ml	118/269 (43,9%)	26/144 (18,1%)	77/269 (28,6%)	18/144 (12,5%)
ARN del VIH-1 basal ≥ 5,0 log ₁₀ ¹ copias/ml	83/392 (21,2%)	14/190 (7,4%)	44/392 (11,2%)	8/190 (4,2%)
ARVs previos totales ≤ 10 ¹	100/215 (46,5%)	29/120 (24,2%)	64/215 (29,8%)	19/120 (15,8%)
ARVs previos totales > 10 ¹	101/446 (22,6%)	11/214 (5,1%)	57/446 (12,8%)	7/214 (3,3%)
0 ARVs Activos en el tratamiento optimizado ^{1,2}	9/112 (8,0%)	0/53 (0%)	4/112 (3,5%)	0/53 (0%)
1 ARV Activo en el tratamiento optimizado ^{1,2}	56/194 (28,9%)	7/95 (7,4%)	34/194 (17,5%)	3/95 (3,2%)
≥ 2 ARVs Activos en el tratamiento optimizado ^{1,2}	130/344 (37,8%)	32/183 (17,5%)	77/334 (22,4%)	22/183 (12,0%)

¹Interrupciones o fallos virológicos considerados como fallos.

²Basados en los resultados de los ensayos de resistencia genotípica.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACÉUTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 13.139.067
 APODERADA

513 2 9



Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de la enfuvirtida se han examinado en adultos y niños infectados por el VIH-1.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta después de la administración subcutánea de 90 mg de enfuvirtida en el abdomen resultó de $84,3 \pm 15,5\%$. La $C_{\text{máx}}$ media (\pm DE) fue de $4,59 \pm 1,5 \mu\text{g/ml}$, y el área bajo la curva (ABC) de $55,8 \pm 12,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. La absorción subcutánea de la enfuvirtida es proporcional a la dosis administrada en el intervalo de 45 a 180 mg. La absorción subcutánea de la dosis de 90 mg es comparable cuando se inyecta en el abdomen, el muslo o el brazo. El valor medio de concentración plasmática mínima en estado estacionario varió entre 2,6 y 3,4 $\mu\text{g/ml}$ en cuatro ensayos diferentes (N= 9 a 12).

Distribución

El volumen de distribución en el estado estacionario después de la administración intravenosa de una dosis de 90 mg de enfuvirtida fue de $5,5 \pm 1,1$ litros. La enfuvirtida se une en un 92% a las proteínas del plasma infectado por el VIH, en un intervalo de concentraciones plasmáticas de 2 a 10 $\mu\text{g/ml}$. La enfuvirtida se une sobre todo a la albúmina y, en menor medida, a la glicoproteína ácida α -1. En los estudios *in vitro*, la enfuvirtida no fue desplazada de su lugar de unión por otros fármacos, ni tampoco desplazaba a otros fármacos de sus lugares de unión. Se han notificado niveles insignificantes de enfuvirtida en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con VIH.

Biotransformación

La enfuvirtida, como péptido que es, se cataboliza en sus aminoácidos constituyentes; luego, los aminoácidos se reciclan dentro del organismo. Los estudios *in vitro* con microsomas humanos y los realizados in vivo señalan que la enfuvirtida no inhibe las enzimas del citocromo P450. En estudios *in vitro* con microsomas y hepatocitos humanos, la hidrólisis del grupo amida de la fenilalanina carboxiterminal determina un metabolito desamidado, cuya formación no depende del NADPH. Este metabolito se detecta en el plasma humano después de administrar la enfuvirtida y con un valor del ABC que varía entre el 2,4 y el 15% del ABC de la enfuvirtida.

Eliminación

El clearance de la enfuvirtida después de la administración intravenosa de 90 mg fue de $1,4 \pm 0,28$ l/h y la vida media de eliminación de $3,2 \pm 0,42$ horas. Después de administrar una dosis subcutánea de 90 mg de enfuvirtida, la vida media de eliminación (\pm DE) es de $3,8 \pm 0,6$ horas. No se han realizado estudios de balance de masa en seres humanos para determinar la(s) ruta(s) de eliminación de la enfuvirtida.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.836.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Se ha investigado la farmacocinética de la enfuvirtida en 37 niños. La dosis de 2 mg/kg aplicada dos veces por día (con un máximo de 90 mg, dos veces por día) proporcionó concentraciones plasmáticas de enfuvirtida similares a las de los pacientes adultos tratados con 90 mg, dos veces por día. Los valores obtenidos entre 25 niños de 5 a 16 años que recibieron una dosis de 2 mg/kg, dos veces por día, *inyectada en el brazo, cara anterior del muslo o abdomen* fueron estos: mediana del ABC en el estado estacionario de $54,3 \pm 23,5 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $C_{\text{máx}}$ de $6,14 \pm 2,48 \mu\text{g}/\text{ml}$, y C_{min} de $2,93 \pm 1,55 \mu\text{g}/\text{ml}$.

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de la enfuvirtida tampoco se ha investigado de manera formal entre personas de 65 ó más años.

Pacientes con insuficiencia renal

El análisis de los datos de la concentración plasmática de los pacientes que intervinieron en los ensayos clínicos revela que el clearance de la enfuvirtida no se ve afectado con ningún efecto clínico relevante en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. En un ensayo en pacientes con insuficiencia renal, el ABC de enfuvirtida aumentó por término medio un 43 - 62 % en aquellos con insuficiencia renal grave y en los que se hallaban en el estado final de la enfermedad renal, en comparación con los que tenían función renal normal. La hemodiálisis no modifica considerablemente el clearance de enfuvirtida. Se eliminó menos de un 13 % de la dosis durante la hemodiálisis. No se requiere ajuste de dosis en los pacientes con la función renal afectada.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha investigado la farmacocinética de la enfuvirtida en pacientes con alteración de la función hepática.

Pacientes según su sexo y peso corporal

El análisis de los datos de la concentración plasmática de los pacientes de los ensayos clínicos puso de relieve que el clearance de la enfuvirtida es un 20% inferior en el sexo femenino que en el masculino, con independencia del peso, y aumenta según lo hace el peso corporal, con independencia del sexo (20% superior para personas de 100 kg y 20% inferior para pacientes de 40 kg, en relación con un paciente prototipo de 70 kg). Sin embargo, estas variaciones carecen de significado clínico y no se precisa ningún ajuste posológico.

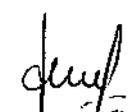
Pacientes según su etnia

El análisis de los datos de la concentración plasmática en los pacientes de los ensayos clínicos, indica que el clearance de la enfuvirtida no difiere entre afroamericanos comparado con caucásicos. Los demás estudios farmacocinéticos, tampoco señalan diferencias entre los asiáticos y los caucásicos, una vez ajustada la exposición según el peso corporal.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

8


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEÚTICO
D.N.I.: 13.339.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos en los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y desarrollo embrionario tardío. No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo en animales.

En los estudios con cobayas se observó que la enfuvirtida induce una hipersensibilidad tardía por contacto. En un modelo con ratas para estudiar la resistencia a la infección por influenza, se observó una alteración en la producción de IFN- γ (Interferón-gamma). La resistencia a la infección por influenza y estreptococo en ratas tan sólo estuvo débilmente comprometida. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Posología y formas de administración

Fuzeon debe ser indicado por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección causada por el VIH.

Posología

Pacientes adultos y adolescentes ≥ 16 años

La dosis recomendada de Fuzeon es de 90 mg, dos veces por día, en inyección subcutánea en el brazo, la cara anterior del muslo o el abdomen.

En caso de que se olvide una dosis de Fuzeon, se debe instruir a los pacientes a administrarse la dosis lo antes posible, si quedan menos de 6 horas antes de la siguiente dosis habitual, se debe omitir la dosis olvidada.

Niños ≥ 6 años y adolescentes

La experiencia en niños es limitada (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*). La pauta posológica que se utilizó en los ensayos clínicos es la que se indica en la Tabla 3.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

9




LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEÚTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 1E.139.067
APODERADA

3329



Tabla 3. Posología en pediatría.

Peso (kg)	Dosis para una inyección dos veces por día (mg/dosis)	Volumen de inyección (90 mg de enfuvirtida por ml)
de 11,0 a 15,5	27	0,3 ml
de 15,6 a 20,0	36	0,4 ml
de 20,1 a 24,5	45	0,5 ml
de 24,6 a 29,0	54	0,6 ml
de 29,1 a 33,5	63	0,7 ml
de 33,6 a 38,0	72	0,8 ml
de 38,1 a 42,5	81	0,9 ml
≥ 42,6	90	1,0 ml

Fuzeon no está recomendado para su uso en niños menores de 6 años, debido a que los datos sobre seguridad y eficacia disponibles no son suficientes (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes de edad avanzada

No hay experiencia en pacientes mayores de 65 años.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de los pacientes con insuficiencia renal, incluyendo aquellos tratados con diálisis (*véanse Precauciones y advertencias; y Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se dispone de datos para establecer recomendaciones posológicas para los pacientes con insuficiencia hepática (*véanse Precauciones y advertencias; y Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

10


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEÚTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA

315129



Formas de administración

Fuzeon sólo debe administrarse en inyección subcutánea. Para consultar las instrucciones de reconstitución antes de la administración, véase Observaciones particulares.

Contraindicaciones

Fuzeon está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la enfuvirtida o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias

Fuzeon debe administrarse como parte de un tratamiento combinado. También, se deben consultar los Prospectos Información para Profesionales de los otros medicamentos antirretrovirales que se empleen en la combinación. Al igual que otros antirretrovirales, la enfuvirtida debe asociarse lo más adecuadamente posible con otros antirretrovirales a los cuales el virus del paciente sea sensible (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades Farmacodinámicas*).

Se debe informar a los pacientes que Fuzeon no cura la infección por el VIH-1. A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar las medidas apropiadas de precaución, para prevenir la transmisión.

Los estudios en animales han demostrado que enfuvirtida puede afectar a algunas de las funciones inmunes (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad*). En ensayos clínicos se ha comprobado un aumento de la incidencia de algunas infecciones bacterianas, de manera más notable de neumonía, en pacientes tratados con Fuzeon; sin embargo, un incremento del riesgo de neumonía bacteriana relacionado con el uso de Fuzeon no ha sido confirmado mediante datos epidemiológicos posteriores.

El tratamiento con enfuvirtida se ha asociado ocasionalmente con reacciones de hipersensibilidad y en raras circunstancias éstas se han repetido con la reexposición. Las complicaciones comprenden rash, fiebre, náuseas y vómitos, escalofríos, rigidez, tensión sanguínea baja y transaminasas hepáticas elevadas en suero en varias combinaciones, y posible reacción primaria del complejo inmune, dificultad respiratoria y glomerulonefritis. Los pacientes que presenten signos o síntomas de una reacción de hipersensibilidad sistémica suspenderán la administración de enfuvirtida y acudirán al médico para su evaluación de inmediato. El tratamiento con enfuvirtida no se debe reiniciar tras la aparición de signos y síntomas sistémicos característicos de una reacción de hipersensibilidad que se considere como relacionada con enfuvirtida. No se han identificado los factores de riesgo que pronostican la aparición o la gravedad de la hipersensibilidad a la enfuvirtida.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

11


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEÚTICO
D.N.I.: 13.386.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: B.139.067
APODERADA

Enfermedad hepática

La seguridad y la eficacia de la enfuvirtida no se han estudiado de manera específica en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Aquellos con hepatitis crónica B y C, en tratamiento con antirretrovirales tienen mayor riesgo de experimentar acontecimientos adversos hepáticos graves o potencialmente mortales. Algunos pacientes que participaron en los ensayos en Fase III estaban coinfectados por la hepatitis B/C. En ellos la adición de Fuzeon no aumentó la incidencia de acontecimientos hepáticos. En caso de tratamiento antirretroviral concomitante para la hepatitis B o C, se deberá consultar también el Prospecto Información para Profesionales del producto relevante para estos medicamentos.

La administración de Fuzeon a sujetos no infectados por el VIH-1 puede provocar la formación de anticuerpos antienfuvirtida que reaccionen en forma cruzada con el antígeno gp41 del VIH. Esto podría ocasionar un resultado falso positivo del test de ELISA de anticuerpos anti-VIH.

No hay experiencia en pacientes con la función hepática disminuida. Los datos son limitados en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave y en dializados. Fuzeon se debe emplear con precaución en estas poblaciones (*véanse Posología y forma de administración; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Síndrome de Reconstitución Inmune

Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos, y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses, después del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas manifestaciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

También se han comunicado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo, la enfermedad de Graves y síndrome de Guillain-Barré) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Osteonecrosis

Se han informado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten con el médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

12



LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.366.789
DIRECTOR TÉCNICO



ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



3329



Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No existen pruebas de que la enfuvirtida pueda alterar la aptitud del paciente para conducir o utilizar máquinas; no obstante, hay que tener en cuenta el perfil de reacciones adversas de la enfuvirtida (*véase Reacciones adversas*).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Los ensayos en animales no muestran efectos dañinos sobre el desarrollo fetal. La enfuvirtida debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

No se sabe si la enfuvirtida se excreta por la leche humana. Se debe informar a las madres que no deben dar el pecho si están recibiendo enfuvirtida, debido a la posibilidad de transmisión del VIH y de cualquier posible efecto adverso en los lactantes.

Interacciones

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

No se esperan interacciones farmacocinéticas con repercusión clínica entre la enfuvirtida y los otros medicamentos que se administran en forma simultánea y se metabolizan por las enzimas del citocromo P450.

Efecto de la enfuvirtida sobre el metabolismo de medicamentos concomitantes

Según los resultados de un estudio *in vitro* con microsomas humanos, la enfuvirtida no inhibe las enzimas CYP450 y, en consecuencia, no altera el metabolismo de los medicamentos metabolizados por estas enzimas.

Según un estudio *in vivo* en el metabolismo humano, la enfuvirtida, en las dosis recomendadas de 90 mg dos veces por día, no inhibe el metabolismo de los sustratos de las isoenzimas CYP3A4 (dapsona), la CYP2D6 (debrisoquina), la CYP1A2 (cafeína), la CYP2C19 (mefenitoína) y la CYP2E1 (clorzoxazona).


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.386.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



3329



Efecto de medicamentos concomitantes sobre el metabolismo de la enfuvirtida

Según estudios independientes de interacción farmacocinética, la coadministración de ritonavir (inhibidor potente de la CYP3A4) o saquinavir en combinación con una dosis potenciada de ritonavir o rifampicina (inductor potente de la CYP3A4) no produjo cambios clínicos significativos en la farmacocinética de la enfuvirtida.

Tabla 4. Efecto de ritonavir, saquinavir y rifampicina en la farmacocinética en equilibrio de enfuvirtida (90 mg dos veces por día)*.

Medicamento coadministrado	N	Dosis de medicamento coadministrado	Cambios % en los parámetros farmacocinéticos de enfuvirtida ¹ (IC 90%)		
			C _{máx}	ABC	C _{valle}
Ritonavir ‡	12	200 mg, 2v/día, 4 días	↑ 24 (↑ 9 a ↑ 41)	↑ 22 (↑ 8 a ↑ 37)	↑ 14 (↑ 2 a ↑ 28)
Saquinavir/ritonavir	12	1.000 mg/100 mg, 2v/d, 4 días	↑ 7 (↓ 6 a ↑ 21)	↑ 14 (↑ 5 a ↑ 24)	↑ 26 (↑ 17 a ↑ 35)
Rifampicina	12	600 mg, 1v/día, 10 días	↑ 3 (↓ 6 a ↑ 21)	↓ 2,5 (↓ 11 a ↑ 6)	↓ 15,1 (↓ 22 a ↓ 7)

* Todos los estudios se efectuaron en pacientes positivos para el VIH-1, aplicando un diseño cruzado secuencial y con la farmacocinética en equilibrio.

¹ Aumento = ↑; disminución = ↓.

‡ Cambios clínicamente no significativos.

v/día = veces por día.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La información de seguridad se refiere principalmente a los datos de 48 semanas de los ensayos TORO 1 y TORO 2 combinados (véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades Farmacodinámicas). Los resultados de seguridad se expresan como el número de pacientes con una reacción adversa por cada 100 pacientes-año de exposición (a excepción de las reacciones en el lugar de inyección).

Los acontecimientos notificados más frecuentemente fueron reacciones en el lugar de inyección, diarrea y náuseas. La adición de Fuzeon a la terapia antirretroviral previa generalmente no aumenta la frecuencia o la gravedad de la mayoría de las reacciones adversas.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

14

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.736.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIBE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 5 muestra los acontecimientos observados en una proporción mayor entre pacientes tratados con Fuzeon más Tratamiento Optimizado que entre los tratados sólo con régimen de Tratamiento Optimizado; este incremento, ajustado por la exposición, fue de al menos 2 pacientes con acontecimiento por cada 100 pacientes-año. Se observó un incremento estadísticamente significativo para neumonía y linfadenopatía. La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve o moderada. Las reacciones adversas se ordenan según el sistema de clasificación de órganos de MedDRA y por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 5. Reacciones adversas atribuidas al tratamiento con Fuzeon en los ensayos TORO 1 y TORO 2 combinados.

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Reacciones adversas</u>	
	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>		<u>Sinusitis, papiloma cutáneo, gripe, neumonía, infección de oído</u>
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>		<u>Linfadenopatía</u>
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>		<u>Disminución del apetito, anorexia, hipertrigliceridemia, diabetes mellitus</u>
<u>Trastornos psiquiátricos</u>		<u>Ansiedad, pesadillas, irritabilidad</u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	<u>Neuropatía periférica</u>	<u>Hipoestesia, problemas de atención, temblores</u>
<u>Trastornos oculares</u>		<u>Conjuntivitis</u>
<u>Trastornos del oído y del laberinto</u>		<u>Vértigo</u>
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>		<u>Congestión nasal</u>

3329



Tabla 5. Reacciones adversas atribuidas al tratamiento con Fuzeon en los ensayos TORO 1 y TORO 2 combinados. (Continuación).

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Reacciones adversas</u>	
	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>		<u>Pancreatitis, reflujo gastroesofágico</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>		<u>Sequedad de piel, eczema seborreico, eritema, acné</u>
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>		<u>Mialgia</u>
<u>Trastornos renales y urinarios</u>		<u>Nefrolitiasis, hematuria</u>
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</u>	<u>Pérdida de peso</u>	<u>Enfermedad pseudogripal, debilidad</u>

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de inyección

Las reacciones en el lugar de inyección (RLIs) fueron los eventos adversos más frecuentes y ocurrieron en el 98% de los pacientes (Tabla 6). La inmensa mayoría de las RLIs se manifestó en la primera semana de tratamiento con Fuzeon, y se asoció con dolor o molestias de intensidad leve o moderada en el lugar de inyección, que no limitaron las actividades habituales de los pacientes. La intensidad del dolor o de las molestias asociadas con las RLIs no aumentaron en el curso del tratamiento. Por lo general, la duración de los signos y los síntomas fue igual o menor de 7 días. Las infecciones en el lugar de inyección (incluidos los abscesos y la celulitis) se produjeron en el 1,5% de los pacientes.

Tabla 6. Resumen de la incidencia combinada de signos y síntomas característicos de las reacciones en el lugar de inyección en los ensayos TORO 1 y TORO 2 (% de pacientes).

N=663			
Tasa de abandonos por RLI			
4%			
Categoría de la reacción	Fuzeon más Tratamiento Optimizado ^a	% de Acontecimientos con reacciones de Grado 3	% de Acontecimientos con reacciones de Grado 4
Dolor / molestias	96,1%	11,0% ^b	0% ^b
Eritema	90,8%	23,8% ^c	10,5% ^c
Induración	90,2%	43,5% ^d	19,4% ^d
Nódulos y quistes	80,4%	29,1% ^e	0,2% ^e
Prurito	65,2%	3,9% ^f	No <u>corresponde</u>
Equimosis	51,9%	8,7% ^g	4,7% ^g

^a Cualquier Grado de intensidad.

^b Grado 3 = dolor intenso con necesidad de analgésicos (o administración de analgésicos narcóticos durante ≤ 72 horas) y/o con limitación de las actividades habituales; Grado 4 = dolor intenso con necesidad de hospitalización o prolongación de la estancia hospitalaria, causante de muerte, de discapacidad/incapacidad persistente o graves, con riesgo para la vida, o médicamente importante.

^c Grado 3 = diámetro medio ≥ 50 mm pero < 85 mm; Grado 4 = diámetro medio ≥ 85 mm.

^d Grado 3 = diámetro medio ≥ 25 mm pero < 50 mm; Grado 4 = diámetro medio ≥ 50 mm.

^e Grado 3 = ≥ 3 cm; Grado 4 = drenaje.

^f Grado 3 = resistente al tratamiento por vía tópica o con necesidad de tratamiento oral o parenteral; Grado 4 = no definido.

^g Grado 3 = > 3 cm pero ≤ 5 cm; Grado 4 = > 5 cm.

Otras reacciones adversas

Generalmente la adición de Fuzeon al tratamiento antirretroviral optimizado no aumentó la frecuencia ni la gravedad de la mayoría de las reacciones adversas. Los acontecimientos comunicados con más frecuencia y que ocurrieron durante los ensayos TORO 1 y TORO 2 fueron diarrea (38 pacientes con acontecimiento entre los tratados con Fuzeon más Tratamiento Optimizado por cada 100 pacientes-año versus 73 con acontecimiento entre los tratados con Tratamiento Optimizado por cada 100 pacientes-año) y náuseas (27 pacientes con acontecimiento entre los tratados con Fuzeon más Tratamiento Optimizado por cada 100 pacientes-año versus 50 con acontecimiento entre los tratados con Tratamiento Optimizado por cada 100 pacientes-año).

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

17


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEÚTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA

Además, se observó un pequeño número de reacciones de hipersensibilidad, atribuidas a la enfuvirtida y, en algunos casos recidivaron tras la reexposición (*véase Precauciones y advertencias*).

Al inicio de la terapia antirretroviral combinada, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas (*véase Precauciones y advertencias*). También se informaron trastornos autoinmunitarios, como por ejemplo, enfermedad de Graves; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos eventos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (*véase Precauciones y advertencias*).

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (*véase Precauciones y advertencias*).

Las siguientes reacciones adversas se informaron asimismo en el análisis de 24 semanas de los dos estudios fundamentales con una incidencia > 2% y una frecuencia mayor en los pacientes tratados con Fuzeon más Tratamiento Optimizado que en los que habían recibido el régimen de Tratamiento Optimizado solo. No se ha establecido una relación causal entre estos eventos adversos y Fuzeon.

Infecciones e infestaciones: candidiasis oral, herpes simple, foliculitis.

Trastornos psiquiátricos: insomnio, depresión.

Trastornos neurológicos: cefalea, mareo (excluido vértigo), disgeusia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos.

Trastornos gastrointestinales: dolor epigástrico, estreñimiento, dolor faringolaríngeo.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito, sudores nocturnos, sudoración aumentada.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia, dorsalgia, dolores en las extremidades, calambres musculares.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: astenia.

Se registró una tasa más alta de neumonía bacteriana (se incluyó en el análisis la bronconeumonía y acontecimientos relacionados) entre los tratados con Fuzeon más Tratamiento Optimizado en los estudios TORO 1 y TORO 2 que en el grupo de control con el régimen de Tratamiento Optimizado solo (6,6 y 0,6 pacientes con episodios de neumonía por 100 pacientes-año, respectivamente). Los factores de riesgo de neumonía fueron los siguientes: recuento basal de linfocitos CD4 bajo, carga vírica basal alta, uso de drogas por vía intravenosa, tabaquismo y antecedentes de enfermedad pulmonar. Dado que no estaba claro si la tasa mayor de neumonía guardaba una relación con Fuzeon, se realizó un estudio observacional en pacientes infectados por el VIH (grupo de Fuzeon: 2.045 pacientes-año de observación; grupo comparativo: 3.501 pacientes-año de observación) con el fin de evaluar minuciosamente el riesgo de neumonía por Fuzeon controlando otros factores de riesgo conocidos. En este estudio observacional a gran escala no se demostró ninguna diferencia significativa en el riesgo de neumonía entre los pacientes tratados y los no tratados con Fuzeon después de ajustar los grupos de comparación en cuanto a efectos de factores de riesgo desequilibrados. El índice de riesgo ajustado de neumonía era de 0,989 para neumonía confirmada solamente y de 1.228 para neumonía confirmada o probable, siendo el límite inferior del intervalo de confianza del 95% de 0,437 y 0,862, respectivamente.

Población pediátrica

Se estudió Fuzeon en 69 niños y adolescentes de 4 a 16 años, con una exposición al medicamento de entre 1 dosis y > 48 semanas de tratamiento. Los eventos adversos registrados durante los ensayos clínicos eran similares a los observados en pacientes adultos.

Alteraciones de laboratorio

La mayoría de los pacientes no experimentó cambios en el grado de toxicidad de ninguno de los parámetros de laboratorio a lo largo del estudio, a excepción de los indicados en la Tabla 7. Durante la semana 48, la eosinofilia [recuento mayor al Límite Superior de Normalidad (LSN) > $0,7 \times 10^9/l$] se dio en mayor porcentaje entre el grupo de los pacientes tratados con Fuzeon (12,4 pacientes con acontecimiento por cada 100 pacientes-año) que en los que recibieron solamente Tratamiento Optimizado (5,6 pacientes con acontecimiento por cada 100 pacientes-año). Si se aplica un umbral de eosinofilia más alto (> $1,4 \times 10^9/l$), la tasa ajustada por la exposición del paciente es igual en ambos grupos (1,8 pacientes con eosinofilia por 100 pacientes-año).

Tabla 7. Exposición ajustada de alteraciones de laboratorio Grados 3 y 4 entre pacientes tratados con Fuzeon + Tratamiento Optimizado y con Tratamiento Optimizado solo, notificados en más de 2 pacientes con evento por cada 100 pacientes-año.

Parámetros de laboratorio Grados	Régimen de Fuzeon más Tratamiento Optimizado por cada 100 pacientes-año	Régimen de Tratamiento Optimizado solo por cada 100 pacientes-año
N (Exposición Total de los pacientes, por año de tratamiento)	663 (557,0)	334 (162,1)
ALAT		
Gr. 3 (> 5-10 x LSN)	4,8	4,3
Gr. 4 (> 10-10 x LSN)	1,4	1,2
Hemoglobina		
Gr. 3 (6,5-7,9 g/dl)	2,0	1,9
Gr. 4 (< 6,5 g/dl)	0,7	1,2
Creatinina Fosfoquinasa		
Gr. 3 (> 5-10 x LSN)	8,3	8,0
Gr. 4 (> 10-10 x LSN)	3,1	8,6

Se notificaron las siguientes alteraciones analíticas en el análisis de 24 semanas de los dos ensayos fundamentales con una incidencia > 2% y una frecuencia mayor en los pacientes tratados con Fuzeon más Tratamiento Optimizado que en los que habían recibido Tratamiento Optimizado solo. No se ha establecido una relación causal entre estos eventos adversos y Fuzeon.

Exploraciones complementarias: valores elevados de gamma-glutamilttransferasa, amilasa, lipasa, y AST.

Información poscomercialización

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: amiloidosis cutánea en el sitio de inyección.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

20

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEÚTICO
D.N.I.: 13.386.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Fuzeon al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Sobredosificación

No se han notificado casos de sobredosis. La dosis máxima administrada a 12 pacientes fue de 180 mg en inyección subcutánea única durante un ensayo clínico. Estos pacientes no experimentaron ninguna reacción adversa que no se observara ya con las dosis recomendadas. En un estudio correspondiente al Programa de Acceso Precoz, se administró en una ocasión 180 mg de Fuzeon a un paciente como dosis única, sin que manifestara ningún efecto adverso.

No se conoce ningún antídoto específico para tratar la sobredosis de enfuvirtida. El tratamiento de la sobredosis consistiría en las medidas de apoyo habituales.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777; Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: 4300-2115; 4363-2100/2200 Interno 6217.

Observaciones particulares

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los mencionados en "*Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*".

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Fuzeon no contiene conservantes. Una vez reconstituido, debe inyectarse de inmediato. Si no se puede inyectar enseguida la solución reconstituida, debe mantenerse en heladera y utilizarse antes de 24 horas. La solución reconstituida y refrigerada debe llevarse a la temperatura ambiente antes de su inyección.

1 ml de solución reconstituida se inyecta por vía subcutánea en el brazo, abdomen o cara anterior del muslo. La inyección debe realizarse en un sitio diferente al de la inyección previa y donde no se haya producido una reacción en el lugar de inyección. Cada vial sirve para un solo uso; se deben desechar las porciones no utilizadas.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

Envase con:

Viales de 3 ml con polvo para inyectable	60
Viales de 2 ml con disolvente (agua para inyección)	60
Jeringas descartables de 3 ml con protector de seguridad	60
Jeringas descartables de 1 ml con protector de seguridad	60
Toallitas empapadas en alcohol	180

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 51.185.

Elaborado por Roche Diagnostics GmbH
Mannheim, Alemania

Importado por: Productos Roche S. A. Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

Fecha de última revisión: Enero 2016.
RI+EMA+ANMAT C004/2013 y rcp+Shpe+CDS: 5.0C+6.0C.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

23

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Fuzeon® 90 mg - Polvo para inyectable
Enfuvirtida

Lea todo el Prospecto Información para el paciente detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.

- Conserve este Prospecto Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta algún efecto adverso, mencionado o no en este Prospecto Información para el paciente.

Contenido del Prospecto Información para el paciente

1. Qué es Fuzeon y para qué se utiliza.
2. Qué información necesita saber antes de recibir Fuzeon.
3. Cómo es el tratamiento con Fuzeon.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de Fuzeon.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. QUÉ ES FUZEON Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Qué es Fuzeon

Fuzeon contiene la sustancia activa “enfuvirtida” y pertenece al grupo de medicamentos denominados “antirretrovirales”.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.386.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA

332191



Para qué se utiliza Fuzeon

Fuzeon se utiliza para el tratamiento del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en combinación con otros medicamentos antirretrovirales en pacientes infectados por el VIH.

- Su médico le ha prescrito Fuzeon para ayudar a controlar su infección por VIH.
- Fuzeon no cura la infección por VIH.

Cómo funciona Fuzeon

El VIH ataca células de su sangre conocidas como linfocitos CD4 o T. El virus necesita entrar en contacto con ellas, y consigue entrar en estas células para que el virus se multiplique. Fuzeon ayuda a prevenir este proceso.

2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR FUZEON

No use Fuzeon si

- Es alérgico (hipersensible) a la enfuvirtida o a cualquiera de los demás componentes de Fuzeon (enumerados en la Sección 6. Composición de Fuzeon).

Si no está seguro, consulte con su médico antes de usar Fuzeon.

Precauciones y advertencias

Consulte con su médico antes de recibir Fuzeon si:

- Ha padecido alguna vez trastornos pulmonares.
- Ha tenido con anterioridad problemas de riñón.
- Tiene hepatitis crónica B o C u otra enfermedad hepática, es más probable que padezca alteraciones graves del hígado mientras recibe tratamiento con este medicamento.

Signos de infecciones previas

En algunos pacientes con infección por VIH (SIDA) avanzada y antecedentes de infecciones oportunistas pueden aparecer signos y síntomas de inflamación de infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas se deben a una recuperación del sistema inmune del organismo. Esta mejoría permite al organismo combatir infecciones que estaban presentes sin ningún síntoma aparente. Si observa cualquier síntoma de infección, por favor informe a su médico inmediatamente.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

2

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.356.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

3329



Signos de alteraciones autoinmunes

Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya comenzado a recibir medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas, como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

Pacientes con enfermedad hepática

Los pacientes con hepatitis crónica B o C y que estén en tratamiento con terapia anti-VIH presentan un mayor riesgo de experimentar problemas graves del hígado. Consulte con su médico si tiene antecedentes de enfermedad hepática.

Enfermedad ósea (osteonecrosis)

Algunos pacientes que reciben tratamiento antirretroviral combinado pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido óseo provocada por la pérdida de aporte de sangre al hueso).

- Los signos de osteonecrosis son rigidez en las articulaciones, dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla y hombro) y dificultad de movimiento. Si nota cualquiera de estos síntomas, comuníquese a su médico.
- Los factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad incluyen: cuánto tiempo ha estado recibiendo medicamentos anti-VIH, si toma corticosteroides, cuánto alcohol bebe, cómo funciona su sistema inmune y tener sobrepeso.

Transmisión de VIH a otras personas

Mientras reciba este medicamento aún puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antiviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte con su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas.

Uso de Fuzeon con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto incluye fármacos obtenidos sin prescripción médica y a base de plantas. Fuzeon no ha mostrado interacciones con los otros medicamentos que forman parte de su tratamiento anti-VIH ni con la rifampicina (un antibiótico).

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

3

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEÚTICO
D.N.I.: 19.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Uso de Fuzeon con los alimentos y bebidas

Puede usar Fuzeon con o sin alimentos; sin embargo, debe seguir las instrucciones indicadas en los Prospectos Información para el paciente de los otros medicamentos que esté usando.

Embarazo y lactancia

- Antes de comenzar el tratamiento con Fuzeon, informe a su médico si está embarazada, cree que puede estarlo o planea quedar embarazada. No debe usar Fuzeon, salvo indicación expresa de su médico.
- Si tiene VIH, no debe dar el pecho a su bebé, porque puede transmitírselo.

Conducción y uso de máquinas

No se han examinado, de manera concreta, los posibles efectos de Fuzeon sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas. Sin embargo, no deberá conducir ni utilizar máquinas si se siente mareado mientras usa Fuzeon.

Fuzeon contiene sodio

Fuzeon contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, está esencialmente "libre de sodio".

3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON FUZEON

Siga exactamente las instrucciones de administración de Fuzeon indicadas por su médico. Consultélo si tiene dudas.

Cómo preparar e inyectar Fuzeon

Fuzeon debe administrarse como inyección por debajo de la piel, denominada "inyección subcutánea". Consulte al final de este Prospecto Información para el paciente, las instrucciones adicionales sobre cómo usar Fuzeon.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

4

Asi

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEÚTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.087
APODERADA



Qué cantidad de medicamento necesitará

- La dosis recomendada es de 90 mg, dos veces por día, para adultos y adolescentes (16 años y mayores).
- Se administra como una inyección debajo de la piel de 1 ml.
- Es mejor usar Fuzeon a la misma hora cada día.
- Trate de espaciar las dosis convenientemente separadas en momentos que sean adecuados para usted, por ejemplo, a primera hora de la mañana y por la tarde.

Consulte al final de este Prospecto Información para el paciente, las instrucciones adicionales sobre cómo usar Fuzeon. Allí encontrará los procedimientos a seguir para preparar Fuzeon y cómo administrarse usted mismo una inyección.

Si usa más Fuzeon del que debiera

Si usa más Fuzeon del que debe, consulte con su médico o concurra al Hospital inmediatamente. Lleve el envase del medicamento.

Si olvidó usar Fuzeon

- Si olvida usar una dosis, inyéctese la dosis en cuanto se acuerde y vuelva al esquema habitual. Sin embargo, no se administre la dosis olvidada si quedan menos de 6 horas antes de la siguiente dosis habitual.
- No debe inyectarse una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Fuzeon

- Continúe usando Fuzeon hasta que su médico le indique lo contrario. Si lo suspende y se interrumpe el tratamiento, se puede acelerar la posibilidad de que el VIH en su sangre llegue a ser resistente a Fuzeon. Esto es menos probable si lo usa regularmente y sin interrupciones en su tratamiento.
- Con el tiempo el virus VIH en su sangre puede llegar a ser resistente a Fuzeon. Si esto ocurre, sus niveles de virus en sangre empezarán a aumentar. Su médico puede decidir no continuar el tratamiento con Fuzeon, y en ese momento lo comentará con usted.

Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA

3329



4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Fuzeon puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Interrumpa el tratamiento con Fuzeon y acuda a su médico inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos graves porque puede necesitar tratamiento médico urgente:

- Reacción alérgica (hipersensibilidad), los signos pueden incluir: erupción, alta temperatura o escalofríos, sensación de cansancio o malestar, sudores o temblores.
Este efecto adverso es raro (afecta a menos de 1 de cada 1.000 personas). Estos signos no significan que definitivamente sea alérgico a este medicamento.

Consulte con su médico si presenta efectos adversos en el lugar de la inyección.

Los efectos adversos más frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 personas) son reacciones en el lugar del cuerpo donde se administra la inyección. Es muy probable que experimente una o más de las siguientes reacciones, de carácter leve a moderado:

- Enrojecimiento.
- Hinchazón.
- Sensación de picazón.
- Moretones.
- Endurecimiento de la piel o bultos.
- Dolor, sensación de dolor o molestia.

Estas reacciones pueden aparecer en la primera semana de tratamiento y normalmente sólo duran hasta 7 días. Generalmente no empeoran después de este tiempo. Si tiene alguna de estas manifestaciones no interrumpa el tratamiento con Fuzeon, pero consulte con su médico.

Estas reacciones pueden empeorar cuando se repite la inyección en el mismo sitio del cuerpo o cuando la inyección se administra más profundamente de lo que se pretende (por ejemplo, dentro del músculo). Raramente, puede tener infección en un lugar donde se administró una inyección. Para disminuir este riesgo es importante que siga las Instrucciones para la Administración de Fuzeon que se presentan al final de este Prospecto Información para el paciente.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEÚTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 14.139.067
APODERADA

Otros posibles efectos adversos

Muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 personas)

- Diarrea.
- Malestar.
- Pérdida de peso.
- Dolor y sensación de entumecimiento de manos, pies o piernas.

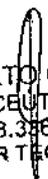
Frecuentes (afectan hasta 1 de cada 10 personas)

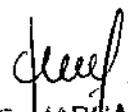
- Neumonía.
- Infección de oídos.
- Aumento del tamaño de los ganglios linfáticos (nódulos linfáticos).
- Ojos inflamados (conjuntivitis).
- Gripe o síntomas pseudogripales.
- Senos inflamados.
- Congestión nasal.
- Anorexia.
- Acidez.
- Inflamación del páncreas.
- Disminución del apetito.
- Diabetes.
- Pesadillas.
- Sensación de mareo.
- Temblores.
- Ansiedad o irritabilidad.
- Falta de concentración.
- Disminución de la sensibilidad.
- Acné.
- Enrojecimiento de la piel.
- Eczema.
- Sequedad de piel.
- Verrugas.
- Dolor muscular.
- Cálculos renales.
- Sensación de debilidad.
- Sangre en la orina.
- Alteraciones en los análisis de sangre (aumento de grasas en sangre).

Información poscomercialización

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: amiloidosis cutánea en el sitio de inyección.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEÚTICO
D.N.I.: 13.386.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

3329



Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Fuzeon al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

5. CONSERVACIÓN DE FUZEON

Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Fuzeon después de la fecha de vencimiento que aparece o bien en la etiqueta de los viales de Fuzeon o en la de los viales de Agua para Preparaciones Inyectables, después de "VEN". Corresponde al último día del mes que se indica.

Polvo

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

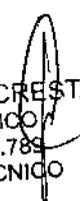
Disolvente

No requiere condiciones especiales de conservación.

Una vez preparada la solución, la inyección debe efectuarse de inmediato. Si no se inyecta inmediatamente el medicamento, consérvelo en heladera (entre 2° C y 8° C) y utilícelo antes de 24 horas.

No utilice Fuzeon si observa alguna partícula en el polvo o en la solución después de agregar el agua para preparaciones inyectables. Tampoco emplee el agua para preparaciones inyectables si detecta partículas en el interior del vial o si el agua está turbia.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEÚTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

3329



6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Fuzeon

- El principio activo es la enfuvirtida. Después de la reconstitución con el disolvente que se incluye en el envase, 1 ml de solución reconstituida contiene 90 mg de enfuvirtida.
- Los demás componentes son:
Polvo: carbonato de sodio anhidro, manitol, hidróxido de sodio y ácido clorhídrico.
Disolvente: Agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de Fuzeon y contenido del envase

Fuzeon, polvo y disolvente para inyectable, consta de un envase que contiene:

- 60 viales de Fuzeon.
- 60 viales de Agua para preparaciones inyectables que se usan para reconstituir el polvo de Fuzeon.
- 60 jeringas de 3 ml.
- 60 jeringas de 1 ml.
- 180 toallitas empapadas en alcohol.

Este envase trae todo lo que necesita para preparar e inyectarse Fuzeon durante 30 días de tratamiento.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Fecha de última revisión: Enero 2016.
RI+EMA+ANMAT C004/2013 y rcp+Shpe+CDS: 5.0C+6.0C.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEÚTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

GUÍA PASO A PASO SOBRE CÓMO INYECTARSE FUZEON

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. Consultelo si tiene dudas.

Qué debe hacer si es zurdo

Las ilustraciones de este Prospecto Información para el paciente muestran personas diestras. Si es zurdo actúe con naturalidad. Posiblemente, le resulte más cómodo:

- sujetar la jeringa con la mano izquierda y
- tomar el vial entre el pulgar y el índice de la mano derecha.

Cuándo solicitar la ayuda al personal de apoyo

Al principio, la inyección en algunos lugares, como el brazo, puede resultar difícil. Pida ayuda si la necesita, a su pareja, a un amigo o a un familiar. El personal de apoyo debería asistir a una sesión de entrenamiento en la técnica de la inyección con el profesional sanitario.

Las jeringas

Las jeringas que se suministran con este medicamento cuentan con un protector coloreado de la aguja, que está unido a la misma. Este protector es un dispositivo de seguridad que cubre la aguja después de su uso y reduce el riesgo de heridas por pinchazo con la aguja. Aunque estas jeringas ofrecen esta medida de seguridad, es importante que una vez usadas las deseche convenientemente y siguiendo las instrucciones que el profesional sanitario le haya dado.

Consejos de Seguridad

- Lávese bien las manos. Esto reducirá el riesgo de infecciones bacterianas.
- Una vez que se haya lavado las manos, no toque nada, salvo el medicamento y el material suministrado para la inyección.
- Cuando manipule la jeringa, no toque la aguja.
- No toque los tapones de los viales, una vez que los haya limpiado con las toallitas empapadas en alcohol.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.



LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEÚTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO



ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



- No utilice nunca materiales abiertos. Antes de usarlo, compruebe que todos los elementos del envase estén cerrados.
- No utilice ni comparta nunca agujas usadas.
- No utilice nunca una aguja doblada o dañada.
- No mezcle nunca el medicamento con el agua de la canilla/agua corriente.
- No se inyecte nunca el medicamento con otros fármacos inyectables.
- Sólo inyecte Fuzeon debajo de la piel ("vía subcutánea").
- No se inyecte Fuzeon en la vena ("vía intravenosa"), ni en el músculo ("vía intramuscular").
- Elimine todo el material utilizado en el recipiente con tapa para los materiales desechables. Haga esto incluso si los viales contienen cantidades no empleadas de medicamento o agua para preparaciones inyectables, ya que éstos son para un solo uso. Consulte con su médico si tiene alguna duda acerca del vertido seguro de este material.

La siguiente es una guía básica, paso a paso, para inyectar el medicamento.

Paso A: Para empezar

1. Reúna los siguientes materiales.
 - Un vial de Fuzeon (recipiente de vidrio con polvo blanco en su interior).
 - Un vial de agua para preparaciones inyectables (recipiente de vidrio con líquido transparente e incoloro en su interior).
 - Una jeringa de 3 ml (jeringa grande) con una aguja de 25 mm.
 - Una jeringa de 1 ml (jeringa pequeña) con una aguja de 13 mm.
 - 3 toallitas empapadas en alcohol.
 - Recipiente con tapa para un vertido seguro de los materiales desechables.
2. Abra los envases de las jeringas y retire las cápsulas de cierre del vial.
 - Deseche los envases y las cápsulas del vial en la papelera.
 - Coloque las jeringas y los viales sobre una superficie limpia.

ACS

3329



3. Lávese minuciosamente las manos.

- Después de lavarse las manos, no toque nada, salvo el material para la inyección y el lugar donde se vaya a administrar la inyección.

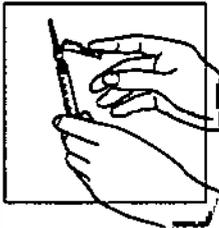
4. Limpie los tapones de los viales.

- Limpie cada tapón de los viales con una toallita empapada en alcohol limpia. Deje que se seque el tapón al aire.
- Asegúrese de que no toca los tapones de goma una vez limpios. Si los toca, asegúrese de limpiarlos de nuevo.

Paso B: Preparación de la solución inyectable de Fuzeon

Extraiga el agua para preparaciones inyectables

1. Tome la jeringa grande de 3 ml. Utilice el dedo índice para retirar hacia atrás el protector coloreado de la aguja y separarlo.



2. Para asegurarse de que la aguja está firmemente colocada en la jeringa:

- Sujete el capuchón de plástico por debajo del protector de la aguja.
- Apriete la aguja y el capuchón con un suave giro, en el sentido de las agujas del reloj. No ejerza demasiada fuerza, pues la aguja podría aflojarse.

3. Para retirar el capuchón de plástico transparente:

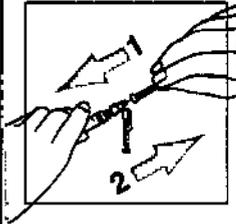
- Tome la jeringa y tire del capuchón.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

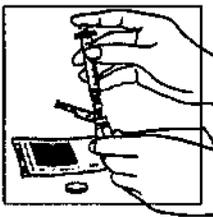
12

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEÚTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

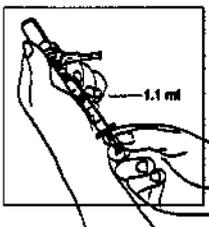
ANDREA F. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



4. Aspire 1,1 ml de aire.
5. Introduzca la aguja de la jeringa en el tapón de goma del vial con el agua para preparaciones inyectables y presione el émbolo inyectando el aire.



6. Invierta suavemente el vial. Cerciérese de que la punta de la aguja queda en todo momento por debajo de la superficie del agua para preparaciones inyectables para que no entre ninguna burbuja de aire en la jeringa.
7. Extraiga lentamente el agua tirando del émbolo hasta la marca de 1,1 ml. **Por favor, tenga en cuenta que el vial contiene agua para preparaciones inyectables en exceso (2 ml); sólo tiene que extraer 1,1 ml para preparar su medicación adecuadamente.**



Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

13


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEÚTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO

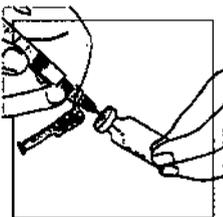

 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 1B.139.067
 APODERADA



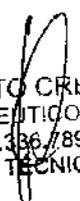
8. Golpee suavemente la jeringa para que las burbujas de aire suban.
- Si ha entrado demasiado aire en la jeringa, empuje suavemente el émbolo para reintroducir las burbujas de aire en el vial.
 - Luego extraiga de nuevo el agua.
 - Cerciórese de que cuenta con 1,1 ml de agua para preparaciones inyectables en la jeringa.
 - Este paso puede repetirse hasta conseguir la cantidad correcta de agua para preparaciones inyectables en la jeringa.
9. Retire la aguja del vial. **Asegúrese** de que no la toca con los dedos ni con cualquier otro objeto en ningún momento.
10. Deseche el vial y el agua para preparaciones inyectables en el recipiente con tapa para los materiales desechables; este vial es para un solo uso.

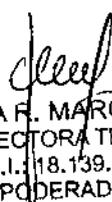
Inyecte el agua para preparaciones inyectables en el vial de Fuzeon

1. Golpee ligeramente el vial para dispersar el polvo.
2. Sujete la parte principal de la jeringa que contiene el agua, e introduzca la aguja a través del tapón de goma del vial con una ligera inclinación.
3. Presione lentamente el émbolo de la jeringa.
 - Dejando que el agua resbale por las paredes internas del vial.
 - Procure no inyectar bruscamente el agua sobre el polvo, porque podría formarse espuma.
 - Si se formara espuma, el polvo tardaría más en disolverse por completo.

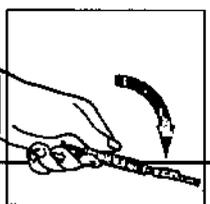
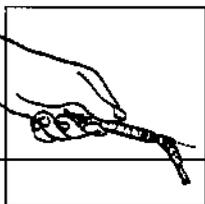


Revisión Enero 2016: ORIGINAL.


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA

4. Una vez que haya inyectado toda el agua para preparaciones inyectables al vial de Fuzeon, retire la jeringa del vial.
5. Sujete la jeringa por la parte principal con una mano y, sobre una superficie plana, presione con suavidad hacia abajo el protector coloreado de la aguja, hasta que ésta quede cubierta por el protector.
 - Oirá un clic. No utilice la mano libre para presionar el protector sobre la aguja.



6. Deseche la jeringa en un recipiente con tapa para materiales desechables.

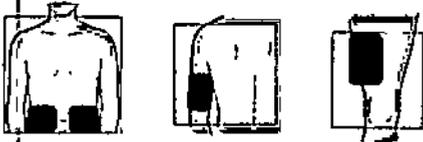
Mezcla del agua para preparaciones inyectables con el polvo de Fuzeon

1. Golpee suavemente el vial con la yema de los dedos hasta que empiece a disolverse el polvo. **No agite nunca el vial ni lo invierta para mezclarlo porque podría formarse mucha espuma.**
2. Cuando empiece a disolverse el polvo, aparte el vial a un lado y deje que se disuelva por completo.
 - El polvo puede tardar hasta 45 minutos en disolverse.
 - El paciente puede hacer rodar el vial suavemente entre sus manos después de añadir el agua para preparaciones inyectables hasta que el polvo esté completamente disuelto.
 - Esto puede reducir el tiempo que tarda en disolverse.

31329



3. Después de que el polvo se haya disuelto por completo.
 - Deje que las posibles burbujas que se hayan formado sedimenten.
 - Si todavía quedan burbujas, golpee suavemente los lados del vial para que sedimenten.
4. Es importante comprobar si el líquido contiene fragmentos (partículas).
 - Si observa algún fragmento en el líquido, no lo utilice.
 - Deseche el vial en el recipiente con tapa para los materiales desechables. Comience otra vez con un vial nuevo de polvo de Fuzeon.
5. Si por accidente, toca el tapón de goma, asegúrese de limpiarlo otra vez con una toallita empapada con alcohol nueva.
6. Una vez mezclada la dosis con el agua para preparaciones inyectables, debe utilizarla de inmediato. Si no la usa, puede conservarla en heladera y usarla antes de 24 horas.
 - Espere a que la solución alcance la temperatura ambiente antes de utilizarla.
7. Si está preparando las dos dosis diarias a la vez, asegúrese de utilizar jeringas nuevas, agua para preparaciones inyectables nueva y un nuevo vial de Fuzeon para cada dosis.



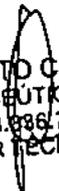
Paso C: Preparación para la administración de la inyección

Extraiga Fuzeon con la jeringa de 1 ml.

1. Limpie otra vez el tapón del vial de Fuzeon con una toallita empapada en alcohol nueva.

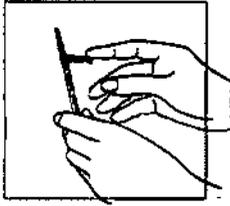
Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

16


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.886.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARJARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 14.139.067
APODERADA

2. Tome la **jeringa pequeña de 1 ml**. Utilice el dedo índice para retirar hacia atrás el protector coloreado de la aguja y separarlo de la aguja.

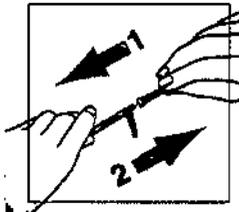


3. Para asegurarse de que la aguja está firmemente colocada en la jeringa:

- Sujete el capuchón de plástico bajo el protector de la aguja.
- Apriete la aguja y el capuchón girando ligeramente y empujándola hacia la jeringa.

4. Para retirar el capuchón de plástico transparente:

- Sujete la jeringa y tire del capuchón.



5. aspire 1 ml de aire.

- Tenga cuidado de no tirar del émbolo demasiado rápido para evitar rebasar la marca de 1 ml y/o sacar el émbolo.

6. Introduzca la aguja de la jeringa en el tapón de goma del vial de Fuzeon y presione el émbolo inyectando el aire.

7. Invierta el vial con suavidad varias veces.

Procure que la punta de la aguja quede siempre debajo de la superficie de la solución para que no entren burbujas de aire en la jeringa.

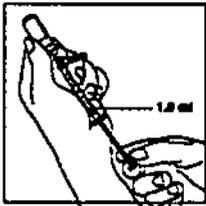
Revisión Enero 2016: ORIGINAL.


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEÚTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.39.067
 APODERADA

8. Tire lentamente del émbolo hasta que la solución alcance la marca de 1,0 ml.

Tenga cuidado de no tirar del émbolo demasiado rápido para evitar rebasar la marca de 1,0 ml y/o sacar el émbolo.



9. Golpee con suavidad la jeringa para que asciendan las posibles burbujas de aire.

- Si entra demasiado aire en la jeringa, empuje con suavidad el émbolo para que el aire regrese al vial.
- Luego retire de nuevo la solución.

Asegúrese de que haya 1,0 ml de líquido en la jeringa (o el volumen correspondiente que le haya prescrito el médico, si fuera diferente).

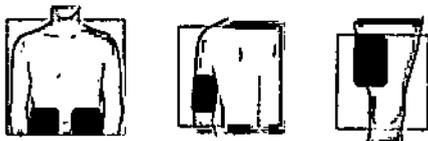
Este paso puede repetirse hasta que entre la cantidad correcta de la solución dentro de la jeringa.

10. Retire la jeringa del vial.

Paso D: Inyección de Fuzeon

Observación: Es posible que su médico eventualmente le proponga algún otro método de aplicación que pueda ser más conveniente para usted.

Donde inyectar



AS

- Fuzeon se administra en una inyección de 1 ml por debajo de la piel, conocida como "inyección subcutánea".
- Puede inyectarlo en los brazos, la cara anterior del muslo o área del estómago (abdomen).
- Elija una zona diferente a la de la última inyección que se haya administrado.
- No se inyecte el medicamento en un sitio donde todavía haya una reacción de la anterior dosis. Compruebe los lugares donde puede haber una reacción presionando la piel para ver si hay bultos duros.
- No se inyecte el medicamento en zonas que podrían irritarse por el cinturón o por el roce de la ropa.
- No se inyecte el medicamento en lunares, cicatrices, moretones o en el ombligo.

Limpie el lugar de inyección

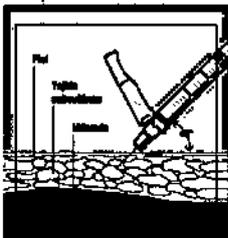
Limpie la zona de inyección con una toallita empapada con alcohol en un movimiento circular hacia afuera. Deje que la zona se seque por completo.

Introduzca la aguja y póngase la inyección

1. Pellizquese la piel formando un pliegue tan grande como sea posible, sin hacerse daño.



2. Introduzca la aguja en la piel con un ángulo de 45 grados.



3. Cuando se introduzca la aguja:

- Suelte la piel.
- Con la mano que tiene libre, sujete la parte principal de la jeringa, para mantenerla recta y evitar que se mueva.

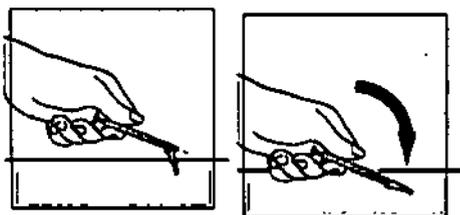
4. Con el pulgar de su otra mano, empuje el émbolo para inyectar la solución.

- Una vez inyectada toda la dosis, retire la aguja de la piel.

Después de retirar la aguja

1. Sujete el cilindro de la jeringa con una mano.

- Luego sobre una superficie plana, presione con suavidad hacia abajo el protector coloreado de la aguja, hasta que ésta quede cubierta por el protector.
- Oirá un clic. **No utilice la mano libre para presionar el protector sobre la aguja.**



2. Deseche la jeringa en un recipiente con tapa para los materiales desechables.

3. Si hay algo de sangre o de medicamento cubra con un apósito el sitio de la inyección.

Paso E: Cómo desechar el material utilizado

- Deseche directamente todo el material utilizado en el recipiente con tapa para los materiales desechables. Haga esto incluso si los viales contienen restos del medicamento o de agua para preparaciones inyectables, ya que son para un solo uso.

3329



- Mantenga siempre cerrada la tapa del recipiente y colóquelo fuera del alcance de los niños.
- Pregunte a su médico cómo desechar convenientemente el recipiente.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Fecha de última revisión: Enero 2016.

RI+EMA+ANMAT C004/2013 y rcp+Shpe+CDS: 5.0C+6.0C.

Revisión Enero 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEÚTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

21