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

DISPOSICIÓN Nº 4006

BUENOS AIRES, 13 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-000683-12-6 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 para la Especialidad Medicinal denominada FUZEON / ENFUVIRTIDA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INYECTABLE 90 mg, 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 N°: 5904/96.

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.

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

DISPOSICIÓN Nº 4006

Que a fojas 524 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada FUZEON / ENFUVIRTIDA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INYECTABLE 90 mg, aprobada por Certificado Nº 51.185 y Disposición Nº 6252/03, propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.E.I., cuyos textos constan de fojas 399 a 518.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 6252/03 los prospectos autorizados por las fojas 399 a 438 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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 Nº 51.185 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 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 y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-000683-12-6

DISPOSICION Nº 4006

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
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 Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 4006 a los efectos de su anexado 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 90 mg.-

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.	Anexo de Disposición Nº 2281/11.-	Prospectos de fs. 399 a 518, corresponde desglosar de fs. 399 a 438.-

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

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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Nº 51.185 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 13 JUL 2012 del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-000683-12-6

DISPOSICIÓN Nº 4006

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js

A.N.M.A.T. FOLIO 399 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Fuzeon®
Enfuvirtida
Roche

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.

Viales 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 tienen 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).*

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 400 MESA DE ENTRADAS

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.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.376.789
DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 401 MESA DE ENTRADAS

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 estos, 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 estaba correlacionada 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/mm^3 y 97 células/mm^3, respectivamente. Los pacientes tuvieron una exposición previa a una mediana de 12 antirretrovirales durante una mediana de 7 años. Todos los pacientes 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.

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 402 MESA DE ENTRADAS

La proporción de pacientes que alcanzaron una carga viral de < 400 copias/ml en la semana 48 fue del 30,4% entre los pacientes en el régimen de Fuzeon más Tratamiento Optimizado comparado con el 12% entre los pacientes que recibieron el régimen de Tratamiento Optimizado sólo. El principal aumento de recuento de células CD4 fue mayor en los pacientes en el régimen de Fuzeon más Tratamiento Optimizado que en los pacientes en el régimen Tratamiento Optimizado sólo *(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/mm3)#	+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%			

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 403 MESA DE ENTRADAS

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 según el número de ARVs activos en el régimen Tratamiento Optimizado. Sin embargo, los pacientes con valores iniciales de CD4 > 100 células/mm^3, valores iniciales de ARN del VIH-1 < 5,0 $\log_{10}$ 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).*

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.338.789
DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 404 MESA DE ENTRADAS

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%)

[1]Interrupciones o fallos virológicos considerados como fallos.
[2]Basados en los resultados de los ensayos de resistencia genotípica.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.3[illegible]6.789
DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 405 MESA DE ENTRADAS

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 ± 15,5%. La C_{max} media (± DE) fue de 4,59 ± 1,5 µg/ml, y el área bajo la curva (ABC) fue de 55,8 ± 12,1 µg•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 µg/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 ± 1,1 l. 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 µg/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.

Metabolismo

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

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 406 MESA DE ENTRADAS

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 tratados con 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 ± 23,5 µg•h/ml, C_{max} de 6,14 ± 2,48 µg/ml, y C_{min} de 2,93 ± 1,55 µg/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 los pacientes con insuficiencia renal grave y en los pacientes en el estado final de la enfermedad renal, en comparación con los pacientes con la 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 género 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 género femenino que en el masculino, con independencia del peso, y aumenta según lo hace el peso corporal, con independencia del género (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.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.3[illegible].789
DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 407 MESA DE ENTRADAS

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 (Interferon–gamma). La resistencia a la infección por influenza y estreptococo en ratas tan solo 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.

Fuzeon sólo debe administrarse en inyección subcutánea.

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.

Poblaciones especiales

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.

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 408 MESA DE ENTRADAS

Tabla 3. Pauta posológica utilizada en los ensayos clínicos.

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).*

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 409 MESA DE ENTRADAS

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias

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

Se debe advertir a los pacientes que no se ha demostrado que los tratamientos con enfuvirtida prevengan el riesgo de transmisión de VIH a otras personas, a través del contacto sexual o de la contaminación de la sangre. Los pacientes deben continuar empleando las medidas de prevención apropiadas. También, se debe informar a los pacientes que Fuzeon no cura la infección por el VIH-1.

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 observado un aumento de la incidencia de algunas infecciones bacterianas, de manera más notable una mayor incidencia de neumonía, en pacientes tratados con Fuzeon; sin embargo, un aumento 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 ocasiones, las reacciones de hipersensibilidad 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 el tratamiento con 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 consistentes con una reacción de hipersensibilidad que se considere como relacionada con enfuvirtida. No se han identificado los factores de riesgo que predicen la aparición o la gravedad de la hipersensibilidad a la enfuvirtida.

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 410 MESA DE ENTRADAS

Enfermedad hepática

La seguridad y la eficacia de la enfuvirtida no se han estudiado de manera específica en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Los pacientes 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 la información 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 de 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 pacientes mantenidos con diálisis. 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 reacciones 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.

Osteonecrosis

Se han notificado 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 al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 411 MESA DE ENTRADAS

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 capacidad 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

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

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 de 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 las enzimas CYP450.

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).

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 de la farmacocinética de la enfuvirtida.

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 412 MESA DE ENTRADAS

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 (↑ 9 a ↑ 37)	↑ 14 (↑ 9 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

Los datos de seguridad se refieren 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).

Reacciones en el lugar de inyección

Las reacciones en el lugar de inyección (RLIs) fueron las reacciones adversas más frecuentes y ocurrieron en el 98% de los pacientes (Tabla 5). La inmensa mayoría de las RLIs ocurrieron en la primera semana de tratamiento con Fuzeon, y se asociaron 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 y el número de lesiones detectadas en cualquiera de las visitas del estudio fue menor o . Las infecciones en el lugar de inyección (incluidos los abscesos y la celulitis) se produjeron en el 1,5% de los pacientes.

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 413 MESA DE ENTRADAS

Tabla 5. 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 aplica
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 pacientes 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 pacientes con acontecimiento entre los tratados con Tratamiento Optimizado por cada 100 pacientes-año).

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.788
DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 414 MESA DE ENTRADAS

Las siguientes reacciones adversas fueron observadas en una proporción mayor entre pacientes tratados con Fuzeon más Tratamiento Optimizado que entre pacientes tratados solo con régimen Tratamiento Optimizado; este incremento, ajustado por la exposición, fue de por lo menos 2 pacientes con acontecimiento por cada 100 pacientes-año. Por lo que estos eventos se designan como de estimación frecuente ("muy frecuentes" (≥ 1/10), o "frecuentes" (≥ 1/100, < 1/10)). Se observó un incremento estadísticamente significativo para neumonía y linfoadenopatía. La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve o moderada.

Infecciones e infestaciones
Frecuentes: sinusitis, papiloma cutáneo, gripe, neumonía, infección de oído.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Frecuentes: linfadenopatía.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Frecuentes: disminución del apetito, anorexia, hipertrigliceridemia, diabetes mellitus.

Trastornos psiquiátricos
Frecuentes: ansiedad, pesadillas, irritabilidad.

Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes: neuropatía periférica.
Frecuentes: hipoestesia, problemas de atención, temblores.

Trastornos oculares
Frecuentes: conjuntivitis.

Trastornos del oído y del laberinto
Frecuentes: vértigo.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Frecuentes: congestión nasal.

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: pancreatitis, reflujo esofágico.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuentes: sequedad de piel, eczema seborreico, eritema, acné.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos
Frecuentes: mialgia.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.334.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 28.139.067
APODERADA

4006
ANMAT
FOLIO
415
MESA DE ENTRADAS

Trastornos renales y urinarios
Frecuentes: Cálculo renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Frecuentes: enfermedad pseudogripal, debilidad.

Exploraciones complementarias
Muy frecuentes: pérdida de peso.
Frecuentes: triglicéridos sanguíneos elevados, presencia de hematuria.

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).*

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 notificaron 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, dolore en las extremidades, calambres musculares.

Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración: astenia.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.138.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 416 MESA DE ENTRADAS

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 relacionados en la Tabla 6. Durante la semana 48, la eosinofilia [recuento mayor al Límite Superior de Normalidad (LSN) > $0,7 \times 10^9/l$] se dió 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 tratados solamente con 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 es similar en ambos grupos (2,2 y 1,8 pacientes con eosinofilia por 100 pacientes-año con los regímenes de Fuzeon más Tratamiento Optimizado y Tratamiento Optimizado, respectivamente).

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 417 MESA DE ENTRADAS

Tabla 6. Exposición ajustada de alteraciones de laboratorio grado 3 y 4 entre pacientes tratados con Fuzeon + Tratamiento Optimizado y solo con Tratamiento Optimizado, notificados en más de 2 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año.

Parámetros de laboratorio Grado	**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-glutamiltransferasa, amilasa, lipasa, y AST.

Sobredosificación

No se han notificado casos de sobredosis. La dosis máxima administrada a 12 pacientes fue de 180 mg en inyección s.c. 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 experimentara ningún efecto adverso.

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 418 MESA DE ENTRADAS

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.

Observaciones particulares

Incompatibilidades

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

Período de validez

Polvo
48 meses.

Disolvente
48 meses.

Período de validez después de la reconstitución
Después de su reconstitución, el producto debe emplearse inmediatamente. Si no se utiliza en forma inmediata, debe conservarse en heladera (entre 2°C y 8°C) por un período máximo de 24 horas.

Precauciones especiales de conservación

Polvo
Conservar a temperatura menor a 30°C. Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, *véase "Período de validez".*

Disolvente
No requiere condiciones especiales de conservación.

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 419 MESA DE ENTRADAS

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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.

Los pacientes deben recibir instrucciones de los profesionales sanitarios sobre el uso y la administración de Fuzeon antes de utilizarlo por primera vez.

Fuzeon sólo debe reconstituirse con 1,1 ml de Agua para Preparaciones Inyectables. Los pacientes deben aprender a añadir el agua para preparación inyectable y golpear el vial suavemente con la yema de los dedos hasta que el polvo empiece a disolverse. **Nunca se debe agitar el vial ni invertirlo para mezclarlo pues esto provocará que se produzca demasiada espuma**. Una vez que el polvo empiece a disolverse se puede dejar reposar el vial para permitir la completa disolución. 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 preparación inyectable hasta que el polvo esté completamente disuelto, lo que puede reducir el tiempo que tarda éste en disolverse. Antes de retirar la solución para su administración, el paciente debe realizar una inspección visual del vial para verificar que se ha disuelto todo el contenido, que la solución es transparente y que no presenta burbujas ni partículas. Si se observan partículas en suspensión, no debe utilizarse el vial, sino que se debe desechar o devolver a la farmacia.

Los viales de disolvente contienen 2 ml de agua para preparación inyectable, de los cuales 1,1 ml deben extraerse para la reconstitución del polvo. Se debe informar a los pacientes de que desechen el volumen restante de los viales de disolvente.

Fuzeon no contiene conservantes. Una vez reconstituido, debe inyectarse de inmediato. Si no se puede inyectar enseguida la solución reconstituida, debe mantenerse en el frigorífico 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 sólo uso; se deben desechar las porciones no utilizadas.

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.

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 420 MESA DE ENTRADAS

Presentación

Envase con:

Viales de 3 ml con polvo para inyectable	60
Viales de 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 última revisión: Diciembre 2011.
RI + CDS: 4.0C.

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 421 MESA DE ENTRADAS

INFORMACION PARA EL PACIENTE
Fuzeon® Polvo para inyectable
Enfuvirtida

Lea toda la Información para el paciente detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve esta Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Informe a su médico si cree presentar cualquier efecto adverso mencionado o no en esta Información para el paciente.

Contenido de la Información para el paciente:

1. Qué es Fuzeon y para qué se utiliza.
2. Antes de usar Fuzeon.
3. Cómo usar Fuzeon.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de Fuzeon.
6. Información adicional.

1. QUE ES FUZEON Y PARA QUE SE UTILIZA

Qué es Fuzeon

Fuzeon inhibe la entrada del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) dentro de las células de la sangre a las que ataca el VIH (estas células se conocen como linfocitos CD4 o T). Evita, de este modo, que el VIH entre en contacto con la membrana celular afectada. Esto significa que el VIH no puede entrar dentro de la célula ni, en consecuencia, multiplicarse. Esto se debe a que el VIH necesita el ADN de la célula huésped para multiplicarse.

2

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 422 MESA DE ENTRADAS

Cuándo debe usar Fuzeon

Fuzeon se utiliza en combinación con otros medicamentos antirretrovirales por personas infectadas por el VIH, el virus causante del SIDA. El médico le ha prescrito Fuzeon para controlar mejor la infección por el VIH. Fuzeon no cura la infección por VIH. No utilice ni comparta nunca agujas que ya hayan sido utilizadas.

2. ANTES DE USAR 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).*

Tenga especial cuidado con Fuzeon

Informe a su médico

- Si tiene cualquier otra enfermedad.
- Si ha padecido alguna enfermedad pulmonar con anterioridad, o ha utilizado drogas por vía intravenosa; o es fumador.
- Si ha tenido con anterioridad problemas de riñón.

Fuzeon no reduce el riesgo de transmisión del VIH a otros a través del contacto sexual o de la contaminación de la sangre. Es importante continuar tomando las precauciones adecuadas para prevenir la transmisión de VIH a otros. Fuzeon no cura la infección por VIH.

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. Los pacientes con hepatitis crónica B y C y que estén en tratamiento con terapia antirretroviral presentan un mayor riesgo de experimentar problemas graves del hígado. Si observa cualquier síntoma de infección, por favor informe a su médico inmediatamente.

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 423 MESA DE ENTRADA

Problemas óseos

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). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunosupresión grave y el índice de masa corporal elevado. Los síntomas de la 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, comuníqueselo a su médico.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Fuzeon no ha mostrado interacciones con los otros medicamentos que forman parte de su tratamiento anti-VIH ni con la rifampicina (un antibiótico).

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 de los otros medicamentos que esté usando.

Embarazo y lactancia

Las madres embarazadas o en periodo de lactancia no deben usar Fuzeon, salvo indicación expresa del médico. Notifique enseguida a su médico si se encuentra embarazada o pudiera estarlo, o si está dando el pecho a su hijo. Las madres infectadas por el VIH no deben dar el pecho a su hijo debido al riesgo de que el bebé contraiga la infección por el VIH a través de la leche materna. Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

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

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.788
DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 424 MESA DE ENTRADAS

3. COMO USAR FUZEON

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

La dosis normal es de 90 mg, dos veces al día, administrada como una inyección subcutánea (debajo de la piel) de 1 ml.

Consulte al final de este prospecto la información adicional sobre como usar Fuzeon. Allí encontrará instrucciones sobre como preparar Fuzeon y como administrarse usted mismo una inyección.

Si usa más Fuzeon del que debiera

No existe un antídoto específico para una sobredosis con Fuzeon. Póngase en contacto con su médico en caso de que se administre una cantidad superior a la dosis recomendada.

Si olvidó usar Fuzeon

Inyéctese la dosis en cuanto se acuerde y vuelva al esquema habitual. No se inyecte la dosis olvidada si quedan menos de 6 horas antes de la siguiente dosis habitual, y en ningún caso debe inyectarse una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

El efecto adverso que puede experimentar con mayor frecuencia cuando esté usando Fuzeon son las reacciones en el lugar del cuerpo donde se haya administrado la inyección. Es muy probable que experimente una o más de las siguientes reacciones, de carácter leve a moderado, en el lugar donde se haya inyectado el medicamento:

- Picor.
- Hinchazón.
- Enrojecimiento.
- Dolor o molestia.
- Endurecimiento de la piel o bultos.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.333.[illegible]
DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 425 MESA DE ENTRADAS

Estas reacciones pueden aparecer en la primera semana de tratamiento y no suelen empeorar si continúa inyectándose Fuzeon. Las reacciones en cada lugar de inyección suelen durar 7 días o menos. Si experimenta reacciones en el lugar de inyección, es importante que no interrumpa el tratamiento con Fuzeon hasta consultar con su médico.

Estas reacciones en el lugar de inyección 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). En raras ocasiones, los pacientes han experimentado infecciones en un lugar de inyección. Para disminuir el riesgo de infección es importante que siga las Instrucciones para la Administración de Fuzeon que se presentan a continuación.

Además de las reacciones en el lugar de inyección, los efectos secundarios comunicados con mayor frecuencia en pacientes que reciben tratamiento antirretroviral, con o sin Fuzeon, son diarrea y sensación de náuseas.

Las reacciones adversas muy frecuentes *(afectan a más de 1 de cada 10 personas)* son el dolor y entumecimiento de manos, pies o piernas, y la pérdida de peso.

Las reacciones adversas frecuentes *(afectan a entre 1 y 10 de cada 100 personas)* son:

- Inflamación de los senos paranasales (cavidades que se encuentran en la frente).
- Hinchazón local de la piel.
- Reacciones en los lugares de inyección.
- Neumonía.
- Infección de oídos.
- Aumento del tamaño de los ganglios linfáticos.
- Disminución del apetito.
- Anorexia.
- Aumento de los niveles de grasas en sangre.
- Diabetes.
- Sentimiento de ansiedad o irritabilidad.
- Pesadillas.

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 426 MESA DE ENTRADAS

- Sensación de mareo.
- Falta de concentración.
- Temblores (sacudidas).
- Inflamación de los párpados.
- Congestión nasal.
- Inflamación del páncreas.
- Acidez.
- Sequedad de piel.
- Eczema.
- Enrojecimiento de la piel.
- Acné.
- Dolor muscular.
- Piedras en el riñón.
- Síntomas seudogripales.
- Sensación de debilidad.
- Sangre en la orina.

La hipersensibilidad (alergia) a Fuzeon es rara *(afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 personas)*. Sin embargo, si desarrolla síntomas que sugieran que es alérgico a este medicamento debe interrumpir el tratamiento y comunicárselo a su médico inmediatamente. Los síntomas que le pueden alertar son erupción cutánea, fiebre o escalofríos, sensación de mareo o mareos, sudores y temblores. No significa que estos síntomas pongan de manifiesto que sea alérgico a este medicamento, pero debe comunicárselos a su médico.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta Información para el Paciente, informe a su médico.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.788
DIRECTOR TECNICO

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

1006
A.N.M.A.T.
FOLIO
427
MESA DE ENTRADAS

5. CONSERVACIÓN DE FUZEON

Mantener 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". La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar el producto a temperatura menor a 30°C.

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 utilice el agua para preparaciones inyectables si observa partículas en el interior del vial o si el agua está turbia.

6. 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.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg), por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

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

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

4006
A.N.M.A.T.
FOLIO
428
MESA DE ENTRADAS

Aspecto de Fuzeon y contenido del envase

Fuzeon, polvo y disolvente para solución 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.

COMO USAR FUZEON

Siga exactamente las instrucciones de administración de Fuzeon de su médico. Consulte a su médico si tiene dudas.

La dosis normal es de 90 mg, dos veces por día, administrada como una inyección subcutánea (debajo de la piel) de 1 ml, administrada en el brazo, la cara anterior del muslo o el abdomen. Cada inyección debe realizarse en un sitio diferente al de la inyección previa y nunca donde todavía haya una reacción en el lugar de inyección producida en una dosis anterior. No debe inyectarse el medicamento en lunares, cicatrices, cardenales o en el ombligo.

Cuándo usar Fuzeon

Lo mejor es que se inyecte Fuzeon a la misma hora cada día siempre que pueda. Pruebe y separe las dosis por igual cuando sea más conveniente para usted. La primera hora de la mañana y la primera de la noche son buenos momentos.

A continuación, se ofrece una guía básica, paso a paso, sobre como inyectarse el medicamento. Si tiene alguna duda sobre la administración de Fuzeon, póngase en contacto con su médico.

Durante cuanto tiempo debe usar Fuzeon

Debe continuar su tratamiento hasta que su médico le diga lo contrario. Si cesa o interrumpe el tratamiento con Fuzeon esto le puede conducir a que el VIH presente en su sangre se vuelva resistente con más rapidez, que si utiliza Fuzeon con regularidad y sin interrupciones en el tratamiento. Podría ocurrir que el virus VIH de la sangre se hiciera eventualmente resistente a Fuzeon, y los niveles del virus en sangre aumentarían. Cuando ocurra esto, su médico podrá decidir que no continúe el tratamiento con Fuzeon por más tiempo. En ese momento deberá hablar de esto con su médico.

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 429 MESA DE ENTRADAS

Qué debe hacer si es zurdo

Las ilustraciones de esta 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, con el fin de reducir el riesgo de lesión por pinchazo con la aguja.

Las jeringas

Las jeringas que se suministran con este medicamento cuentan con 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 para reducir el riesgo de infecciones bacterianas. 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.
- Compruebe que todos los elementos del envase totalmente equipado están cerrados. No utilice nunca materiales abiertos.
- 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 medicamentos inyectables.
- La única vía recomendada para la inyección es la subcutánea (debajo de la piel). Fuzeon **no** debe administrarse por vía intravenosa (directamente en la vena) ni intramuscular (directamente en el músculo).
- Deseche las jeringas utilizadas en el recipiente con tapadera para los materiales desechables para un vertido seguro de los mismos. Consulte a su médico si tiene alguna duda acerca del vertido seguro de este material.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.788
DIRECTOR TECNICO

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

4006
A.N.M.A.T.
FOLIO
430
MESA DE ENTRADAS

PASO 1: PARA EMPEZAR

Reúna el material

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 tapadera para un vertido seguro de los materiales desechables.

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.

Lávese minuciosamente las manos

- Después de lavarse las manos, no toque nada, salvo el material para la inyección y el lugar de la inyección.

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.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.3[illegible]789
DIRECTOR TECNICO

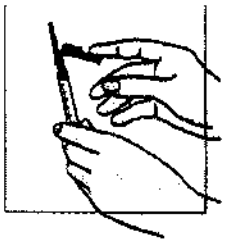
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 431 MESA DE ENTRADAS

PASO 2: PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN INYECTABLE DE FUZEON

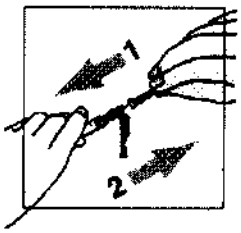
Extraiga el agua para preparaciones inyectables

- Tome **la jeringa grande de 3 ml.** Utilice el dedo índice para retirar hacia atrás el protector coloreado de la aguja.



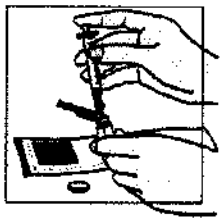
- Para asegurarse de que la aguja está firmemente colocada, sujete el capuchón de plástico transparente y apriete la aguja/ensamblaje del capuchón con un suave giro, en el sentido de las agujas del reloj. No ejerza demasiada fuerza, pues la aguja podría aflojarse.

- Para retirar el capuchón de plástico transparente tome la jeringa y tire del capuchón.



- Aspire alrededor de 1,1 ml de aire.

- 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.



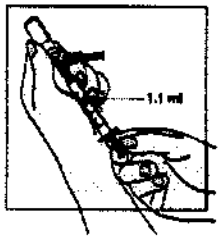
LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.135.067
APODERADA

4006
A.N.M.A.T.
FOLIO
432
MESA DE ENTRADAS

- Invierta el vial. Cerciórese 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.

- 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.**



- 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-y extraiga de nuevo el agua, cerciorándose de que cuenta con 1,1 ml de agua estéril para inyección en la jeringa.

- Retire la aguja del vial, -**asegurándose de que no la toca con los dedos ni con cualquier otro objeto en ningún momento.**

- Deseche el vial con el agua estéril en la basura. El vial de disolvente sirve para un solo uso y después de la extracción del volumen necesario para la reconstitución debe desecharse el agua para preparaciones inyectables que quede en el vial.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 16.306.789
DIRECTOR TECNICO

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

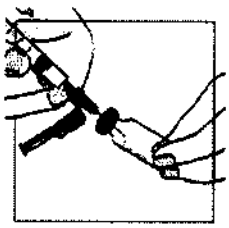
A.N.M.A.T. FOLIO 433 MESA DE ENTRADAS

Inyecte el agua para preparaciones inyectables en el vial de Fuzeon

- Golpee ligeramente el vial para dispersar el polvo.

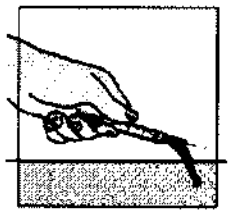
- Sujete la jeringa con el agua por el cilindro, e introduzca la aguja a través del tapón de goma del vial con una ligera inclinación.

- 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.**



- Una vez que haya inyectado todo el agua para preparaciones inyectables al vial de Fuzeon, retire la jeringa del vial.

- Sujete el cilindro de la jeringa 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.**



- Deseche la jeringa en un recipiente para materiales desechables.

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

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

4006
A.N.M.A.T. FOLIO 434 MESA DE ENTRADAS

Mezcla del agua para preparaciones inyectables con el polvo de Fuzeon

- 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.** Una vez que 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, pudiendo reducirse el tiempo que tarda en disolverse.

- Si, por accidente, toca el tapón de goma, asegúrese de limpiarlo otra vez con una toallita empapada en alcohol nueva.

- Asegúrese de que el polvo se ha disuelto por completo y de que se han sedimentado las posibles burbujas. Si todavía quedan burbujas, golpee suavemente los lados del vial para que sedimenten.

- Como sucede con todos los medicamentos inyectables, es importante inspeccionar si la solución contiene partículas. Si observa alguna partícula en la solución, no la utilice. Deberá tirar el vial en el recipiente con tapadera para un vertido seguro de los materiales desechables. Comience otra vez con un vial nuevo de polvo de Fuzeon.

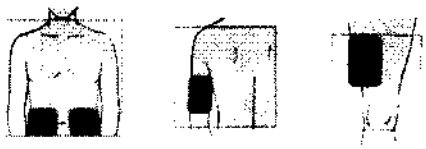
- Una vez mezclada la dosis con el agua para preparaciones inyectables, debe utilizarla de inmediato o conservarla en heladera y usarla antes de 24 horas. Espere a que la solución alcance la temperatura ambiente antes de utilizarla.

- Si está preparando las dos dosis diarias a la vez, utilice jeringas nuevas, agua para preparaciones inyectables nueva y un nuevo vial de Fuzeon para cada dosis.

PASO 3: PREPARACION PARA LA ADMINISTRACION DE LA INYECCION

Donde inyectar

- Los lugares de inyección son el abdomen, la cara anterior del muslo, y los brazos. Cada inyección debe realizarse en un sitio diferente al de la inyección previa y nunca donde todavía haya una reacción en el lugar de inyección, producida en una dosis anterior. No debe inyectarse el medicamento en lunares, cicatrices, cardenales o en el ombligo.



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

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

A.N.M.A. FOLIO 435 MESA DE ENTRADAS

- Elija una zona diferente a la de la última inyección que se haya administrado, y compruebe los lugares donde todavía tenga una reacción (presione sobre la piel y compruebe que no hay bultos). Evitar estas áreas es lo más aconsejable. También debe evitar aquellas zonas en las que se pudiera producir irritación por el cinturón o por el roce de la ropa.

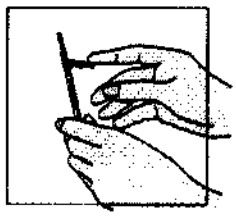
Limpie el lugar de inyección

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

Extraiga Fuzeon con la jeringa de 1 ml

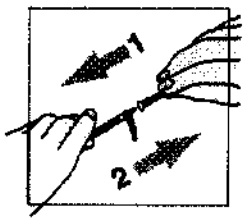
- Limpie otra vez el tapón del vial de Fuzeon con una toallita empapada en alcohol nueva.

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



- Para asegurarse de que la aguja está firmemente colocada, sujete el capuchón de plástico y apriete la aguja/ensamblaje del capuchón girando ligeramente y empujando hacia la jeringa.

- Para retirar el capuchón de plástico transparente sujete la jeringa y tire del capuchón.



- 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.

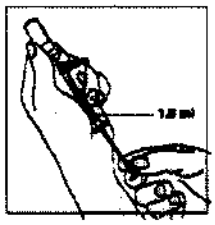
- Introduzca la aguja de la jeringa en el tapón de goma del vial Fuzeon y presione el émbolo inyectando el aire. Invierta el vial con suavidad varias veces.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.036.789
DIRECTOR TECNICO

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

4006
A.N.M.A.T.
FOLIO
436
MESA DE ENTRADAS

- **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.** 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.



- 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 y retire de nuevo la solución, asegurándose de que haya 1,0 ml de la solución en la jeringa (o el volumen correspondiente que le haya prescripto el médico, si fuera diferente). Este paso puede repetirse hasta que entre la cantidad correcta de la solución dentro de la jeringa.

- Retire la jeringa del vial.

PASO 4: INYECCION DE FUZEON

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

- Pellízquese la piel formando un pliegue tan grande como sea posible, sin hacerse daño.

- Pinche la piel con un ángulo de 45 grados.

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

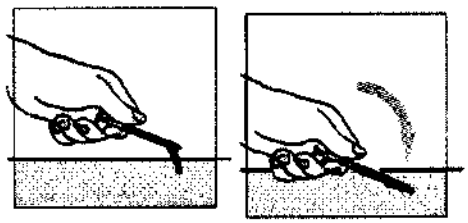
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

M.A.T. FOLIO 137 MESA DE ENTRADAS

- Una vez introducida la aguja, suelte la piel y, con esa misma mano, sujete el cilindro de la jeringa para mantenerlo recto y evitar que se mueva.

- Con el pulgar, empuje el émbolo para inyectar la solución. Una vez inyectada toda la dosis, retire la aguja de la piel.

- Sujete el cilindro de la jeringa 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.**



- Deseche la jeringa en un recipiente con tapadera para los materiales desechables.

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

PASO 5: COMO DESECHAR EL MATERIAL UTILIZADO

Deseche directamente todas las jeringas utilizadas en el recipiente con tapadera para los materiales desechables. Mantenga siempre cerrada la tapa del recipiente y colóquelo fuera del alcance de los niños. Pregunte a su médico cómo desechar convenientemente el recipiente.

Además, deberá eliminar de forma segura todas las toallitas empapadas en alcohol y viales utilizados, incluso cuando los viales contengan restos del medicamento o de agua para preparaciones inyectables. Los viales de Fuzeon y de agua para preparaciones inyectables sirven para un sólo uso. Todo el material utilizado, a excepción de las jeringas (toallitas empapadas en alcohol y viales vacíos), se puede eliminar en el cubo de la basura convencional siempre que no queden restos de sangre. Si quedan restos de sangre, esos artículos deben desecharse en el recipiente con tapadera para los materiales desechables.
Si tiene alguna duda o le preocupa la eliminación segura del material, llame a su médico.

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 438 MESA DE ENTRADAS

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 última revisión: Diciembre 2011.
RI + CDS: 4.0C.

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

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