



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 2281

BUENOS AIRES, 01 ABR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000442-11-1 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: VIALES 90mg, aprobada por Certificado N° 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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° 2281

Que a fojas 246 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, 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 59 a 101, 102 a 144 y 145 a 187.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6252/03 los prospectos autorizados por las fojas 59 a 101, 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



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 2281

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.185 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-000442-11-1

DISPOSICION N° 2281

js

DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº..... **2281** 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: VIALES 90mg.-

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 2197/09.- | Prospectos de fs. 59 a 101, 102 a 144 y 145 a 187, corresponde desglosar de fs. 59 a 101.- |

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



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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 Nº 51.185 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....de 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-000442-11-1

DISPOSICIÓN Nº **2281**

js

1/4

W. Orsingher
Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENCIÓN
A.N.M.A.T.

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

Fuzcon®
Enfuvirtida
Roche

Viales
90 mg

Expendio bajo receta archivada
Industria Suiza

Composición

Sustancia activa: Enfuvirtida 90 mg.

Excipientes

Viales de Fuzcon: Carbonato de sodio, manitol, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico.
Disolvente: Agua estéril para soluciones inyectables.

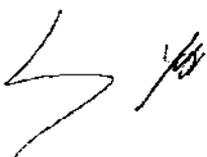
Acción terapéutica

Virostático de uso sistémico, inhibidor de la fusión

Indicaciones

Fuzcon está indicado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales en el tratamiento de pacientes adultos (> 16 años de edad) infectados por el VIH-1 previamente tratados. Antes de iniciar el tratamiento, se deberá confirmar la presencia de aquellos signos que indican la existencia de replicación del VIH-1 a pesar del empleo de otros tratamientos antirretrovirales.

La indicación se basa en el análisis de los datos relativos al VIH-1 y a las células CD₄ luego del tratamiento antirretroviral combinado durante 24 semanas. La progresión clínica aún no ha sido evaluada en forma integral.




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


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

Características farmacológicas - Propiedades

Acción farmacológica

Mecanismo de acción

Fuzeon (enfuvirtida) es un péptido de síntesis lineal que se compone de 36 aminoácidos naturales cuyo terminal-N es acetilado y cuyo terminal-C es una carboxamida.

La enfuvirtida inhibe la fusión del VIH-1 con las células CD₄⁺ y también impide la penetración del virus en la célula blanco. La actividad antiviral de la enfuvirtida es la consecuencia de su asociación con un heptámero de repetición de 7 elementos, HR-1, a nivel de la subunidad gp41 nativa en la superficie viral. A través de esta interacción, Fuzeon impide la reorganización estructural de la glucoproteína gp41 del VIH-1, sin la cual resulta imposible que se produzca la fusión entre el virus y la membrana celular. La enfuvirtida no requiere ningún tipo de activación intracelular.

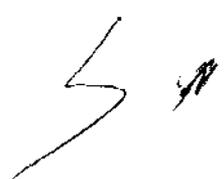
Propiedades farmacodinámicas

Actividad antiviral in vitro

Se ha investigado la actividad antiviral *in vitro* de la enfuvirtida a partir de la infección de diferentes tipos de células CD₄⁺ (líneas celulares linfoblastoides T, células de la serie monocítica/macrofágica y células mononucleares de sangre periférica [PBMC] primarias) sobre muestras clínicas y experimentales aisladas del virus VIH-1. La enfuvirtida ha demostrado poseer una actividad anti-VIH-1 selectiva, tanto sobre las cepas virales de laboratorio como sobre las cepas primarias del virus aislado. La susceptibilidad a la enfuvirtida en las muestras clínicas aisladas ha arrojado una media geométrica de la CE₅₀ de 0,016 µg/ml (DE = 0,057). Asimismo, la enfuvirtida ha logrado inhibir la fusión intercelular mediada por la cobertura del virus VIH-1.

La enfuvirtida no posee ninguna actividad anti-VIH-2.

A partir de las investigaciones realizadas con los tratamientos combinados de enfuvirtida con las principales moléculas representativas de las diferentes categorías de antirretrovirales (inhibidores nucleósidos y no nucleósidos de la transcriptasa inversa y antiproteasas), como, por ejemplo, zidovudina (ZDV), lamivudina (3TC), nelfinavir (NFV), indinavir (IDV) y efavirenz (EFV), entre otras, se ha comprobado una actividad antiviral aditiva a sinérgica y una ausencia de antagonismo. Aún no se ha investigado la relación entre la sensibilidad *in vitro* del virus VIH-1 a la enfuvirtida ni la inhibición de la replicación del VIH-1 en el ser humano.


 LUIS A. ORESTIA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I. 13.336.789


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

Resistencia a los antirretrovirales

Una supresión viral incompleta puede llevar al desarrollo de resistencia a una o varias de las moléculas del tratamiento combinado. La resistencia, es decir la modificación de la sensibilidad viral frente a un medicamento, se determina ya sea en cultivos ("resistencia fenotípica") o bien a nivel de la secuencia de aminoácidos de la proteasa ("resistencia genotípica").

Para determinar un nuevo esquema terapéutico en aquellos pacientes que no hayan respondido adecuadamente a un protocolo antirretroviral, es conveniente prestar particular atención a los tipos de mutaciones (resistencia y resistencia cruzada) asociadas con los distintos fármacos, como así también a los antecedentes terapéuticos de cada paciente. En caso de ser posible, se pueden indicar pruebas de resistencia.

Resistencia in vitro a la enfuvirtida

Se han seleccionado algunas cepas del VIH-1 *in vitro* con menor sensibilidad a la enfuvirtida que contienen sustituciones en los aminoácidos (aa) en las posiciones aa 36-38 de la glucoproteína gp41 sobre la cobertura viral. El análisis fenotípico de los mutantes del VIH-1 clonados que presentan sustituciones en las posiciones aa 36-38 ha revelado una sensibilidad a la enfuvirtida de 5 a 684 veces inferior.

Resistencia in vivo a la enfuvirtida

El desarrollo de la resistencia viral a la enfuvirtida depende de la eficacia global del esquema terapéutico. Se han aislado determinados virus con una menor sensibilidad a la enfuvirtida en los pacientes tratados con enfuvirtida y otros agentes antirretrovirales. Estas muestras aisladas del virus han evidenciado una disminución de 4 a 422 veces en su sensibilidad en comparación con los valores al inicio del tratamiento, como así también ciertas modificaciones de genotipo de la glucoproteína gp41 en las posiciones aa 36-45. Se ha confirmado la sustitución de aminoácidos en un orden de frecuencia decreciente en las posiciones aa 38, 43, 36, 40, 42 y 45. Aún no se ha establecido la relación entre estas sustituciones y la eficacia de la enfuvirtida *in vivo*.

Resistencia cruzada

En virtud de su nuevo mecanismo de acción, la enfuvirtida ha demostrado una eficacia equivalente *in vitro* sobre las cepas de tipo salvaje de laboratorio o las cepas clínicas como frente a las cepas resistentes a 1, 2 ó 3 de otras clases de agentes antirretrovirales (inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa [INTI], inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa [INNIT] e inhibidores de la proteasa [IP]).

Inversamente, las mutaciones en las posiciones aa 36-45 de la gp41 que confieren resistencia a la enfuvirtida no deberían llevar a la resistencia cruzada con otras clases de antirretrovirales.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
C.N.J. 13.336.789

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

Eficacia clínica

Estudios en pacientes tratados anteriormente con antirretrovirales

Se investigó la eficacia clínica de Fuzeon (en combinación con otros agentes antirretrovirales) en dos estudios aleatorios, multicéntricos, controlados (TORO-1 y TORO-2) llevados a cabo durante 24 semanas, y que ha sido determinada en función de la evolución de la carga viral (nivel plasmático del ARN viral) y del número de células CD₄. Los pacientes con infección causada por el VIH-1 incluidos en estos estudios habían recibido un tratamiento previo durante un período de 3 a 6 meses como mínimo con inhibidores nucleósidos y no nucleósidos de la transcriptasa inversa e inhibidores de la proteasa y presentaban una viremia a pesar de dicho tratamiento o bien una viremia y una resistencia debidamente documentada o intolerancia a estos principios activos. El conjunto de pacientes recibió un tratamiento optimizado (TO) con 3 a 5 antirretrovirales seleccionados en función de los antecedentes terapéuticos de cada paciente como así también de la evaluación de la inclusión de resistencias de genotipo y de fenotipo. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una relación de 2:1 para integrar el grupo tratado con Fuzeon (90 mg, 2 veces por día) + TO o bien el grupo que recibió únicamente el TO.

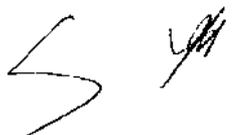
Estudio TORO-1

Fuzeon + tratamiento optimizado (TO) en comparación con la administración del tratamiento optimizado exclusivamente.

La población por intención de tratar comprendía 491 pacientes cuyo perfil demográfico se resume en la Tabla 1. Los pacientes ya habían recibido un promedio de 12 antirretrovirales diferentes durante un período de 7 años.

Tabla 1: Datos demográficos de los pacientes incluidos en el Estudio TORO-1.

| | Fuzeon + TO N = 326 | TO N = 165 |
|--|------------------------|----------------------|
| Sexo | | |
| Masculino | 92,3% | 92,1% |
| Femenino | 7,7% | 7,9% |
| Raza | | |
| Blanca | 84% | 81,8% |
| Negra | 12% | 12,1% |
| Edad (media) | 42,6 años (16-65) | 42,1 años (24-67) |
| Carga viral – a la incorporación en el estudio (log ₁₀ copias/ml) - mediana | 5,2 (3,6-6,6) | 5,2 (3,7-7,1) |
| Número de células CD ₄ + a la incorporación en el estudio (células/mm ³) – mediana | 75,5 (1-735) | 87 (3-603) |


 LUIS A. CRESTA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 O.N.J.: 13.336.789


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



Estudio TORO-2

Fuzcon + tratamiento optimizado (TO) en comparación con el tratamiento optimizado exclusivamente.

La población por intención de tratar comprendía 504 pacientes cuyo perfil demográfico se resume en la Tabla 2. Los pacientes ya habían recibido un promedio de 12 antirretrovirales diferentes durante un periodo de 7 años.

Tabla 2: Datos demográficos de los pacientes incluidos en el Estudio TORO-2.

| | Fuzcon + TO N = 335 | TO N = 169 |
|---|------------------------|----------------------|
| Sexo | | |
| Masculino | 87,2% | 87,6% |
| Femenino | 12,8% | 12,4% |
| Raza | | |
| Blanca | 94,3% | 95,3% |
| Negra | 4,2% | 2,4% |
| Edad (media) | 42,1 años (22-67) | 43,2 años (29-82) |
| Carga viral – a la incorporación en el estudio (log ₁₀ copias/ml) - mediana | 5,1 (3,5-6,7) | 5,1 (3,7-6,8) |
| Número de células CD ₄ – a la incorporación en el estudio (células/mm ³) mediana | 98 (1-994) | 101,5 (1-847) |

En la Tabla 3 se indican las variables examinadas a las 24 semanas en ambos estudios respecto de la carga viral (ARN del VIH-1) en log₁₀ copias/ml y el número de células CD₄+ como así también el porcentaje de pacientes que presentaron una disminución de la carga viral (≥ 1 log, < 400 copias/ml, < 50 copias/ml) en comparación con los valores basales. Todos los valores obtenidos fueron significativamente superiores en el grupo de pacientes tratados con Fuzcon.

LUIS A. ORESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

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

Tabla 3: Estudios TORO-1 y TORO-2 – Criterios de evaluación del tratamiento aleatorio controlado a la semana 24 (Análisis ITT¹).

| Criterios de evaluación | TORO 1 | TO | Diferencia entre los grupos |
|--|---|-----------------|-----------------------------|
| | Fuzeon + TO 90 mg 2/día (N = 326) | TO (N = 165) | |
| Variación de la carga viral respecto del valor a la incorporación en el estudio (log ₁₀ copias/ml) ^a | - 1,696 | - 0,764 | 0,933 (*) |
| Disminución de la carga viral ≥ 1 log respecto del valor a la incorporación ^b | 169 (51,8%) | 48 (29,1%) | 22,7% (*) |
| Carga viral <400copias/ml ^b | 121 (37,1%) | 27 (16,4%) | 20,7% (*) |
| Carga viral < 50 copias/ml ^b | 64 (19,6%) | 12 (7,3%) | 12,3% (*) |
| Variación en el número de células CD ₄ ⁺ respecto del valor a la incorporación en el estudio ^a (células/mm ³) | ± 76 | ± 32 | ± 44 (*) |
| Variación de la carga viral respecto del valor a la incorporación en el estudio (log ₁₀ copias/ml) ^a | - 1,429 | - 0,648 | 0,781 (*) |
| Disminución de la carga viral ≥ 1 log respecto del valor a la incorporación en el estudio ^b | 143 (42,7%) | 35 (20,7%) | 22% (*) |
| Carga viral <400copias/ml ^b | 95 (28,4%) | 23 (13,6%) | 14,8% (*) |
| Carga viral < 50 copias/ml ^b | 41 (12,2%) | 9 (5,3%) | 6,9% (*) |
| Variación en el número de células CD ₄ ⁻ respecto del valor a la incorporación en el estudio ^a (células/mm ³) | ± 65 | ± 38 | ± 27 (*) |

(*) Estadísticamente significativo, p < 0,05.

(1) Pacientes que recibieron el tratamiento y cuyo nivel de carga viral ha sido evaluado por lo menos una vez después de instaurar el tratamiento.

(a) Método de cuadrados mínimos (LOCF) Media de los dos últimos valores.

(b) Fracaso = discontinuación del tratamiento + fracaso virológico. Respuesta virológica evaluada en dos consultas consecutivas.

Los pacientes cuyo tratamiento optimizado incluyó por lo menos dos medicamentos activos presentaban mayor probabilidad de alcanzar un nivel de carga viral inferior a 400 copias /ml.

5 #

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

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

Tabla 4. Porcentaje de pacientes respondedores en relación con el número de antirretrovirales activos en el tratamiento optimizado a las 24 semanas.

| Número de Antirretrovirales activos | Carga viral < 400 copias / ml | |
|-------------------------------------|-------------------------------|---------------------|
| | Fuzeon + TO (en %) | TO (en %) |
| 0 | 8,9 | 0,0 ^(*) |
| 1 | 29,9 | 7,4 ^(*) |
| ≥ 2 | 41,6 | 23,0 ^(*) |
| Número de Antirretrovirales activos | Carga viral < 50 copias / ml | |
| | Fuzeon + TO (en %) | TO (en %) |
| 0 | 3,6 | 0,0 ^(*) |
| 1 | 13,9 | 4,2 ^(*) |
| ≥ 2 | 20,6 | 9,3 ^(*) |

^(*) p < 0,05 entre los brazos de tratamiento

Farmacocinética.

Se han evaluado las propiedades farmacocinéticas de la enfuvirtida en pacientes adultos y en pacientes pediátricos infectados por el virus VIH-1.

Absorción

Se investigaron las propiedades farmacocinéticas de la enfuvirtida administrada mediante inyección aplicada tanto por vía endovenosa como por vía subcutánea, observando que la exposición ha sido comparable con ambas vías de administración.

Luego de la administración de una dosis única de 90 mg de enfuvirtida aplicada como inyección subcutánea en la región del abdomen en 12 pacientes infectados por el VIH-1, se observaron los siguientes valores: media de la C_{max} (\pm DE) de $4,59 \pm 1,5$ $\mu\text{g/ml}$, AUC de $55,8 \pm 12,1$ $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ y media de T_{max} de 8 horas (extremos: 3-12 horas). La biodisponibilidad absoluta (con una dosis de 90 mg i.v. como referencia) fue de $84,3 \pm 15,5\%$.

En un grupo de 11 personas infectadas por el VIH-1, se confirmaron los siguientes valores luego de la inyección subcutánea de 90 mg de FUZEON® en combinación con otros agentes antirretrovirales: la media de la C_{max} en estado de equilibrio (\pm DE) fue de $5,0 \pm 1,7$ $\mu\text{g/ml}$, la C_{resid} de $3,3 \pm 1,6$ $\mu\text{g/ml}$, el AUC_{0-12h} de $48,7 \pm 19,1$ $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ y la media del T_{max} de 4 horas (extremos: 4-8 horas).

Con dosis que oscilaron entre los 45 y 180 mg, la absorción subcutánea de la enfuvirtida es proporcional a la dosis administrada. Con una dosis de 90 mg la absorción es comparable, independientemente del sitio de aplicación, ya sea en el abdomen, el muslo o el brazo.

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

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

Distribución

Luego de la administración de una dosis de 90 mg de enfuvirtida por vía endovenosa (N = 12), el volumen de distribución en estado de equilibrio (\pm DE) fue de $5,5 \pm 1,1$ l.

En el plasma de los pacientes infectados por el VIH-1 la enfuvirtida se une a las proteínas plasmáticas en un 92% dentro de un rango de concentraciones de 2 a 10 μ g/ml. Se une preponderantemente a la albúmina y en menor grado a la glucoproteína α -1 ácida. Las siguientes drogas: saquinavir, nelfinavir, lopinavir, efavirenz, nevirapina, amprenavir, itraconazol, midazolam y warfarina no han logrado despojar a la enfuvirtida de sus puntos de unión. Por otra parte, tampoco ésta ha desplazado al efavirenz, al amprenavir, al midazolam ni a la warfarina de sus sitios de unión (se citan todos los medicamentos investigados).

Metabolismo

Teniendo en cuenta que se trata de un péptido, la enfuvirtida debería ser catabolizada para transformarse en sus aminoácidos constituyentes, con un reciclaje ulterior de los aminoácidos dentro del organismo.

Se han realizado estudios *in vitro* con microsomas humanos que han demostrado que la enfuvirtida no inhibe las isoenzimas del sistema del citocromo P450.

En los estudios *in vitro* realizados con microsomas y hepatocitos humanos ha quedado demostrado que la hidrólisis del grupo amida de la fenilalanina carboxiterminal determina un metabolito desamidado, cuya formación no depende del NADPH. Luego de la administración de enfuvirtida se ha detectado la presencia de este metabolito en el plasma humano con un valor del AUC que varía entre el 2,4-15% del AUC de la enfuvirtida.

Eliminación

Aún no se han realizado los estudios de balance de masa que permitan determinar las vías de eliminación de la enfuvirtida en el ser humano. En los roedores se ha observado que 7 días después de la administración de una dosis de 3 H-enfuvirtida la radioactividad sólo se ha hallado en parte en las heces y que se produce una retención de la radioactividad a nivel de los músculos del esqueleto.

Luego de la administración de una dosis única de 90 mg por vía subcutánea (N=12), la vida media de eliminación (\pm DE) de la enfuvirtida fue de $3,8 \pm 0,6$ hora y su clearance promedio (\pm DE) de $24,8 \pm 4,1$ ml/h/kg.

Luego de la administración por vía subcutánea de 2 dosis diarias de 90 mg de enfuvirtida en combinación con otros antirretrovirales en 11 personas infectadas por el VIH-1, el clearance promedio (\pm DE) fue de $30,6 \pm 10,6$ ml/h/kg



LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 13.336.785



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

Propiedades farmacocinéticas en determinados grupos de pacientes

Insuficiencia hepática

No se han investigado las propiedades farmacocinéticas de la enfuvirtida en los pacientes que presentan alguna alteración de la función hepática.

Insuficiencia renal

Aún no se han realizado los estudios específicos sobre las propiedades farmacocinéticas de la enfuvirtida en los pacientes con alguna alteración de la función renal o en hemodiálisis. Sin embargo, el análisis de las concentraciones plasmáticas durante el transcurso de los ensayos clínicos ha demostrado que el clearance plasmático de la enfuvirtida no se modifica en forma clínicamente significativa en aquellos pacientes cuyo clearance de creatinina es superior a los 35 ml/minutos. Aún se desconoce la implicancia en los pacientes cuyo clearance de creatinina es inferior a 35 ml/minuto.

Sujetos de edad avanzada

No se han investigado las propiedades farmacocinéticas de la enfuvirtida en los pacientes mayores de 65 años de edad.

Sexo y peso corporal

El análisis de las concentraciones plasmáticas en los pacientes incorporados en los estudios de investigación clínica ha demostrado que el valor del clearance de la enfuvirtida es alrededor de un 20% inferior en la mujer, independientemente del peso, y que dicho valor aumenta o disminuye con la masa corporal, independientemente del sexo (superior al 20% en un sujeto de 100 kg e inferior al 20% en un sujeto de 40 kg en comparación con un peso de referencia de 70 kg). No es necesario efectuar ningún ajuste posológico dado que estas variaciones no revisten ninguna significación clínica.

Raza

El análisis de las concentraciones plasmáticas observadas en los pacientes incluidos en los ensayos clínicos ha demostrado que el clearance de la enfuvirtida era comparable entre los pacientes de raza negra y blanca. En otros estudios farmacocinéticos tampoco se observaron diferencias entre los sujetos de raza asiática y los de raza blanca luego de la corrección de la exposición en función del peso corporal.

Pacientes pediátricos

Se han investigado las propiedades farmacocinéticas de la enfuvirtida en 32 niños cuyas edades oscilaban entre los 3 y 16 años con dosis de 0,5 a 2,5 mg/kg. Actualmente solamente se dispone de algunos datos limitados sobre las propiedades farmacocinéticas en los niños menores de 6 años de edad.

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

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

Con la administración de una dosis de 2 mg/kg dos veces por día (hasta un máximo de 90 mg, dos veces por día) se han confirmado las concentraciones plasmáticas de la enfuvirtida similares a las observadas en los pacientes adultos que recibieron dos dosis diarias de 90 mg.

En 20 pacientes cuyas edades oscilaban entre los 5 y 16 años tratados con la dosis de 2 mg/kg, dos veces por día, aplicada en la región superior del brazo, la cara anterior del muslo o en el abdomen, se observaron los siguientes valores: media del AUC en estado de equilibrio de $51,4 \pm 22,8 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, C_{max} de $5,81 \pm 2,35 \mu\text{g/ml}$ y C_{resid} de $2,82 \pm 1,46 \mu\text{g/ml}$.

Ninguno de los niños debió discontinuar el tratamiento con Fuzeon como medida de seguridad; sin embargo, en 2 casos se debió interrumpir el tratamiento en función de su aversión a las inyecciones. En los estudios clínicos se observaron las mismas reacciones adversas en los niños infectados por el VIH-1 de 3 a 16 años que en los pacientes adultos.

Datos Clínicos Preliminares

La enfuvirtida no ha demostrado poseer ningún potencial mutagénico ni clastogénico en una serie de ensayos *in vivo* e *in vitro*, entre ellos la prueba de Ames (ensayo de mutación inversa sobre microorganismos), una prueba de mutación genética (sobre células de mamíferos) realizada sobre células de ovario de hámsters chinos (AS52) y la prueba del micronúcleo *in vivo* en el ratón.

A partir de las investigaciones realizadas en modelos animales – pero no en el marco de los estudios clínicos – se han observado ciertas reacciones adversas con la administración de concentraciones similares a las que se utilizan en el hombre y que podrían ser importantes para una aplicación clínica: algunos estudios realizados con cobayos han demostrado que la enfuvirtida podía desencadenar una reacción de hipersensibilidad de contacto retardada.

No se ha confirmado ningún efecto adverso de la enfuvirtida sobre la fertilidad en ratones masculinos y femeninos, aún con la administración de dosis 0,7, 2,5 y 8,3 veces superiores a la dosis diaria subcutánea (en mg/kg) recomendada para los adultos.

La enfuvirtida no ha ocasionado ningún efecto nocivo sobre el desarrollo embrionario (potencial teratogénico y/o embriotóxico) durante el transcurso de los estudios realizados en ratas y conejos.

No se han llevado a cabo estudios a largo plazo sobre el potencial cancerígeno de la enfuvirtida en modelos animales.

Posología y formas de administración

Posología habitual

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

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

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

Pacientes adultos

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

Es necesario aplicar cada inyección en un sitio diferente de la anterior, evitando aquellos lugares que evidencien signos de reacción local a una aplicación anterior. Fuzeon no se debe inyectar jamás en un lunar, una cicatriz o una zona de equimosis, ni en la región cercana al ombligo. Para obtener mayor información sobre la preparación de la solución inyectable de Fuzeon, (véanse *Observaciones Particulares; Observaciones sobre la manipulación e Información para el Paciente; Instrucciones para la Auto-Administración de Fuzeon*).

La eventual discontinuación del tratamiento se debe resolver según el criterio del médico, quien deberá adoptar esta decisión en función de cada caso en particular, sobre la base del título viral y a los niveles de las células CD₄ como así también teniendo en cuenta las opciones terapéuticas individuales.

Instrucciones posológicas especiales

Pacientes pediátricos

Los datos disponibles no permiten establecer las recomendaciones posológicas para la administración de Fuzeon a los niños menores de 6 años de edad. Los estudios en niños de 6 años y mayores de esa edad aún se encuentran en marcha; se cuenta ya con datos limitados en materia de inocuidad, farmacocinética y posología correspondientes a este grupo etario (véase *Farmacocinética*).

Insuficiencia renal

No es necesario efectuar un ajuste posológico en los pacientes cuyo clearance de creatinina sea superior a 35 ml/minuto. Los datos disponibles no permiten establecer recomendaciones posológicas para los pacientes con insuficiencia renal cuyo clearance de la creatinina sea inferiores a los 35 ml/minutos ni para los pacientes en diálisis (véase *Farmacocinética*).

Insuficiencia hepática

Los datos disponibles actualmente no permiten establecer recomendaciones posológicas para aquellos pacientes que sufran insuficiencia hepática (véase *Farmacocinética*).


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


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

2281



Modo de administración

Fuzeon se debe administrar exclusivamente por inyección subcutánea (*véase también Observaciones Particulares; Observaciones sobre la manipulación*).

Contraindicaciones

Antecedentes de hipersensibilidad sistémica a la enfuvirtida o a alguno de sus excipientes. Las reacciones en el sitio de la inyección no se consideran como manifestaciones de una hipersensibilidad sistémica.

Precauciones y advertencias

Como ocurre con otros agentes antirretrovirales, Fuzeon se prescribe en el marco de un tratamiento combinado.

Los pacientes deben ser informados que Fuzeon no cura la infección causada por el VIH-1 y que no previene el riesgo de transmisión del VIH a través del contacto sexual o de la contaminación sanguínea. Por consiguiente, los pacientes deben continuar empleando las medidas preventivas apropiadas.

Reacciones en el sitio de inyección

Luego de la administración de Fuzeon la inmensa mayoría de los pacientes presenta reacciones en el sitio de inyección (RSI).

En los estudios clínicos, se ha comprobado que fue necesario administrar un tratamiento analgésico en 9% de los pacientes debido a las RSI. A menudo se han comprobado reacciones locales en varios sitios de aplicación de las inyecciones. Es necesario recomendar a los pacientes leer muy atentamente las "Instrucciones para la Auto-Administración de Fuzeon" para poder aprender a aplicar correctamente la inyección del producto e identificar los síntomas de alguna reacción cutánea o una infección localizada.

Reacciones de hipersensibilidad sistémica

El tratamiento con enfuvirtida se ha asociado ocasionalmente con ciertas reacciones de hipersensibilidad y, en algunos casos, estas reacciones de hipersensibilidad se han repetido frente a un nuevo desafío con la readministración del producto. Estas reacciones de hipersensibilidad comprenden rash, fiebre, náuseas y vómitos, escalofríos, rigidez, hipotensión y un aumento en el nivel de las transaminasas hepáticas séricas. Entre las otras reacciones adversas que se podrían asociar con una reacción inmunológica cabe mencionar las reacciones a los complejos inmunes primarios, la opresión respiratoria, la glomerulonefritis y el síndrome de Guillain-Barré.

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

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

Los pacientes que presenten signos y/o síntomas de alguna reacción de hipersensibilidad sistémica deberán suspender el tratamiento con enfuvirtida y consultar de inmediato a un médico. En el caso de los signos y síntomas de hipersensibilidad sistémica que pudiesen evocar una relación causal posible con la enfuvirtida, no se deberá reiniciar el tratamiento. Aún no se ha logrado identificar a los factores de riesgo que permitan predecir la incidencia o la intensidad de las reacciones de hipersensibilidad a la enfuvirtida. Teóricamente, la administración de Fuzeon puede inducir la formación de anticuerpos anti-enfuvirtida que provocan reacciones cruzadas con la glucoproteína gp41 del VIH. En caso de ocurrir, existe un riesgo de obtener resultados falso-positivos en los exámenes serológicos ELISA del VIH. Los efectos de Fuzeon aún no han sido investigados específicamente en las personas que no se encuentran infectadas por el VIH-1.

La inocuidad y las propiedades farmacocinéticas de la enfuvirtida aún no se han investigado en los niños menores de 6 años de edad. En la actualidad, solamente se dispone de datos limitados sobre la eficacia del principio activo en los niños mayores de 6 años y mayores.

Los estudios clínicos con Fuzeon han incluido un número demasiado limitado de personas de edad avanzada (≥ 65 años) como para poder determinar si estos sujetos reaccionan en forma diferente a los pacientes más jóvenes.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Este medicamento no se debe administrar durante el embarazo, salvo en aquellos casos en que se considere absolutamente imprescindible.

Durante el transcurso de los estudios teratogénicos llevados a cabo en ratas y conejos con la administración de dosis 8,9 veces superiores a las concentraciones terapéuticas máximas estimadas para el hombre (véase Datos clínicos preliminares) no se ha confirmado que la enfuvirtida posea efectos nocivos sobre el desarrollo embrionario. Sin embargo, no existen estudios adaptados y estandarizados para las mujeres embarazadas. Dado que los estudios de reproducción en los modelos animales no permiten predecir todos los efectos para el ser humano, Fuzeon no se debe utilizar durante el embarazo, salvo en aquellos casos en que el beneficio esperado justifique el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

No se sabe si en el ser humano la enfuvirtida es eliminada a través de la leche materna.

Estudios realizados en ratas han demostrado que algunos rastros de radioactividad eran detectados en la leche de las ratas que habían amamantado a sus crías luego de la administración de enfuvirtida radiomarcada. Aún no se ha confirmado si la radioactividad hallada en la leche proviene de la enfuvirtida radiomarcada o de los metabolitos radiomarcados de la enfuvirtida (por ejemplo: fragmentos de aminoácidos y de péptidos).

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

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

Se debe recomendar a las madres que no amamenten a sus hijos mientras reciban Fuzeon en función del riesgo potencial de transmisión del virus VIH y de las reacciones adversas de la enfuvirtida en el lactante.

Efecto sobre la capacidad para conducir vehículos y para operar herramientas o utilizar maquinarias

No se han realizado los estudios correspondientes. Nada parece indicar que la enfuvirtida podría alterar de algún modo la capacidad para conducir vehículos u operar maquinarias. Es conveniente tener en cuenta el perfil de efectos adversos de Fuzeon (véase Reacciones adversas). Los pacientes que sientan vértigo durante el tratamiento con Fuzeon deberán consultar con su médico antes de conducir automóviles y utilizar maquinarias o herramientas.

Interacciones

Interacciones farmacocinéticas / farmacodinámicas

No cabe esperar ningún tipo de interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas con la administración simultánea de enfuvirtida y los medicamentos metabolizados por las isoenzimas del sistema del citocromo CYP450.

Hasta este momento no se ha confirmado ninguna interacción con otros agentes antirretrovirales que justifique un ajuste posológico de la enfuvirtida o de los otros medicamentos antirretrovirales.

Interacciones clínicas

Influencia de la enfuvirtida sobre el metabolismo de los medicamentos concomitantes

Los resultados de un estudio *in vitro* realizado sobre los microsomas humanos han demostrado que la enfuvirtida no es un inhibidor de las isoenzimas del sistema del citocromo P 450; por lo tanto, no posee ningún efecto sobre el metabolismo de aquellos medicamentos cuya biotransformación se debe a dichas enzimas.

En un estudio *in vivo* sobre el metabolismo en el ser humano, se ha observado que la enfuvirtida administrada según la posología recomendada de dos dosis diarias de 90 mg no ha logrado inhibir el metabolismo de los sustratos de las isoenzimas CYP3A4 (dapsona), CYP2D6 (debrisoquina), CYP1A2 (cafeína), CYP2C19 (mefenitoína) ni CYP2E1 (clorzoxazona).



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



ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 19.139.067
APDQERADA

Influencia de la administración de medicamentos concomitantes sobre el metabolismo de la enfuvirtida

En los estudios específicos destinados a observar las interacciones farmacocinéticas, la administración concomitante de ritonavir (N = 12), de saquinavir / ritonavir (M = 12) y de rifampicina (N = 12) no ha producido modificaciones clínicamente significativas de las propiedades farmacocinéticas de la enfuvirtida (véase Tabla 5).

Tabla 5. Efecto de ritonavir, saquinavir / ritonavir y rifampicina sobre la propiedad farmacocinética de la enfuvirtida en estado de equilibrio (dos dosis diarias de 90 mg)¹.

| Medicamento combinado con enfuvirtida | Posología del medicamento combinado | N |
|---------------------------------------|-------------------------------------|----|
| Ritonavir | 200 mg, 2/día, 4 días | 12 |
| Saquinavir / ritonavir | 1000/ 100 mg, 2/día, 4 días | 12 |
| Rifampicina | 600 mg, 1/día, 10 días | 12 |

| Medicamento combinado con enfuvirtida | Variación de los parámetros farmacocinéticos de la enfuvirtida ² IC 90% [%] | | |
|---------------------------------------|---|-------------------|----------------------|
| | C _{max} | AUC | Concentración Mínima |
| Ritonavir | +24 (+9 a +41) | +22 (+8 a +37) | +14 (+2 a +28) |
| Saquinavir/ritonavir | ∅ | +14 (+5 a +24) | +26 (+17 a +35) |
| Rifampicina | ∅ | ∅ | -15 (-22 a -7) |

¹ Todos los análisis se han realizado en pacientes VIH-1 positivos según un plan con permutación de los tratamientos secuenciales.
² + = aumento; - = disminución; ∅ = efecto neutro (+ o - : < 10%)

Reacciones adversas

Experiencia adquirida durante de los estudios clínicos

El perfil de seguridad correspondiente al empleo de Fuzeon se basa en la observación de 1.192 pacientes tratados por lo menos con una dosis de enfuvirtida durante el curso de las diferentes ensayos clínicos. La población seleccionada para el estudio de seguridad incluyó a 1.153 pacientes adultos, de los cuales 608 recibieron la dosis recomendada durante periodos de más de 24 semanas, y 39 pacientes pediátricos.

La evaluación de los efectos adversos relacionados con el tratamiento en los pacientes adultos se basa en los resultados acumulados a la semana 24 en dos estudios aleatorios y controlados de Fase III, conocidos como TORO-1 (T20-301) y TORO-2 (T20-302) llevados a cabo en pacientes infectados con el VIH-1.

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

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

Se administraron dos dosis diarias de 90 mg de enfuvirtida aplicada por inyección subcutánea a 663 pacientes en combinación con un tratamiento antirretroviral optimizado (TO). El grupo de control de 334 pacientes recibió únicamente el tratamiento optimizado.

El tratamiento antirretroviral optimizado (TO) administrado a estos pacientes adultos con infección causada por el virus VIH-1 anteriormente tratados con (y/o que presentaran una resistencia debidamente documentada y/o una intolerancia a) inhibidores nucleósidos y no nucleósidos de la transcriptasa inversa y antiproteasas comprendía de 3 a 5 agentes antirretrovirales seleccionados en función de los antecedentes terapéuticos del paciente como así también de la evaluación, con inclusión de la resistencia genotípica y fenotípica.

Reacciones en el Sitio de Inyección (RSI)

Los efectos adversos observados con mayor frecuencia luego de la administración de Fuzeon consistieron en reacciones en el sitio de inyección (RSI) que se manifestaron en el 98% de los 663 pacientes incluidos en los estudios TORO-1 y TORO-2 (*véase la Tabla 3*). El 3% de los pacientes debieron discontinuar el tratamiento con Fuzeon por causa de RSI.

La gran mayoría de las RSI (85,6% en TORO-1 y TORO-2) se produjeron durante la primera semana de administración y se asociaron con dolor o malestar de grado leve a moderado en el sitio de la inyección sin llegar a limitar de ningún modo la actividad cotidiana. El 9,4% de los pacientes presentaron reacciones en el sitio de inyección que requirieron la administración de un tratamiento analgésico o limitaron de algún modo sus actividades cotidianas. La intensidad del dolor y del malestar asociados con las RSI no aumentó a medida que se avanzaba con el tratamiento.

Los signos y síntomas característicos de las reacciones en el sitio de inyección han durado menos de 7 días y el número de lesiones claramente visibles en ocasión de las diversas visitas de control fue inferior a 5 en el 77% de los pacientes.

Se observaron infecciones en el sitio de inyección (incluyendo casos de abscesos y celulitis) en 1,1% de los pacientes.



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



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

Tabla 6. Resumen de los signos y síntomas característicos de las reacciones localizadas en el sitio de inyección en el marco de los estudios de investigación clínico TORO-1 y TORO-2 (% de pacientes que participaron).

| N = 663 | | | |
|--|--------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| % de pacientes que abandonaron el estudio debido a RSI | 3 % | | |
| Tipo de Evento | Fuzeon + TO ^a | % de eventos con reacciones Grado 3 | % de eventos con reacciones Grado 4 |
| Dolor / Malestar | 94,6% | 9,4% ^b | 0% ^b |
| Induración | 89,3% | 41,4% ^c | 16,0% ^c |
| Eritema | 89,0% | 22,0% ^d | 9,8% ^d |
| Nódulos y quistes | 75,9% | 25,8% ^e | 0% ^e |
| Prurito | 61,8% | 3,9% ^f | ND |
| Equimosis | 48,0% | 7,5% ^g | 4,7% ^g |

- (a) Independientemente de la intensidad (Grado)
 (b) Grado 3 = Dolor intenso que requiere la administración de analgésicos (o analgésicos narcóticos) durante < 72 horas) y / o con limitación de las actividades cotidianas; Grado 4 = dolor intenso que requiere la internación o la prolongación de una internación, o que lleva a un desenlace fatal o que involucra un estado de discapacidad / incapacidad significativa o persistente, o que compromete el pronóstico vital y constituye una amenaza para la vida del paciente, o clínicamente significativo.
 (c) Grado 3 = ≥ 25 mm, pero un diámetro medio < 50 mm; Grado 4 = diámetro medio ≥ 50 mm.
 (d) Grado 3 = ≥ 50 mm, pero un diámetro medio < 85 mm; Grado 4 = diámetro medio ≥ 85 mm.
 (e) Grado 3 = ≥ 3 cm; grado 4 = con drenaje.
 (f) Grado 3 = Refractario al tratamiento localizado o que requiere un tratamiento por vía general (ya sea oral o parenteral); Grado 4 = No definido.
 (g) Grado 3 = ≥ 3 cm pero ≤ 5 cm; Grado 4 = > 5 cm

Otros efectos adversos

Ocasionalmente se han asociado ciertas reacciones de hipersensibilidad con el tratamiento con enfuvirtida ($\leq 1\%$); en algunos casos aislados las manifestaciones de hipersensibilidad se han repetido en ocasión de una nueva administración del producto (véase Precauciones y advertencias).

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

ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 38.139.067
 APODERADA

Las reacciones alérgicas observadas con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Fuzeon y un tratamiento de base han sido: reacciones en el sitio de inyección (98%); diarrea (26,8%); náuseas (20,1%) y fatiga (16,1%). Estos síntomas se han observado también en los pacientes que recibían solamente el tratamiento de base: diarrea (33,5%), náuseas (23,7%) y fatiga (17,4%).

En la Tabla 7 se informan los efectos adversos en relación con el tratamiento (en % de pacientes) observados durante los estudios de Fase III realizados en pacientes adultos, sin considerar las reacciones en el sitio de la inyección e independientemente del grado de intensidad y de la causalidad. Solamente se han tenido en cuenta aquellos síntomas con una incidencia $\geq 2\%$ y observados con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Fuzeon. No se han incluido los síntomas identificados con mayor frecuencia en el grupo de control (TO).

Tabla 7. Porcentaje de pacientes que presentaron efectos adversos atribuidos al tratamiento (con exclusión de las reacciones en el sitio de inyección, con una incidencia $\geq 2\%$ y que se manifestaron con una frecuencia superior en los pacientes tratados con Fuzeon): Resultados acumulados a la semana 24 de los Estudios clínicos T20-301 / T20-302.

| Efecto Adverso (por órgano o sistema corporal) | Fuzeon+TO (N = 663) (en %) | TO (N = 334) (en %) |
|---|----------------------------------|---------------------------|
| Trastornos del Sistema Nervioso: | | |
| Neuropatía periférica | 8,9 | 6,3 |
| Disgeusia | 2,4 | 1,5 |
| Trastornos psiquiátricos: | | |
| Insomnio | 11,3 | 8,7 |
| Depresión | 8,6 | 7,2 |
| Ansiedad | 5,7 | 3,0 |
| Trastornos respiratorias: | | |
| Tos | 7,4 | 5,4 |
| Infecciones: | | |
| Sinusitis | 6,2 | 2,1 |
| Herpes simple | 5,0 | 3,9 |
| Papiloma cutáneo | 4,2 | 1,5 |
| Gripe | 3,9 | 1,8 |
| Trastornos Generales: | | |
| Pérdida de peso corporal | 6,5 | 5,1 |
| Pérdida del apetito | 6,3 | 2,4 |
| Astenia | 5,7 | 4,2 |
| Anorexia | 2,6 | 1,8 |
| Síndrome pseudo-gripal | 2,3 | 0,9 |

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.338.788

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

Tabla 7. Porcentaje de pacientes que presentaron efectos adversos atribuidos al tratamiento (con exclusión de las reacciones en el sitio de inyección, con una incidencia $\geq 2\%$ y que se manifestaron con una frecuencia superior en los pacientes tratados con Fuzeon): Resultados acumulados a la semana 24 de los Estudios clínicos T20-301 / T20-302. (Continuación).

| Efecto Adverso (por órgano o sistema corporal) | Fuzeon+TO (N = 663) (en %) | TO (N = 334) (en %) |
|---|----------------------------------|---------------------------|
| Trastornos de la piel: Prurito ^(*) | 5,1 | 4,2 |
| Trastornos osteomusculares: Mialgia | 5,0 | 2,4 |
| Trastornos gastrointestinales: Constipación | 3,9 | 2,7 |
| Dolores Epigástricos | 3,0 | 2,7 |
| Pancreatitis | 2,4 | 0,9 |
| Trastornos oculares: Conjuntivitis | 2,4 | 0,9 |
| Trastornos del sistema linfático y sanguíneo: Linfadenopatía | 2,3 | 0,3 |

(*) sin otra indicación.

Se registró una tasa más alta de neumonía bacteriana (se incluyó en el análisis la bronconeumonía y acontecimientos relacionados) entre los tratados con Fuzeon + BO en los estudios TORO 1 y TORO 2 que en el grupo de control con el régimen de BO solo (6,6 y 0,6 pacientes con episodios de neumonía por 100 años-paciente, 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 años-paciente de observación; grupo comparativo: 3.501 años-paciente 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.

Efectos adversos frecuentes ($>1/100$, $< 1/10$)

Infecciones

Candidiasis bucal, Herpes simple, papiloma cutáneo, gripe, foliculitis, sinusitis.

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

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

Trastornos del sistema linfático y sanguíneo

Modificaciones anormales en los parámetros de laboratorio (véase *Exámenes*).
Linfadenopatía.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Pérdida de peso corporal, pérdida del apetito, anorexia.

Trastornos Psiquiátricos

Depresión y ansiedad.

Trastornos del Sistema Nervioso

Cefalea, trastornos neurológicos, neuropatía periférica, aturdimiento (con exclusión del vértigo propiamente dicho), disgeusia.

Trastornos oculares

Conjuntivitis.

Trastornos respiratorios

Tos.

Trastornos gastrointestinales

Constipación, dolor epigástrico, dolor de garganta, pancreatitis.

Trastornos de la piel

Prurito (sin otra indicación), sudoración nocturna, sequedad de la piel, aumento de la transpiración.

Trastornos osteomusculares

Mialgias, artralgias, dolor dorso-lumbar, dolor en las extremidades, calambres musculares, astenia.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.J.: 13.336.789

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

Exámenes

Tabla 8. Porcentaje de pacientes con anomalías en los parámetros de laboratorio (con una incidencia $\geq 2\%$ y una frecuencia superior en los pacientes tratados con Fuzeon); Resultados Acumulados a la Semana 24 de los Estudios Clínicos T20-301 / T20-302.

| Parámetros de Laboratorio | Valores determinados | Fuzeon+ TO N = 663 | TO N = 334 |
|-----------------------------|-------------------------------------|-----------------------|---------------|
| Eosinófilos (*) | | | |
| 1-2x LSN (0,7 g/l) | 0,7 – 1,4 g/l | 8,3 % | 1,5% |
| > 2 x LSN (0,7 g/l) | > 1,4 g/l | 1,8% | 0,9% |
| Amilasa (U/l) | | | |
| Grado 3 | > 2-5 x LSN | 6,2% | 3,6% |
| Grado 4 | > 5 x LSN o pancreatitis clínica | 0,9% | 0,6% |
| Lipasa (U/l) | | | |
| Grado 3 | >2-5x LSN | 5,9% | 3,6% |
| Grado 4 | >5x LSN | 2,3% | 1,8% |
| Triglicéridos (mmol/l) | | | |
| Grado 3 | > 1000 mg/dl | 8,9% | 7,2% |
| Parámetros de Laboratorio | Valores determinados | Fuzeon+ TO N = 663 | TO N = 334 |
| ALT | | | |
| Grado 3 | > 5-10x LSN | 3,5% | 2,1% |
| Grado 4 | > 10x LSN | 0,9% | 0,6% |
| AST | | | |
| Grado 3 | >5-10x LSN | 3,6% | 3,0% |
| Grado 4 | >10x LSN | 1,2% | 0,6% |
| Creatino-fosfoquinasa (U/l) | | | |
| Grado 3 | >5-10x LSN | 5,9% | 3,6% |
| Grado 4 | >10x LSN | 2,3% | 3,6% |
| Gamma-GT (U/l) | | | |
| Grado 3 | >5-10x LSN | 3,5% | 3,3% |
| Grado 4 | >10x LSN | 2,4% | 1,8% |
| Hemoglobina (g/dl) | | | |
| Grado 3 | 6,5-7,9 g/dl | 1,5% | 0,9% |
| Grado 4 | > 6,5 g/dl | 0,6% | 0,6% |

G/l = $10^9/l$

(*) La eosinofilia no se hallaba relacionada con los episodios clínicos de hipersensibilidad a la enfuvirtida.

LSN \geq límite superior al normal

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 13.336.789

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

Efectos adversos raros (>1/10.000, < 1/1.000)

Los efectos adversos informados a continuación se han observado en uno o varios pacientes. Sin embargo, aún no se ha podido confirmar ninguna relación de causalidad entre estos episodios y la administración de Fuzeon.

Trastornos del sistema linfático y sanguíneo

Trombopenia, neutropenia y fiebre.

Trastornos del Sistema Inmune

Reacción de mayor hipersensibilidad al abacavir

Trastornos endocrinos y trastornos del metabolismo y de la nutrición

Hiperglucemia

Trastornos renales y urinarios

Glomerulonefritis, insuficiencia renal.

Trastornos del sistema nervioso

Síndrome de Guillain-Barré (con un desenlace fatal), parálisis de los músculos abductores.

Sobredosificación

Hasta este momento no se ha observado ningún caso de sobredosis.

En el marco de un estudio de investigación clínica se administró una dosis máxima de 180 mg a 12 pacientes en una única inyección aplicada por vía subcutánea. Estos pacientes no presentaron ninguna reacción adversa que no se hubiese observado con la administración del fármaco según la posología recomendada.

No existe ningún antídoto específico para la enfuvirtida en casos de sobredosis. La terapia para la sobredosis consiste en un tratamiento sintomático.

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. A. Posadas: 4658-7777 / 4654-6648.

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

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



Observaciones particulares

Incompatibilidades

Fuzeon no se debe mezclar con otros medicamentos con excepción del disolvente (el agua estéril para soluciones inyectables).

Influencia sobre los métodos de diagnóstico

Teóricamente, la administración de Fuzeon puede llegar a inducir la formación de anticuerpos anti-enfuvirtida pudiendo desencadenar reacciones cruzadas con la glucoproteína gp41 del VIH. En tal caso, existe el riesgo de obtener un resultado falso-positivo en el ensayo ELISA de serología VIH. En estos casos se debe realizar una prueba confirmatoria por *Western blot* (resultado negativo esperado).

Respecto de las modificaciones anormales en los parámetros de los análisis de laboratorio, (véanse *Exámenes y Reacciones adversas*).

Estabilidad

El medicamento sólo se podrá utilizar hasta la fecha de vencimiento indica en el envase.

La solución inyectable de Fuzeon reconstituida se puede conservar como máximo durante 24 horas a una temperatura de 2° C a 8° C (en la heladera) en el vial original y protegido de la luz.

Observaciones respecto de la conservación

No existe ninguna condición particular para la conservación del polvo de Fuzeon y para el disolvente (agua estéril para soluciones inyectables).

Observaciones sobre la manipulación

Fuzeon no se debe mezclar con otros medicamentos con excepción del disolvente suministrado (agua estéril para soluciones inyectables).

Los pacientes y el personal médico deben aprender a utilizar las técnicas de asepsia para la administración de Fuzeon con el objeto de evitar infecciones en el sitio de la inyección. Los pacientes deben ser entrenados adecuadamente para poder preparar la solución y aplicar la auto-inyección, y deberán leer atentamente el prospecto interno con la información sobre el producto. La primera inyección se deberá aplicar en presencia de un profesional de la salud para su control. Por otra parte, se deberán reevaluar periódicamente los conocimientos del paciente sobre los métodos de asepsia y el procedimiento de auto-inyección. Se deberá advertir a los pacientes sobre el empleo de agujas y jeringas ya utilizadas; deberán aprender a eliminar los residuos con absoluta seguridad y en el mantenimiento del recipiente fuera del alcance de los niños. A tal efecto es conveniente que utilicen un recipiente no perforable y que conozcan el lugar de su traslado final cuando éste se encuentre lleno.


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


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

La solución inyectable de Fuzeon solamente se deberá reconstituir con 1,1 ml de agua estéril para soluciones inyectables. Luego de adicionar el disolvente, golpear suavemente el vial con el dedo índice durante unos 10 segundos, luego dejar reposar a la temperatura ambiente hasta lograr la disolución completa del liofilizado. La disolución puede llevar hasta 45 minutos. Efectuar un control visual de la solución reconstituida antes de utilizar la misma para verificar que se encuentre límpida y no contenga ningún remanente de polvo no disuelto, burbujas o partículas. Si se observaran partículas extrañas en suspensión, no se deberá utilizar la solución: se deberá devolver este vial al farmacéutico.

Fuzeon no contiene ningún agente conservante. Una vez reconstituida, la solución debe ser inyectada cuanto antes. Si la solución reconstituida no fuera administrada de inmediato, se deberá conservar en la heladera (a una temperatura de 2° C a 8° C) y utilizar dentro del lapso de 24 horas. Antes de aplicar la inyección, se permitirá que la solución reconstituida conservada en la heladera vuelva a tomar la temperatura del ambiente. Se deberá controlar nuevamente el vial para verificar que la solución se encuentre límpida y sin remanentes de polvo no disueltos, burbujas y partículas.

Proceder a la aplicación de la inyección por vía subcutánea en la región superior del brazo, en el abdomen o en la cara anterior del muslo. Cada inyección se deberá aplicar en un sitio diferente al anterior y que no presente ningún tipo de reacción localizada a alguna inyección anterior. Fuzeon no se debe inyectar jamás en un lunar, una cicatriz o una zona de equimosis ni en la región cercana al ombligo. Los viales están destinados exclusivamente a un uso único: cualquier fracción de solución no utilizada deberá ser eliminada.

Se deberá recomendar a los pacientes consultar con su médico sobre cualquier duda o todo aspecto relacionado con la administración de Fuzeon. Deberán aprender a reconocer los síntomas de las reacciones en el sitio de la inyección y a diferenciar aquellos casos en que deberán consultar con su médico respecto de este tipo de reacciones.

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.

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

Presentación

Envase Pack con : 60 viales con polvo para solución inyectable
60 viales de disolvente
60 jeringas de 3 ml
60 jeringas de 1 ml
180 toallitas empapadas en alcohol

Pack con: 60 viales con polvo para solución inyectable
60 viales de disolvente

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.134.067
APODERADA

2281



Elaborado por :

F. Hoffmann-La Roche S.A.,
Basilea, Suiza

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: Enero 2011.
CDS: 4.0S.

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

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

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea atentamente el prospecto de envase antes de comenzar a tomar o utilizar este medicamento. Este medicamento le ha sido recetado a usted a título personal en base a una prescripción médica. Por consiguiente, no es conveniente que usted lo pase o recomiende a otras personas, aunque éstas puedan presentar los mismos síntomas que usted. En efecto, este medicamento podría perjudicar su salud.

Conserve este prospecto de envase para poder releerlo en otra oportunidad.

Fuzeon®
Roche

¿Qué es Fuzeon y cuándo se utiliza?

Fuzeon contiene enfuvirtida como principio activo y pertenece a la clase de los inhibidores de la fusión. Impide que el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH, el virus que produce SIDA) penetre en las células que éste ha seleccionado como "blanco" en su sangre (conocidas como células CD₄ o células T). Como consecuencia del bloqueo que ejerce Fuzeon, el VIH no puede entrar en contacto con la membrana celular. En otras palabras, el VIH no puede penetrar en la célula y, por consiguiente, no logra multiplicarse, ya que para ello requeriría el ADN de la célula huésped.

Fuzeon se utiliza en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de adultos y adolescentes mayores de 16 años de edad infectados con el VIH y en los cuales otros medicamentos anti-VIH no hayan logrado detener la replicación viral. Su médico le ha recetado Fuzeon para mantener un mejor control de su infección por el VIH.

Usted solamente deberá utilizar Fuzeon en combinación con otros agentes anti-VIH. No se debe utilizar Fuzeon en monoterapia (como único fármaco) contra el VIH.

Fuzeon no puede curar la infección causada por el VIH ni el SIDA. Todavía se desconocen los efectos a largo plazo de Fuzeon. Aún administrando un tratamiento combinado de Fuzeon con otros medicamentos anti-VIH, existe la posibilidad de que se produzcan infecciones u otras enfermedades generalmente asociadas con la infección por el VIH. Por este motivo es sumamente importante que usted continúe consultando con su médico durante el tratamiento con Fuzeon.

Fuzeon se debe utilizar exclusivamente por prescripción médica (venta bajo receta archivada).

¿Qué factores se deben tener en cuenta aparte del tratamiento?

Fuzeon no disminuye el riesgo de transmisión del VIH a otras personas en ocasión de las relaciones sexuales o de cualquier otro contacto con la sangre contaminada. Es importante seguir adoptando todas las medidas de precaución con el propósito de impedir la transmisión del virus a otras personas.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 14.139.057
APODERADA

Es absolutamente imprescindible cumplir estrictamente con las recomendaciones referidas a las relaciones sexuales protegidas.

Jamás se deben utilizar agujas sucias o utilizadas anteriormente y nunca se deben compartir con otras personas.

Tampoco se deberán compartir con otros individuos los objetos personales que pudiesen presentar rastros de sangre o de otros fluidos corporales, tales como cepillos de dientes u hojas de afeitar.

¿En qué casos no se debe utilizar Fuzeon?

Si usted presenta reacciones de hipersensibilidad (alergia) a la enfuvirtida o a alguno de los otros componentes de Fuzeon, usted no debe seguir utilizando este medicamento.

¿Qué precauciones se deben adoptar cuando se utiliza Fuzeon?

Con cierta frecuencia se han observado algunas reacciones en el sitio de la inyección, tales como prurito (picazón), inflamación de la piel, enrojecimiento, dolor o sensibilidad de la piel, endurecimiento de la piel o la presencia de bultos (nódulos). Es necesario controlar atentamente la manifestación de eventuales infecciones o inflamaciones purulentas en el sitio de la inyección. Usted aprenderá a reconocer con precisión aquellas reacciones que lo deberán impulsar a consultar con su médico de inmediato.

Si usted presenta síntomas como opresión respiratoria, fiebre alta con vómitos y erupciones cutáneas, escalofríos, presencia de sangre en la orina, edema o inflamación de los pies, sensación de enfermedad, transpiración y temblores, que puedan indicar la existencia de una reacción alérgica, usted deberá interrumpir el tratamiento con Fuzeon y consultar con su médico de inmediato.

En los estudios clínicos se han observado casos de neumonía que se manifiestan con mayor frecuencia en los grupos de pacientes tratados con Fuzeon que en aquellos incluidos en los grupos de control. Si usted presenta algún signo o síntoma que pudiese asemejarse a los de la neumonía, tales como fiebre alta, sensación de ahogo u opresión respiratoria, usted deberá consultar con su médico de inmediato.

Usted deberá informar a su médico si:

- Usted ya ha padecido alguna enfermedad pulmonar en el pasado.
- Usted consume o ha consumido fármacos administrados por vía endovenosa.
- Usted fuma.
- Usted ya ha padecido anteriormente enfermedades renales.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 13.336.739

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

Asimismo, usted también debe informar a su médico o farmacéutico si:

- Usted padece alguna otra enfermedad.
- Usted es alérgico.
- Usted ya ha recibido últimamente otros medicamentos de uso interno o externo (aún por automedicación).

Usted también deberá informar a su médico tratante si recibe o utiliza aditivos alimentarios (por ejemplo: productos a base de vitaminas o minerales) o productos de origen vegetal.

Ha quedado demostrado que no existe ningún tipo de interacción entre Fuzeon y otros medicamentos anti-VIH o con rifampicina (un antibiótico).

Aún no se ha investigado la influencia de Fuzeon sobre la capacidad de reacción y la aptitud para conducir vehículos y operar maquinarias o utilizar herramientas.

Si usted tiene vértigo durante el tratamiento con Fuzeon, usted no deberá conducir un vehículo ni operar maquinarias o herramientas.

¿Se puede utilizar Fuzeon durante el embarazo o en el período de la lactancia?

Si usted se encuentra embarazada, usted desea quedar embarazada, o bien si usted está amamantando a su hijo, usted solamente podrá utilizar Fuzeon con una indicación formal expresa de su médico o farmacéutico, a los que habrá informado acerca de su situación personal.

Si usted está o podría quedar embarazada, o si se encuentra durante el período de la lactancia, usted deberá informar a su médico de inmediato. Se recomienda que las mujeres con una infección causada por el VIH no deben amamantar a sus hijos, ya que existe la posibilidad de la transmisión de esta infección a través de la leche materna.

¿Cómo se debe utilizar Fuzeon?

Fuzeon se debe utilizar de acuerdo con la prescripción del médico. Usted deberá tomar Fuzeon siguiendo estrictamente las indicaciones que le han sido impartidas por su médico. En cualquier caso de duda, diríjase a su médico o farmacéutico.

Antes de utilizar el producto, lea atentamente las Instrucciones sobre la autoadministración del medicamento que se incluyen al final de este prospecto de envase.

Fuzeon se debe inyectar por vía subcutánea (debajo de la piel). No se debe inyectar en una vena (vía endovenosa) ni en un músculo (vía intramuscular).

Fuzeon no tendrá ningún tipo de efecto o acción si usted lo toma por vía oral.

No se debe mezclar la solución inyectable de Fuzeon con ningún otro medicamento.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.667
APODERADA

¿En qué dosis se administra Fuzeon habitualmente?

La dosis habitual es de 90 mg, dos veces por día, y se administra como solución de 1 ml por vía de una inyección subcutánea a nivel de la región superior del brazo, en la cara anterior del muslo o en el abdomen.

Jamás se debe aplicar la inyección dos veces seguidas en el mismo lugar y especialmente en una zona que usted aún pudiese percibir como resentida por alguna reacción causada por la aplicación de una dosis anterior. Tampoco se debe inyectar el medicamento en ningún tipo de lunares, cicatrices, hematomas ni alrededor del ombligo.

¿Se puede utilizar Fuzeon con alimentos y bebidas?

Fuzeon se puede administrar independientemente de las comidas. Sin embargo, usted debe seguir estrictamente las instrucciones incluidas en el prospecto de envase de los otros medicamentos que usted recibe.

¿Cuándo se debe administrar Fuzeon?

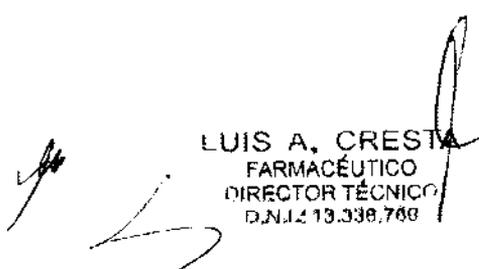
Lo mejor es siempre utilizar Fuzeon en el mismo horario cada día. Intente respetar siempre un mismo intervalo entre ambas dosis, procediendo, por ejemplo, a inyectar la medicación por la mañana, al levantarse, y por la noche.

¿Usted se ha inyectado una dosis superior de Fuzeon a la indicada?

Consulte inmediatamente con un médico si usted se ha inyectado una dosis superior a la dosis recomendada.

¿Usted ha olvidado inyectarse la dosis de Fuzeon?

Si usted ha olvidado inyectarse una dosis, hágalo en cuanto usted tome conciencia del olvido, pero tenga en cuenta que usted deberá inyectar la dosis siguiente dentro de un lapso de hasta seis horas después. Jamás deberá inyectarse una dosis doble para compensar un olvido.



LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 19.338.768



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

¿Durante cuánto tiempo debo utilizar Fuzeon?

Aún si usted se siente mejor, usted no debe dejar de inyectarse la dosis de Fuzeon sin haber consultado previamente con su médico. Si usted interrumpe el tratamiento con Fuzeon en lugar de seguirlo regularmente, es posible que el VIH que se encuentra en su sangre se vuelva más rápidamente resistente y que la concentración sanguínea del virus vuelva a aumentar. No modifique la dosis recomendada según su propio criterio. Diríjase a su médico o farmacéutico si usted considera que la eficacia del medicamento es demasiado débil o si, por el contrario, percibe una acción demasiado intensa.

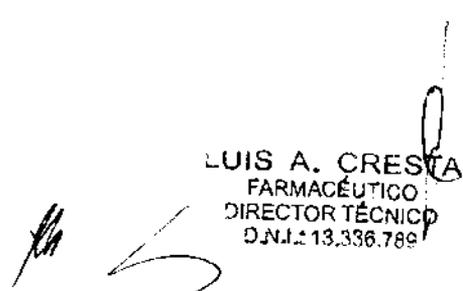
Durante el tratamiento con Fuzeon cumpla estrictamente con las visitas de control periódicas a su médico

¿Cuáles son los efectos adversos que puede provocar Fuzeon?

La utilización de Fuzeon puede llegar a provocar los efectos adversos que se indican a continuación.

Durante el transcurso de los ensayos clínicos, se observó una susceptibilidad mayor para contraer una neumonía de origen bacteriano en los pacientes que habían recibido Fuzeon en combinación con otros medicamentos en comparación con los pacientes que no habían sido tratados con Fuzeon. En un 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. Es sumamente importante que usted consulte de inmediato con su médico si usted tiene tos con fiebre muy alta, sensación de ahogo u opresión respiratoria, ya que este tipo de síntomas podrían ser signos del comienzo de una neumonía. Los pacientes con antecedentes de neumonía que fuman o que consumen fármacos por vía endovenosa se encuentran expuestos a un riesgo mayor de desarrollar neumonía. En algunos casos aislados, Fuzeon puede desencadenar reacciones alérgicas graves. Si usted presenta síntomas que podrían asemejarse a los signos de una posible reacción alérgica a este medicamento – dificultad respiratoria, fiebre elevada con vómitos y erupciones cutáneas, escalofríos, hematuria o la presencia de sangre en la orina, pies hinchados, sensación de enfermedad, transpiración y temblores – usted deberá suspender de inmediato la medicación y notificar cuanto antes a su médico.

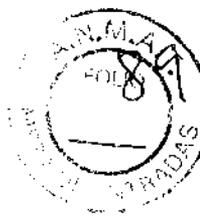
El efecto adverso más frecuente, observado en la mayoría de los pacientes, consiste en ciertas reacciones en el sitio de la inyección, como prurito hinchazón de la piel, enrojecimiento, dolor o piel sensible, endurecimiento de la piel o la presencia de bultos (nódulos). Generalmente, estas reacciones se producen durante la primera semana del tratamiento y se vuelven a manifestar durante el curso del tratamiento con Fuzeon. Por lo general, las reacciones observadas en un sitio en particular de aplicación de la inyección se suelen repetir al cabo de menos de una semana.



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



ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
APODERADA



Las reacciones en el sitio de la inyección pueden ser más marcadas cuando se aplican las inyecciones varias veces en un mismo lugar o con mayor profundidad de la necesaria (por ejemplo, en un músculo).

Usted no debe olvidar que las reacciones en el lugar de la inyección constituyen un efecto adverso frecuente con la administración de Fuzeon. Sin embargo, es importante que frente a este tipo de reacciones usted no interrumpa el tratamiento. Si usted está preocupado/a por algún efecto adverso, consulte con su médico, quien le indicará cómo tratar el mismo.

En algunos casos excepcionales es posible que se produzca una infección en el sitio de la inyección. Por lo tanto, es importante seguir las instrucciones respecto de la aplicación de Fuzeon con el fin de reducir el riesgo de infección. Consulte con su médico si usted observa signos de infección en el lugar de aplicación de la inyección (secreción, dolor, hinchazón, enrojecimiento y calor).

Los trastornos del sueño y los dolores de cabeza son efectos adversos que se observan muy frecuentemente durante el tratamiento con Fuzeon.

Asimismo, los siguientes síntomas son otros efectos adversos de manifestación frecuente: sinusitis, estomatitis (inflamación e infección bucal debida a hongos), herpes labial, edema cutáneo localizado, gripe, inflamación de los folículos pilosos, inflamación de los ganglios, pérdida del apetito, depresión, ansiedad y ausencia de sensibilidad en las manos, los pies y las extremidades inferiores, sensación de vértigo, alteración del sentido del gusto, inflamación de los párpados, neumonía, tos, constipación, dolores abdominales, dolor de garganta, inflamación del páncreas, prurito, transpiración o sudoración nocturna, sequedad de la piel, aumento de la sudoración, debilidad muscular, dolores musculares, articulares y en las extremidades, calambres musculares, fatiga excesiva, síntomas de tipo gripal o similares a la influenza (pseudogripales) y pérdida de peso corporal.

Si Usted observa otros efectos adversos, es importante que informe a su médico o farmacéutico.

¿A qué otros aspectos se debe prestar atención?

Este medicamento no se debe utilizar después de la fecha de vencimiento indicada claramente en el envase.

Fuzeon se debe mantener fuera del alcance y de la visión de los niños.

No conservar los viales a temperatura superior a 30° C.

No se requiere cumplir con ninguna condición especial para la conservación de los viales que contienen el polvo de Fuzeon y los viales que contienen el disolvente (agua estéril para soluciones inyectables).

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789 /

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

Una vez preparada la solución inyectable, la misma debe ser utilizada de inmediato. Si no fuera éste el caso, la misma se debe conservar en su envase original en la heladera a una temperatura de 2° C a 8° C y protegido de la luz y necesariamente se utilizará la solución dentro de las 24 horas de su reconstitución.

Usted no debe utilizar Fuzeon si observa la presencia de partículas extrañas en el polvo o la solución luego de adicionar el disolvente (agua estéril para soluciones inyectables). Tampoco debe utilizar el disolvente si éste se encuentra opaco o si observa la presencia de partículas extrañas.

Ubique todas las jeringas utilizadas en el recipiente cerrado destinado a tal efecto para su posterior eliminación. Cierre este recipiente y manténgalo fuera del alcance de los niños. Salvo en lo que concierne a las jeringas, los objetos utilizados (las toallitas con alcohol y los viales) pueden ser eliminados como residuos en la medida en que no se perciba ningún rastro de sangre en los mismos. En caso de observar alguna mancha de sangre, dichos objetos deben ser colocados en el recipiente destinado a las jeringas utilizadas. Solicite a su médico o farmacéutico las indicaciones para eliminar correctamente este recipiente.

Si Usted desca recibir información más detallada sobre este producto, consulte con su médico o farmacéutico, quienes disponen de una información más amplia destinada a los profesionales.

¿Cuál es la composición de Fuzeon?

Principio activo: enfuvirtida.

Luego de la reconstitución con el disolvente suministrado, 1 ml de la solución contiene 90 mg de enfuvirtida.

Excipientes:

Polvo:

Carbonato de sodio anhidro.
Manitol.
Hidróxido de sodio.
Ácido clorhídrico.

Disolvente:

Agua estéril para soluciones inyectables.



LUIS A. CRÉSTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789



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

¿Cuáles son las formas de presentación comercializadas?

El polvo de Fuzeon y el disolvente para la reconstitución de la solución inyectable se comercializan en los siguientes envases:

Pack con:

60 viales de Fuzeon en polvo para la preparación de una solución inyectable
 60 viales de disolvente (agua estéril para soluciones inyectables) destinado a disolver el polvo de Fuzeon
 60 jeringas de 3 ml
 60 jeringas de 1 ml
 180 toallitas empapadas en alcohol

Pack con:

60 viales de Fuzeon en polvo para la preparación de una solución inyectable
60 viales de disolvente (agua estéril para soluciones inyectables) destinado a disolver el polvo de Fuzeon

Cada uno de estos envases contienen todo lo que usted necesita para reconstituir la solución inyectable de Fuzeon y aplicar la inyección respectiva. Los mismos son suficientes para 30 días de tratamiento.

INSTRUCCIONES PARA LA AUTO-ADMINISTRACIÓN DE FUZEON

Usted hallará a continuación una descripción de las instrucciones para la aplicación de la inyección de Fuzeon, paso a paso. Si usted tiene alguna duda al respecto, consulte con su médico o farmacéutico.

¿Qué aspectos deberá usted tener en cuenta si es zurdo/a?

Los croquis que figuran en este prospecto han sido diseñados para las personas diestras. Si usted es zurdo/a, proceda del modo que le sea más natural. Probablemente se encontrará más cómodo sosteniendo la jeringa con la mano izquierda y tomando el vial entre el dedo pulgar y el índice de la mano derecha.

¿En qué casos debo pedir ayuda de terceros?

Al principio puede resultar difícil aplicar la inyección en algunos sitios, especialmente en la región superior del brazo. Su pareja, un(a) amigo(a) o un miembro de la familia debería estar presente en el momento de la aplicación previendo que usted pueda requerir algún tipo de ayuda. Es conveniente que la persona que le ayude lea estas instrucciones. Con el fin de disminuir el riesgo de los pinchazos, también es conveniente que la persona que le ayude haya sido instruída por su médico para poder aplicar inyecciones.


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


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

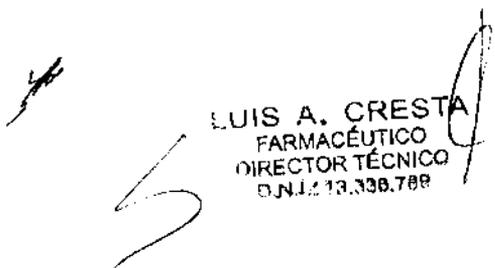
¿Cuáles son las propiedades de las jeringas?

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 en materia de seguridad

- Es necesario que se lave las manos cuidadosamente con agua y jabón para disminuir el riesgo de contraer una infección de origen bacteriano. A partir de este momento, no toque nada más que el medicamento y los accesorios para su aplicación.
- Al manipular la jeringa es importante no tocar la aguja. No toque los tapones de los viales una vez que los haya limpiado con la toallita embebida en alcohol que se suministra con el producto.
- Usted debe verificar que ninguno de los elementos contenidos en el equipo destinado a la aplicación haya sido abierto anteriormente. No se deberá utilizar ningún envase que haya sido abierto previamente.
- No utilice nunca una aguja doblada o dañada.
- Fuzeon no se debe mezclar con agua corriente (de la canilla) en ningún caso.
- Fuzeon jamás se debe aplicar simultáneamente con algún otro medicamento inyectable.
- El único modo de administración confiable de Fuzeon es por vía subcutánea (una inyección debajo de la piel). Fuzeon no se debe aplicar jamás por vía endovenosa (inyección aplicada directamente en una vena) ni por vía intramuscular (inyección directamente en un músculo).
- Coloque las jeringas utilizadas en el recipiente cerrado previsto a tal efecto para su ulterior eliminación. En caso de tener alguna duda al respecto, consulte con su médico o farmacéutico.


 LUIS A. CRESTA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13.336.788


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

PREPARATIVOS

Preparación del conjunto del material

Se deberán reunir los siguientes elementos:

- Un vial de Fuzeon (recipiente de vidrio que contiene un polvo de color blanco).
- Un vial con disolvente (agua estéril para soluciones inyectables) [recipiente de vidrio que contiene un líquido claro, límpido e incoloro].
- Una jeringa de 3 ml (la jeringa grande) con una aguja de 25 mm de largo.
- Una jeringa de 1 ml (la jeringa pequeña) con una aguja de 13 mm de largo.
- Tres toallitas embebidas en alcohol.
- Un recipiente para residuos descartables destinado a eliminar las jeringas utilizadas.

Apertura de los envases que contienen las jeringas y eliminación de las cápsulas de los viales

- Descarte los envases y las cápsulas depositándolos en el cesto de los residuos.
- Apoye las jeringas y los viales sobre una superficie limpia.

Lavarse bien las manos

- Luego de haberse lavado las manos con agua y jabón, no tocar ningún otro objeto con excepción del material para la inyección y el sitio de aplicación de la inyección.

Higienización del tapón de los viales

- Higienice cada tapón de los viales con una toallita embebida en alcohol y permita que se seque al aire libre.
- No vuelva a tocar el tapón de goma una vez higienizado. En caso de algún contacto accidental, vuelva a higienizar el mismo.

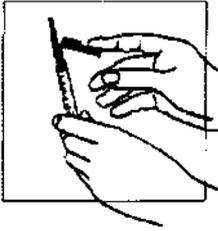

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 13.336.789


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

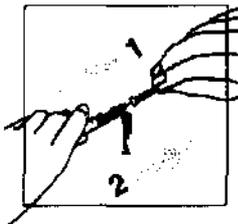
PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN INYECTABLE DE FUZEON

Extracción del disolvente (agua estéril para soluciones inyectables)

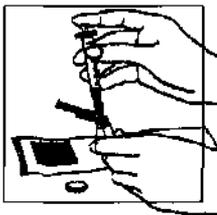
- Tome **la jeringa grande de 3 ml**. Utilice el dedo índice para retirar hacia atrás el protector coloreado de la aguja.



- Para asegurarse de que la aguja está firmemente colocada, sujete el capuchón de plástico transparente y apriete la aguja 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.



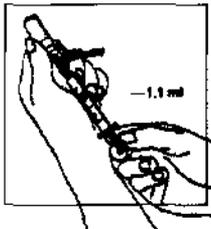
- aspire alrededor de 1,1 ml de aire.
- Introduzca la aguja de la jeringa en el tapón de goma del vial que contiene el disolvente (agua estéril para soluciones inyectables) punzando el mismo y oprima el émbolo para expulsar el aire dentro del vial.



LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.780

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

- Invierta el vial. Verifique que la punta de la aguja se encuentre bien sumergida dentro del disolvente con el fin de no aspirar 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 estéril para soluciones inyectables en exceso (2 ml); sólo tiene que extraer 1,1 ml para preparar su medicación adecuadamente.**



- Golpee ligeramente la jeringa para que alguna burbuja de aire eventualmente incorporada pueda subir hacia la superficie.
- Si ha entrado demasiado aire en la jeringa, oprimir suavemente el émbolo para reintroducir el aire en el vial, luego volver a aspirar nuevamente el disolvente (agua estéril para inyectables). Verifique que la jeringa contenga efectivamente 1,1 ml del disolvente.
- Retire la aguja del vial. **Cuide que la aguja no entre en contacto con sus dedos ni con cualquier otro objeto en ningún momento.**
- Deseche el vial del disolvente. El vial que contiene el disolvente está destinado exclusivamente a un único uso y tras la extracción del volumen necesario para la reconstitución, debe desecharse el solvente que quede en el vial.

Inyección del disolvente (agua estéril para soluciones inyectables) dentro del vial que contiene Fuzeon

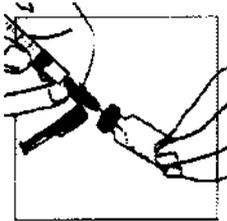
- Golpee ligeramente el vial para dispersar el polvo.
- Sujete la jeringa llena de disolvente por el cilindro e introduzca la aguja en posición ligeramente inclinada a través del tapón de goma del vial con el polvo.



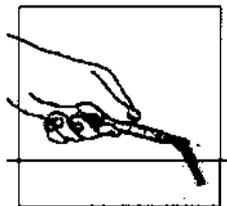
 LUIS A. CRESTA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13.336.789


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

- Oprima suavemente el émbolo de la jeringa. El disolvente debe pasar lentamente corriendo por las paredes internas del vial. **Se deberán tomar precauciones a fin de no inyectar el agua de modo brusco para impedir la formación de espuma. Si así fuera, será necesario esperar durante un lapso de tiempo más prolongado hasta que el polvo se haya disuelto por completo.**



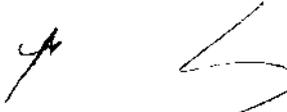
- Luego de haber inyectado toda la cantidad del disolvente en el vial que contiene el polvo de Fuzeon, retire la jeringa del vial.
- Sujete el cilindro de la jeringa con una mano y, sobre una superficie plana, presione con suavidad hacia abajo el protector coloreado de la aguja, hasta que ésta quede cubierta por el protector. Oirá un clic. No utilice la mano libre para presionar el protector sobre la aguja.



- Descarte de inmediato la jeringa en el recipiente destinado a tal efecto para su ulterior eliminación.

Mezcla del disolvente con el polvo de Fuzeon

- Con la yema de los dedos, golpee suavemente el vial hasta que empiece a disolverse el polvo. **No agitar ni invertir el vial, ya que esto podría provocar la formación excesiva de espuma.**


 LUIS A. CRESTA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13.336.787


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



- Cuando el polvo comienza a disolverse, coloque el vial de costado y espere hasta tanto se complete su disolución total. La disolución del polvo de Fuzeon puede llevar hasta 45 minutos.
- Para acortar el tiempo necesario para la disolución total, el paciente puede hacer rodar suavemente el vial entre las manos hasta observar que se haya producido la disolución completa del polvo.
- Es conveniente verificar que el polvo de Fuzeon no se haya adherido a las paredes del vial.
- En caso de producirse algún contacto accidental con el tapón de goma, es conveniente higienizar el mismo nuevamente con una toallita embebida en alcohol.
- Verifique que el polvo se haya disuelto completamente y que las eventuales burbujas de aire hayan decantado. Si estas burbujas persistieran, golpear con cuidado las paredes laterales del vial hasta lograr que las burbujas decanten. Si aún se observara la presencia de espuma, deje el vial de costado hasta lograr la disolución completa del polvo.
- **Importante:** Luego de la disolución completa, el polvo de Fuzeon produce una solución límpida y sin espuma.
- Como ocurre con todos los medicamentos inyectables, verificar que la solución no contenga partículas extrañas. Si existiesen partículas visibles en la solución, ésta no deberá ser utilizada. Descarte el vial o devuélvalo a la farmacia. Proceda a una nueva disolución en otro vial que contenga el polvo de Fuzeon.
- Una vez realizada la mezcla con el disolvente, la dosis así obtenida se deberá utilizar de inmediato o conservar en la heladera para ser aplicada dentro de un período máximo de 24 horas. Una vez retirado el vial de la heladera, es conveniente esperar hasta que la solución alcance la temperatura ambiente antes de utilizarla.

Preparación de dos dosis de Fuzeon

- En caso de preparar simultáneamente las dos dosis diarias para ganar tiempo, tenga la precaución de utilizar para cada dosis una nueva jeringa, un nuevo vial de disolvente y un nuevo vial con polvo de Fuzeon.
- Anote la fecha y el horario de la preparación de la segunda dosis en el vial correspondiente.
- Conserve la segunda dosis en el vial original dentro de la heladera y protegido de la luz. La solución inyectable de Fuzeon no se debe conservar dentro de la jeringa.
- Una vez preparada la mezcla, la dosis de Fuzeon debe ser aplicada dentro del lapso de 24 horas.


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

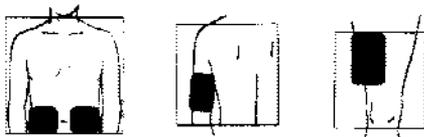

 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA

- Antes de utilizar la dosis conservada en la heladera, deje que la solución inyectable vuelva a tomar la temperatura del ambiente.

PREPARACIÓN PARA LA APLICACIÓN DE LA INYECCIÓN

Elección del sitio de aplicación

- El medicamento puede ser inyectado a nivel del abdomen, en el muslo o en la región superior del brazo. No se debe aplicar la inyección dos veces seguidas en el mismo sitio. Evite aplicar la inyección en los lugares en los que eventualmente pueda subsistir alguna reacción localizada producida a una aplicación anterior. No se debe aplicar la inyección sobre un lunar, una cicatriz, un hematoma ni alrededor del ombligo.



- Elija un sitio diferente al de la última inyección y tener cuidado con aquellos lugares en los que pudiese persistir alguna reacción a las aplicaciones anteriores (identificar la presencia de eventuales nódulos palpando la piel). Es necesario evitar estos sitios. Tampoco es conveniente aplicar la inyección a nivel de la cintura, en aquellas zonas que podrían ser irritadas por el uso de un cinturón o por el roce de otras prendas.

Higienización del sitio de aplicación de la inyección

Higienice cuidadosamente el sitio de la aplicación de la inyección con una nueva toallita embebida en alcohol. Comience en el centro del sitio elegido y avance hacia la periferia con movimientos circulares. Deje que la zona se seque por completo al aire libre.

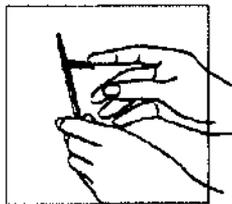
Extracción de la solución de Fuzeon con la jeringa de 1 ml

- Higienice nuevamente el tapón del vial de Fuzeon con una nueva toallita embebida en alcohol.

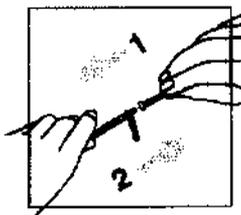
LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

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

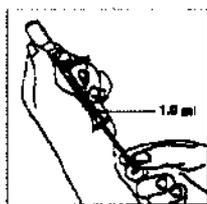
- Tome **la jeringa pequeña de 1 ml.** Utilice el dedo índice para retirar hacia atrás el protector coloreado de la aguja.



- Para asegurarse de que la aguja está firmemente colocada, sujete el capuchón plástico transparente y apriete la aguja con un simple giro, quedando la misma bien ajustada al cuerpo de 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.
- **Verifique que la punta de la aguja permanezca sumergida dentro de la solución en todo momento con el fin de evitar la aspiración de burbujas de aire dentro de 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.



LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.J.: 13.336.789

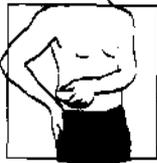
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

- Golpee ligeramente la jeringa de modo tal que puedan subir hacia la superficie las burbujas de aire que se pudiesen haber formado eventualmente.
- Si ha penetrado demasiado aire en la jeringa, presione suavemente el émbolo para que el aire vuelva a pasar hacia el vial, luego aspire nuevamente la solución. Verifique que la jeringa realmente contenga 1,0 ml de solución (o bien la cantidad prescrita por el médico). Se puede repetir este paso hasta tanto se confirme que la jeringa contiene la cantidad correcta de solución.
- Retire la jeringa del vial.

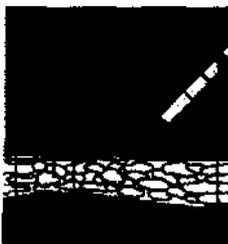
INYECCIÓN CON LA SOLUCIÓN DE FUZEON

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

- Forme un pliegue de piel lo más grueso posible sosteniéndolo entre dos dedos sin que ello le haga daño.



- Introduzca aproximadamente la mitad de la aguja en la piel respetando un ángulo plano de alrededor de 45 grados.

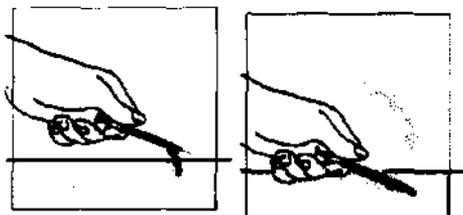


- Una vez que la aguja se ha introducido en la piel, suelte la piel y tome con la misma mano el cilindro de la jeringa para que ésta no se pueda mover.
- Oprima el émbolo con el pulgar para inyectar la solución.
- Una vez inyectada toda la dosis, retire la aguja de la piel.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.330.789

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

- 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 el recipiente destinado a tal efecto para su ulterior eliminación.
- Si hay algo de sangre o de medicamento cubra con un apósito el sitio de la inyección.

ELIMINACIÓN DEL MATERIAL UTILIZADO

Deseche todas las jeringas utilizadas en el recipiente cerrado destinado a tal efecto para su ulterior eliminación. Cierre el recipiente y manténgalo fuera del alcance de los niños.

Todas las toallitas y viales utilizados, aún si estos últimos todavía contienen restos del medicamento o del disolvente, se deben eliminar conforme al procedimiento correspondiente. Los viales de Fuzeon y del disolvente se deben utilizar exclusivamente en una única oportunidad. Salvo en lo que respecta a las jeringas, los objetos utilizados (las toallitas embebidas en alcohol y los viales) se pueden eliminar normalmente como residuos, en la medida en que no se observen rastros de sangre en los mismos. Si existieran rastros de sangre visibles, estos objetos también se deberán colocar en el recipiente especial destinado a las jeringas usadas.

En caso de tener alguna duda, consulte con su médico o farmacéutico sobre el modo más conveniente de eliminar correctamente el material utilizado.

Elaborado por :

F. Hoffmann-La Roche S.A.,
Basilea, Suiza

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: Enero 2011.

CDS: 4.0S.

[Handwritten signature]
LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.788

[Handwritten signature]
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA