

Agente anti-retroviral

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome do produto: Fuzeon®

Nome genérico: enfuvirtida

Forma farmacêutica, via de administração e apresentação:

Caixa com:

- 60 frascos-ampola contendo pó branco a quase branco, estéril, liofilizado.
- 60 frascos-ampola contendo 2,0 mL de água estéril para injeção.
- 60 seringas de 3 mL.
- 60 seringas de 1 mL.
- 180 sachês de algodão.

Após reconstituição aplicar injeção subcutânea.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Composição

Princípio ativo: frasco-ampola contendo 108 mg de enfuvirtida que após reconstituição com 1,1 mL de água estéril para injeção, forma solução contendo 90 mg/mL de enfuvirtida.

Excipientes: carbonato de sódio, manitol, hidróxido de sódio e ácido clorídrico.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações abaixo. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, favor informar ao seu médico.

1. AÇÃO DO MEDICAMENTO

Enfuvirtida é o primeiro membro de classe terapêutica chamada inibidor de fusão. É um inibidor do rearranjo estrutural da gp41 do HIV que se liga especificamente à proteína gp 41 do vírus HIV bloqueando a entrada do vírus na célula. Enfuvirtida não requer ativação intracelular. A atividade antiviral da enfuvirtida resulta de sua associação com a região HR1 da gp 41 do HIV na superfície viral.

2. INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

Fuzeon® é indicado para o tratamento da infecção por HIV-1 em combinação com outros agentes anti-retrovirais em pacientes com tratamento prévio e com evidência de replicação do HIV-1 a despeito da terapia anti-retroviral. Não há estudos sobre o uso de **Fuzeon®** em pacientes virgens de tratamento anti-retroviral.

3. RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações

Fuzeon® está contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à enfuvirtida ou a qualquer um de seus componentes. Os pacientes que desenvolvam sinais ou

sintomas sugestivos de reação de hipersensibilidade devem descontinuar o tratamento com Fuzeon® e procurar avaliação médica imediatamente.

Cada frasco e cada seringa devem ser usados uma única vez, sendo que as porções não utilizadas devem ser eliminadas. Não é permitido misturar qualquer outra substância à solução com Fuzeon® para ser injetado conjuntamente. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando antes do início ou durante o tratamento. Foram relacionados com um risco maior de pneumonia bacteriana os usuários de drogas intravenosas, os fumantes, os pacientes com história de doença pulmonar prévia e aqueles com um baixo número inicial de linfócitos CD4. Estes grupos de pacientes devem ser acompanhados de perto pelo médico, caso apresentem sinais e sintomas sugestivos de pneumonia.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

Advertências

Um pequeno número de casos de reações de hipersensibilidade sistêmica foi associado à terapia com Fuzeon®: rubor, febre, náuseas, vômitos, calafrios, tremores, hipotensão, elevação de enzimas hepáticas, reação primária de imunocomplexos, distúrbio respiratório e glomerulonefrite. Houve o relato de um caso de Síndrome de Guillain-Barré observado nos estudos clínicos. Os pacientes devem ser orientados a descontinuar o tratamento com Fuzeon® e procurar avaliação médica imediatamente, caso desenvolvam sinais ou sintomas sugestivos de reação de hipersensibilidade. A terapia com Fuzeon® não deve ser reiniciada após sinais e sintomas consistentes com uma reação de hipersensibilidade relacionada ao uso de Fuzeon®. Observou-se uma incidência aumentada de pneumonia bacteriana, algumas vezes fatal, nos estudos clínicos em pacientes tratados com Fuzeon®. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de infecção, especialmente se apresentarem os seguintes fatores de risco: baixa contagem inicial de linfócitos CD4, elevada carga viral inicial, uso de drogas intravenosas, tabagismo e história pulmonar prévia. A administração de Fuzeon® a indivíduos não infectados (em profilaxia pós-exposição, por exemplo) pode induzir à formação de anticorpos antienfuvirtida que reagem de forma cruzada com a gp41 do HIV. Isto pode resultar em falso positivo em teste anti-HIV ELISA.

Síndrome da reconstituição imune (também conhecida como Síndrome da reativação imune, Doença da restauração imune ou Síndrome da inflamação reconstituição imune): Síndrome da reconstituição imune tem sido relatada em pacientes tratados com terapia anti-retroviral combinada, incluindo Fuzeon®. Durante a fase inicial do tratamento anti-retroviral em combinação, pacientes com sistema imunológico responsivo podem desenvolver uma resposta inflamatória a infecções oportunistas residuais ou indolentes (tais como infecção por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* [PCP], tuberculose ou outras) e podem necessitar de avaliação e tratamento imediatos.

O paciente deve ser sempre bem orientado quanto aos: cuidados e manuseio correto de seringas e agulhas; sobre a importância do descarte destes materiais no recipiente adequado e sobre o local de retorno deste recipiente para que o mesmo seja submetido à destruição adequada.

Os materiais do kit e o recipiente de descarte sempre devem ser mantidos fora do alcance das crianças.

Caso alguma outra pessoa auxilie o paciente a aplicar a medicação, esta deve ser orientada a utilizar luvas e a procurar serviço médico imediatamente caso sofra algum acidente com material pérfuro-cortante.

Principais interações medicamentosas

Com base nos resultados de um estudo microsossomal humano *in vitro*, Fuzeon[®] não é um inibidor das enzimas CYP450 e, portanto, não alterará o metabolismo das drogas metabolizadas pelas enzimas CYP450. Em um estudo do metabolismo humano *in vivo*, Fuzeon[®], na dose recomendada de 90 mg duas vezes ao dia, não inibe o metabolismo de substratos pelo CYP3A4 (dapsona), CYP2D6 (debrisoquina), CYP1A2 (cafeína), CYP2C19 (mefentoína) e CYP2E1 (cloroxazona). Em estudos isolados de interação farmacocinética, as co-administrações de ritonavir, saquinavir e rifampicina, não resultaram em interações farmacocinéticas clinicamente significantes com Fuzeon[®].

Gravidez e amamentação

Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término. Informe ao médico se está amamentando. Você não deverá amamentar durante o tratamento com Fuzeon[®].

Não há, até o momento, estudos adequados e controlados em mulheres grávidas, portanto Fuzeon[®] só deverá ser usado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco ao feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas, quando for o caso.

Não foram realizados estudos sobre a capacidade de dirigir veículos ou de operar máquinas durante a administração de Fuzeon[®]. Não há evidências de que Fuzeon[®] possa alterar a capacidade dos pacientes para dirigir veículos e de usar máquinas, porém, o perfil de eventos adversos de Fuzeon[®] deve ser levado em conta (Tabela 6).

Não existem dados que estabeleçam dose de Fuzeon[®] em crianças menores de 6 anos de idade

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

4. MODO DE USO

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Recomenda-se que a primeira injeção subcutânea ocorra sob a supervisão de um profissional de saúde devidamente qualificado. Um profissional de saúde deverá reavaliar periodicamente se os procedimentos estão sendo feitos corretamente.

Fuzeon[®] é fornecido em pó liofilizado, que precisa ser reconstituído em solução com água estéril para injeção. Todos os componentes necessários à injeção de **Fuzeon[®]** são fornecidos em um kit:

- 60 frascos de **Fuzeon[®]** (frasco com o pó branco)
- 60 frascos de água estéril para injeção (frasco com líquido transparente)

- Chumaços embebidos em álcool
- 60 seringas de 3 mL (para preparar a solução)
- 60 seringas de 1 mL (para a injeção subcutânea)
- Recipiente para descarte de seringas

Preparação

• Aspiração da água para injeção

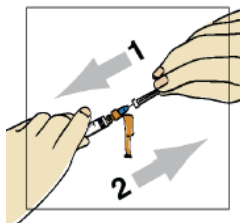
As mãos devem ser lavadas com água e sabão antes que os frascos sejam preparados. Devem ser usadas luvas descartáveis se outra pessoa estiver aplicando a droga ao paciente. Se **Fuzeon**[®] estiver sendo armazenado em geladeira, retire-o junto com a ampola de água para injeção e aguarde até que atinjam a temperatura ambiente. Após retirar as tampas plásticas dos frascos de **Fuzeon**[®] e de água, faça antissepsia nas tampas de borracha de cada frasco com o chumaço embebido em álcool fornecido e deixe secar naturalmente.

Retire a água estéril com a seringa de 3 mL:



Pegue a seringa maior de 3 mL. Usando o dedo indicador, empurre para trás o protetor colorido da agulha em direção à seringa (figura 1).

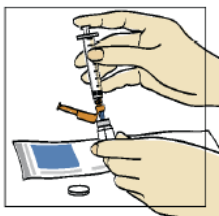
Figura 1



Para remover a capa plástica incolor da agulha, empurre-a e puxe-a sem fazer muita força (figura 2).

Figura 2

É preciso tomar cuidado durante os passos seguintes para garantir que não se formem bolhas na solução e que não fique ar retido na seringa antes da injeção



Inicialmente aspire 1,1 mL de ar com a seringa de 3 mL. Introduza a agulha da seringa na tampa de borracha do frasco de água para injeção e aperte o êmbolo para injetar o ar da seringa (figura 3).

Figura 3



Vire o frasco de água para baixo, mantendo a ponta da agulha abaixo do nível da água. Puxe o êmbolo de volta lentamente até que a água chegue um pouco além da marca de 1,1 mL.

ATENÇÃO: O frasco contém 2 mL, ou seja, mais água do que a quantidade necessária para a diluição. Você só deve aspirar 1,1 mL do frasco, para que a medicação seja preparada adequadamente.

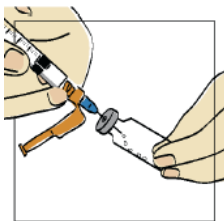
Figura 4

Bata levemente na seringa para fazer com que bolhas de ar, eventualmente presentes, subam para a superfície. Aperte suavemente o êmbolo para expelir o ar e certifique-se de que exatamente 1,1 mL de água estétil fique na seringa.

Retire a agulha do frasco, tomando cuidado para não encostar a agulha nos dedos ou em qualquer outro objeto. Descarte o frasco de água com o restante que não foi aspirado. **A ÁGUA QUE SOBROU NO FRASCO DILUENTE NÃO DEVE SER REUTILIZADA.**

- **Injetando água no frasco de Fuzeon® em pó**

A água deve ser acrescentada ao frasco de **Fuzeon®**. Antes de injetar a água, bata levemente no frasco de **Fuzeon®** para que o pó se desprenda das paredes do frasco.



Introduza a agulha da seringa com uma leve inclinação através da tampa de borracha do frasco de **Fuzeon®**. Aperte lentamente o êmbolo fazendo com que a água escorra lentamente pela lateral interna do frasco, para evitar a formação de espuma. Depois de acrescentar toda a água, retire a seringa do frasco (figura 5).

Figura 5

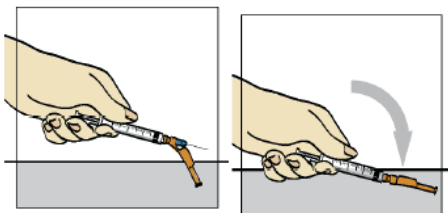


Figura 6

Para proteger a agulha, segure o corpo da seringa e pressione o protetor colorido contra a mesa, conforme figura 6. Você ouvirá um clique. Não use a outra mão para auxiliá-lo, tão pouco cubra a agulha com a capa incolor, pois você pode se machucar durante essa tentativa.

Despreze a seringa usada no recipiente fornecido para o descarte das seringas.

- **Misturando a água com o pó de Fuzeon®**

Para misturar, bata suavemente no frasco de **Fuzeon®** com um dedo para ajudar a dissolver o pó. A solução não deve ser agitada nem virada para misturar, porque isto provoca formação de bolhas.

Esfregar o frasco suavemente pode ajudar a misturar.

Aguarde até que o pó se dissolva completamente e que eventuais bolhas restantes desapareçam. Isto habitualmente demora 10 a 20 minutos, mas pode demorar até 45 minutos. É muito importante que todo o pó da droga se dissolva para que seja aplicada a dose. Avalie visualmente a solução e devolva o produto ao profissional de saúde antes de usar, caso a solução tenha material particulado. Não deverá haver aderências sólidas nas paredes ou na base do frasco. Caso persistam bolhas na solução, bata ligeiramente no frasco.

Depois de reconstituído, **Fuzeon**[®] deve ser aplicado imediatamente. Você pode preparar um frasco com antecedência ou preparar dois frascos ao mesmo tempo. Neste caso, não se esqueça de utilizar um Kit diferente para cada frasco (água, seringas, agulhas e algodão). O frasco que será usado mais tarde deve ser colocado sob refrigeração de 2° a 8°C (nunca guarde **Fuzeon**[®] na seringa) logo após a reconstituição, podendo ser usada em até 24 horas. Alguns minutos antes da aplicação, retire o frasco da geladeira já que é necessário que ele fique em temperatura ambiente antes da injeção.

- **Uso de Fuzeon[®] diluído**

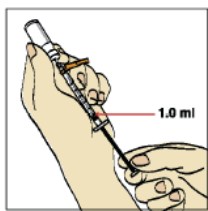
Use a seringa de segurança de 1 mL.

Proceda com a seringa de 1 mL da mesma forma que o orientado nas figuras 1 e 2.

Aspire 1 mL de ar. Cuidado para não ultrapassar a marca limite de 1 mL da seringa.

Introduza a agulha na tampa de borracha do frasco de **Fuzeon**[®], injete o ar da seringa e vire suavemente o frasco.

Mantenha a ponta da agulha abaixo da superfície da solução para evitar bolhas de ar. Puxe o êmbolo lentamente até retirar o maior volume possível da solução de **Fuzeon**[®]. Cuidado para não ultrapassar a marca limite de 1 mL da seringa (figura 7).



Bata suavemente na seringa para fazer com que as bolhas de ar subam para a superfície. Aperte o êmbolo para expelir o ar de volta para o frasco, certificando-se de deixar 1 mL de **Fuzeon**[®] no corpo da seringa.

Figura 7

Aplicação

O uso de **Fuzeon**[®] é por injeção subcutânea (logo abaixo da pele). O local de injeção deve ser rodiziado para evitar injeções repetidas na mesma área. Os locais de injeção mais comuns são abdômen, parte anterior da coxa e lateral-externa do braço (conforme figura 8). Essas áreas tendem a apresentar mais gordura no subcutâneo e por isso reduzem o risco de injetar inadvertidamente em local profundo demais (no músculo em vez de sob a pele), o que pode provocar reações mais severas. Evite a área do abdômen em torno do umbigo e áreas que já apresentem reações. Não é recomendável que **Fuzeon**[®] seja injetado na face (figura 8).

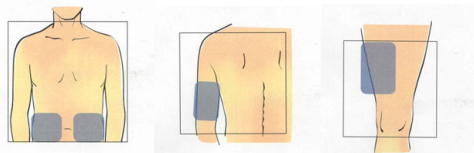
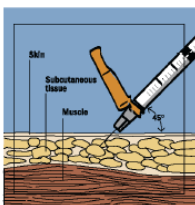


Figura 8

As aplicações da manhã e da noite não devem ser nunca na mesma área.
Limpe a área de injeção com o chumaço embebido em álcool e pegue uma prega de pele.



Introduza a agulha na pele fazendo um ângulo de 45° com a seringa.
Ao introduzir metade da agulha na pele, solte a prega da pele e passe a segurar o corpo da seringa para evitar que se desloque. Pressione lentamente o êmbolo para baixo para injetar **Fuzeon**[®] (figura 9).

Figura 9

Após o término da injeção de **Fuzeon**[®], para proteger a agulha, segure o corpo da seringa e pressione o protetor colorido contra a mesa, conforme figura 6. Você ouvirá um clique. Não use a outra mão para auxiliá-lo, tão pouco cubra a agulha com a capa incolor, pois você pode se machucar durante essa tentativa.

Despreze a seringa usada no recipiente fornecido para o descarte das seringas.

ATENÇÃO: CUIDADO! DESCARTE AS SERINGAS NO RECIPIENTE FORNECIDO.

É expressamente proibido o descarte das seringas utilizadas e materiais sujos de sangue fora dos recipientes plásticos fornecidos em função dos riscos de transmissão do HIV e de outras doenças transmissíveis a outras pessoas. O descarte das seringas deve ser feito no recipiente fornecido e, quando atingida a sua capacidade volumétrica, o recipiente deve ser recolhido à unidade de saúde mais próxima para a sua completa destruição, conforme orientação de seu médico. Mantenha o recipiente de descarte e o material do kit fora do alcance das crianças.

Caso alguém que o esteja auxiliando a aplicar a medicação, se machuque com a agulha da seringa de aplicação (1 mL), ele deve contatar um profissional de saúde imediatamente.

Os frascos, tanto de **Fuzeon**[®] quanto de água, devem ser utilizados uma única vez. O que sobrar em qualquer um dos frascos deve ser descartado.

Interrupção do tratamento

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico. **Fuzeon**[®] deve ser administrado em conjunto com outros anti-retrovirais para obter melhores resultados.

ADVERTÊNCIA IMPORTANTE:

Uma elevada incidência de pneumonia bacteriana, algumas vezes fatal, ocorreu em pacientes tratados com **Fuzeon**[®] em estudos clínicos. Foram relacionados com um risco maior de pneumonia bacteriana os usuários de drogas intravenosas, os fumantes, os pacientes com história de doença pulmonar prévia e aqueles com um baixo número inicial de linfócitos CD4. Estes grupos de pacientes devem ser acompanhados de perto pelo médico, caso apresentem sinais e sintomas sugestivos de pneumonia. Informe imediatamente ao seu médico caso surjam sinais ou sintomas sugestivos de pneumonia (tosse, dor no peito, febre ou falta de ar) mesmo que você não se identifique com este grupo de pacientes.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

5. REAÇÕES ADVERSAS

Informe o seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis.

Pacientes adultos

As reações adversas mais comuns relacionadas a **Fuzeon**[®] foram as reações no local de injeção que, em sua maioria, ocorreram na primeira semana de tratamento e foram associadas a dor leve a moderada ou desconforto no local da injeção, vermelhidão, endurecimento, surgimento de nódulos e cistos, prurido e equimose. Um pequeno número de reações de hipersensibilidade sistêmica foi associado à terapia com **Fuzeon**[®]: rubor, febre, náuseas, vômitos, calafrios, tremores, hipotensão, elevação de enzimas hepáticas, reação primária de imunocomplexos, distúrbio respiratório e glomerulonefrite. Foi relatado um caso de Síndrome de Guillain-Barré. Observou-se uma incidência aumentada de pneumonia bacteriana nos estudos clínicos em pacientes tratados com **Fuzeon**[®].

Superdosagem: A maior dose administrada para 12 pacientes em estudos clínicos (estudo T20-501) foi de 180 mg em uma única dose por via subcutânea. Estes pacientes não apresentaram nenhum evento adverso diferente daqueles encontrados com a dose recomendada. Em estudos de acesso expandido um paciente fez uso de uma dose de 180 mg. Ele também não apresentou nenhum evento adverso novo.

Pacientes pediátricos

Fuzeon[®] foi estudado em 69 pacientes pediátricos entre 4 e 16 anos de idade com duração de exposição ao **Fuzeon**[®] variando de 1 dose para > 48 semanas. As reações adversas observadas durante os estudos clínicos foram similares às observadas em adultos sujeitos ao tratamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe ao seu médico.

6. CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

Não há antídoto específico para superdosagem com **Fuzeon**[®] e o tratamento deve consistir de medidas gerais de suporte. Não há relatos de superdosagem com **Fuzeon**[®] em seres humanos. A maior dose administrada foi de 180 mg em um estudo clínico para 12 pacientes como dose única subcutânea. Estes pacientes não apresentaram evento adverso que não fosse observado com a dose recomendada. Em estudos de acesso expandido um paciente fez uso de uma dose de 180 mg. Ele também não apresentou nenhum evento adverso novo.

7. CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

Os frascos não abertos de **Fuzeon**[®] podem ser armazenados em temperatura ambiente controlada de 15° a 30°C. Se não for possível garantir o controle da temperatura, recomenda-se armazenar sob refrigeração de 2° a 8°C. Caso **Fuzeon**[®] não seja injetado imediatamente após ser

dissolvido, o mesmo poderá ser usado até, no máximo, 24 horas se mantido sob refrigeração de 2° a 8°C.

Prazo de validade:

Este medicamento possui prazo de validade a partir da data de fabricação (vide embalagem externa do produto). Não tome o medicamento após a data de validade indicada na embalagem, pode ser prejudicial à saúde.

Os frascos, tanto de **Fuzeon**[®] quanto de água, devem ser utilizados uma única vez. O que sobrar em qualquer um dos frascos deve ser descartado.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Este medicamento, depois de reconstituído, somente poderá ser utilizado em até 24 horas.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Fuzeon[®] é o primeiro membro da classe terapêutica denominada inibidores da fusão. Trata-se de um peptídeo de 36 aminoácidos que se liga, fora da célula, especificamente à cadeia de repetição heptavalente (HR1) da glicoproteína gp41 do HIV, inibindo o seu rearranjo estrutural e, desta forma, bloqueando a entrada do vírus na célula. **Fuzeon**[®] não requer ativação intracelular. Cada frasco contém um pó branco a quase branco, estéril, liofilizado, contendo 108 mg de enfuvirtida, 2,87 mg de carbonato de sódio como agente amortecedor, 27,05 mg de manitol como excipiente a granel, hidróxido de sódio como agente alcalinizante, e ácido clorídrico como agente acidificante.

Atividade antiviral *in vitro*:

A atividade antiviral *in vitro* de **Fuzeon**[®] foi demonstrada em infecção aguda de linhagens celulares T linfoblastóides, monócitos, macrófagos e células mononucleares sanguíneas periféricas primárias (PBMC) através de isolados HIV-1 laboratoriais e clínicos. **Fuzeon**[®] demonstrou atividade seletiva anti-HIV-1 contra ambos os isolados virais, o prototípico e o primário. A susceptibilidade dos isolados do vírus 130 PBMC à enfuvirtida no *baseline* de pacientes tratados com **Fuzeon**[®] foi determinada em um ensaio cMAGI (estudos clínicos fase II). **Fuzeon**[®] apresentou uma média geométrica da EC₅₀ de 0,016 mcg/mL (DP = 0,057) e faixa de < 0,001 a 0,480 mcg/mL contra estes isolados do vírus. **Fuzeon**[®] também inibiu a fusão célula-célula mediada pelo envelope HIV-1. Os estudos de combinação de **Fuzeon**[®] com membros representativos das diversas classes anti-retrovirais (inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos, inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeos e inibidores da protease) incluindo zidovudina, lamivudina, nelfinavir, indinavir e efavirenz, apresentaram efeitos sinérgicos aditivos e ausência de antagonismo. A relação entre a susceptibilidade *in vitro* do HIV-1 para **Fuzeon**[®] e a inibição da replicação do HIV-1 em humanos não foram estabelecidas. Devido aos diferentes alvos enzimáticos e conforme implícito pela atividade de **Fuzeon**[®] contra as cepas HIV que apresentam resistência a outras classes de agentes anti-retrovirais, os isolados HIV resistentes à enfuvirtida permanecerão sensíveis aos inibidores de transcriptase reversa (nucleosídeos e não nucleosídeos) e aos inibidores da protease.

Resistência *in vitro*:

Os isolados HIV-1 com susceptibilidade reduzida a **Fuzeon**[®] foram selecionados *in vitro*. Estes isolados virais apresentavam substituições nos aminoácidos 36-38 do ectodomínio da gp41. Estas substituições foram correlacionadas com níveis variáveis de susceptibilidade reduzida a **Fuzeon**[®] em HIV mutantes.

Resistência *in vivo*:

O aparecimento de resistência a **Fuzeon**[®] é influenciado pela eficácia da totalidade do regime de tratamento. As substituições nos aminoácidos 36-45 da gp41 foram observadas em vírus de pacientes recebendo **Fuzeon**[®] em estudos clínicos Fase II e Fase III. Em ordem decrescente, as substituições observadas encontravam-se nas posições 38, 43, 36, 40, 42 e 45. Não foi estabelecida a relação destas substituições com a eficácia *in vivo*.

Geralmente, as substituições em aminoácidos 36-45 da gp41, durante o tratamento, implicaram em susceptibilidade fenotípica *in vitro* diminuída a **Fuzeon**[®] em isolados de vírus do paciente.

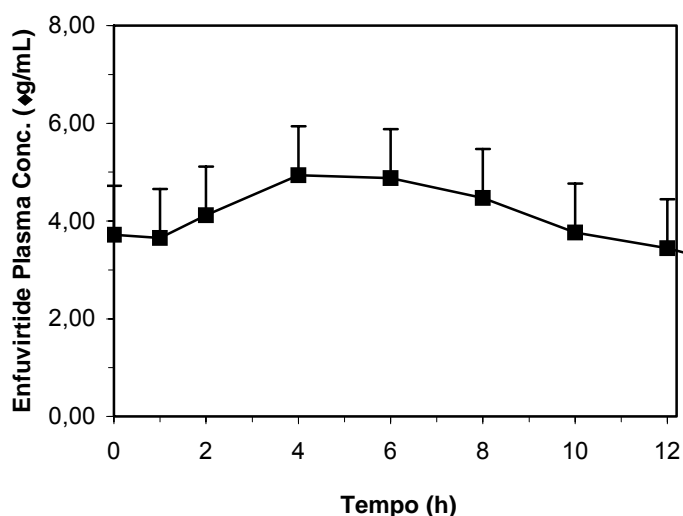
Resistência cruzada:

Fuzeon[®] é igualmente ativo *in vitro* contra os isolados laboratoriais e clínicos do tipo selvagem, e contra aqueles com resistência genotípica a 0, 1, 2 ou 3 classes de anti-retrovirais (inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos, inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeos e inibidores da protease). Estes isolados tiveram a resistência genotípica identificada especificamente para: zidovudina, lamivudina, estavudina, didanosina, zalcitabina, abacavir, nevirapina, delavirdina, efavirenz, indinavir, saquinavir, nelfinavir, ritonavir e amprenavir. Todos estes foram sensíveis a **Fuzeon**[®]. Não é esperado, entretanto, que mutações que induzam resistência a **Fuzeon**[®] apresentem resistência cruzada a outras classes de anti-retrovirais.

Farmacocinética

As propriedades farmacocinéticas da enfuvirtida foram avaliadas em adultos e em pacientes pediátricos infectados por HIV-1. Após uma dose subcutânea única de 90 mg de **Fuzeon**[®] no abdômen de 12 pacientes infectados por HIV-1, a mediana da $C_{máx}$ foi de 4,59 mcg/mL \pm 1,5 mcg/mL, a AUC (área sob a curva) foi de 55,8 mcg/mL \pm 12,1 mcg.h/mL e a biodisponibilidade absoluta foi de 84,3% \pm 15,5%, usando a dose intravenosa de 90 mg como referência. A absorção subcutânea de **Fuzeon**[®] é proporcional à dose administrada, na faixa de dosagem de 45 a 180 mg. A absorção subcutânea com a dose de 90 mg é comparável quando injetada no abdômen, coxas ou braço. As concentrações plasmáticas medianas em estado de equilíbrio dinâmico (*steady state*) de enfuvirtida 90 mg encontram-se na Figura 10.

Figura 10. Concentrações plasmáticas de enfuvirtida* 90 mg duas vezes ao dia, em estado de equilíbrio dinâmico (*steady state*) N = 11



*Barra de erros = desvio padrão

Em quatro diferentes estudos (N = 9 a 12), as concentrações plasmáticas medianas de vale, em estado de equilíbrio dinâmico (*steady state*), variaram de 2,6 a 3,4 mcg/mL.

Distribuição

A mediana do volume de distribuição em estado de equilíbrio dinâmico (*steady-state*), após a administração de uma dose de 90 mg de **Fuzeon**[®] (N = 12) foi de $5,5 \pm 1,1$ litro. **Fuzeon**[®] está ligado em 92% às proteínas em plasma infectado por HIV, para uma faixa de concentração de 2 a 10 mcg/mL. Sua ligação efetua-se predominantemente à albumina e, em menor extensão, à glicoproteína α -1 ácida. **Fuzeon**[®] não foi deslocado de seus sítios de ligação pelo saquinavir, nelfinavir, lopinavir, efavirenz, nevirapina, amprenavir, itraconazol, midazolam ou varfarina. **Fuzeon**[®] não deslocou a varfarina, midazolam, amprenavir ou efavirenz de seus sítios de ligação.

Os níveis de enfuvirtida no fluido cerebrospinal, medidos em um pequeno número de pacientes infectados por HIV, mostraram-se insignificantes. A molécula pode ser grande demais para atravessar a barreira sanguínea cerebral.

Metabolismo

Por tratar-se de um peptídeo, espera-se que **Fuzeon**[®] seja submetido a catabolismo de seus aminoácidos constituintes, com a subsequente reciclagem dos aminoácidos em seu conjunto corpóreo. Estudos microsossomais humanos realizados *in vitro* indicam que **Fuzeon**[®] não é um inibidor das enzimas CYP450. Observou-se em estudos microsossomais e em hepatócitos humanos realizados *in vitro*, que a hidrólise do grupo amido do aminoácido C-terminal fenilalanina, resultou em um metabólito desamidado e a formação deste metabólito não é NADPH-dependente. Este metabólito (M3) é detectado no plasma humano após a administração de **Fuzeon**[®], com uma AUC variando de 2,4 a 15 % da AUC do **Fuzeon**[®].

Eliminação

Os estudos de balanço de massa para determinar a(s) via(s) de eliminação de enfuvirtida não foram realizados em humanos. Porém, estudos realizados em roedores usando ³H-enfuvirtida indicaram a recuperação incompleta na excreção da radioatividade administrada 7 dias após a dose. Houve retenção da radioatividade nos músculos esqueléticos. Após uma dose subcutânea de 90 mg (n = 12) a mediana da meia-vida de eliminação de **Fuzeon**[®] foi de $3,8 \pm 0,6$ horas e a mediana do *clearance* de $1,7 \pm 0,4$ L/h.

Farmacocinética em situações clínicas especiais

Insuficiência hepática: A farmacocinética de **Fuzeon**[®] não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática.

Insuficiência renal: Análises dos dados de concentração plasmática dos pacientes dos estudos clínicos indicaram que o *clearance* de **Fuzeon**[®] não é afetado de forma clinicamente relevante em pacientes com *clearance* de creatinina superior a 35 mL/min. Os resultados de um estudo de insuficiência renal indicaram que o *clearance* da enfuvirtida foi reduzido em aproximadamente 38% em pacientes com insuficiência renal grave e em aproximadamente 14 - 28% em pacientes com doença renal em estágio final mantidos sob diálise, comparados a pacientes com função renal normal. Os resultados estavam dentro da faixa observada em pacientes com função renal normal em estudos pilotos. A hemodiálise não alterou significativamente o *clearance* da enfuvirtida. Portanto, não são requeridas ajustes de doses para pacientes com insuficiência renal.

Sexo e peso: As análises dos dados de concentração plasmática de pacientes dos estudos clínicos indicaram que o *clearance* de enfuvirtida é 20% mais lento nas mulheres do que nos homens. O aumento de peso, independentemente do sexo, está relacionado com maior *clearance* de enfuvirtida (20% maior em um paciente com peso corpóreo de 100 Kg e 20% mais lento em um

paciente com peso corpóreo de 40 Kg, em relação a um paciente de referência pesando 70 Kg). Porém, estas mudanças não são clinicamente significativas e não requerem ajuste de dose.

Raça: As análises dos dados de concentração plasmática de pacientes dos estudos clínicos indicaram que o *clearance* de **Fuzeon**[®] não foi diferente em negros comparado com caucasianos. Outros estudos de farmacocinética sugerem que não há diferença entre asiáticos e caucasianos, após o ajuste da exposição de acordo com o peso corpóreo.

Idosos: Estudos clínicos de **Fuzeon**[®] não incluíram um número suficiente de pacientes com 65 anos de idade ou mais para determinar se eles respondem de maneira diferente dos pacientes mais jovens.

Pacientes pediátricos: A farmacocinética da enfuvirtida foi estudada em 32 pacientes com idade de 3 à 16 anos com doses variando de 0,5 à 2,5 mg/Kg. A dose de 2 mg/Kg duas vezes ao dia (no máximo 90 mg duas vezes ao dia) levaram a concentrações plasmáticas de enfuvirtida similar ao obtido com pacientes adultos recebendo dosagem de 90 mg duas vezes ao dia.

Em 25 pacientes variando em idade de 5 a 16 anos e recebendo a dose de 2 mg/Kg duas vezes ao dia, a média no nível da AUC foi $54,3 \pm 23,5$ µg.h/mL, $C_{\text{máx}}$ foi $6,14 \pm 2,48$ µg/mL e C_{basal} foi $2,93 \pm 1,55$ µg/mL.

Segurança pré-clínica

Carcinogênese: Não foram realizados estudos de longo prazo de carcinogenicidade em animais.

Mutagênese: **Fuzeon**[®] não foi mutagênico nem clastogênico em uma série de ensaios *in vivo* e *in vitro*, incluindo o ensaio de mutação reversa bacteriana de Ames, um ensaio de mutação genética sobre células de mamífero em células do ovário do Hamster Chinês AS52 ou em um ensaio de micronúcleos murinos *in vivo*.

Fertilidade prejudicada: **Fuzeon**[®] não causou efeitos adversos sobre a fertilidade de ratos machos e fêmeas, com doses de enfuvirtida de 0,7; 2,5; e 8,3 vezes a dose diária máxima recomendada para humanos adultos, com base em mg/Kg, administrada através de injeção subcutânea.

Reações no local de injeção: Em macacos *cynomolgus* tratados com doses de enfuvirtida de 5 e 10 mg/Kg duas vezes ao dia durante nove meses, foram observadas as mudanças no local de injeção que incluíram inchaço, edema e formação de abscesso, aparecendo geralmente no mês 5. Por ocasião da necropsia, foram observados com destaque a descoloração, espessamento e cistos nos locais de injeção de **Fuzeon**[®]. Observados ao microscópio, estes achados estão correlacionados com hemorragia subcutânea, edema, infiltrado inflamatório e se encontravam presentes com incidência e severidade significativamente maiores nos locais de injeção de **Fuzeon**[®]. O infiltrado inflamatório misto foi predominantemente linfocítico e formado frequentemente por folículos linfóides. Foi observado um componente celular plasmático substancial, consistente com a observação de produção crônica de anticorpos anti-enfuvirtida e um componente eosinofílico polimorfonuclear do infiltrado, sugestivo de reação de hipersensibilidade. Em cobaias tratadas durante até duas semanas com **Fuzeon**[®] (com 4 injeções/dia de 50 mg/mL ou 2 injeções/dia de 100 mg/mL), foram observadas massas subcutâneas dentro de 8 dias de injeções diárias repetidas. As observações ao microscópio de biópsias por punção coletadas nos locais de injeção nos dias 8 e 15 incluíram edema, inflamação aguda e/ou crônica, necrose, fibrose e degeneração do colágeno na derme. Foram observadas mudanças significativas da derme e do subcutâneo, incluindo a presença de células gigantes estranhas ao corpo e granulomas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos com pacientes submetidos a tratamento anti-retroviral anterior

Os estudos T20-301 (TORO-1) e T20-302 (TORO-2) encontram-se em andamento, sendo estudos randomizados, controlados, abertos, multicêntricos em pacientes infectados com HIV-1, com pelo menos 3 a 6 meses de tratamento anterior com inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos e não nucleosídeos e inibidores da protease. Todos os pacientes receberam um regime otimizado de base (OB), consistindo de 3 a 5 agentes anti-retrovirais selecionados com base na história anterior do paciente, como também nas avaliações de resistência viral genotípica e fenotípica no *baseline*. Os pacientes foram randomizados na proporção de 2:1 para **Fuzeon**[®] (90 mg SC duas vezes ao dia) + OB ou somente OB.

Os estudos TORO-1 e TORO-2 são bastante similares na população de pacientes estudada, desenho, critérios de seleção de pacientes (com exceção da duração prévia de exposição aos antiretrovirais e número de inibidores de protease), condução, monitoramento e planejamento das análises. Desta forma a análise conjunta dos dados dos dois estudos foi prospectivamente planejada. Os resultados da análise de 48 semanas são apresentados, portanto, de forma combinada possibilitando a análise de uma amostra maior e uma estimativa mais precisa nas diferenças de tratamento do grupo com e sem **Fuzeon**[®].

As características demográficas combinadas da população de intenção de tratamento (ITT) dos pacientes incluídos nos estudos TORO-1 e TORO-2 estão demonstrados na Tabela 1. Os pacientes foram previamente expostos a uma mediana de 12 anti-retrovirais, por um tempo mediano de 7 anos.

Tabela 1. Estudo TORO-1 e TORO – 2 – Demografia combinada dos pacientes (ITT)

	Fuzeon[®] + OB N = 661	OB N = 334
Sexo		
- Masculino	90%	90%
- Feminino	10%	10%
Raça		
- Branca	89%	89%
- Negra	8%	7%
Idade média (anos)	42 (16 - 67)	44 (24 - 82)
Mediana no <i>baseline</i> do HIV-1 RNA (log₁₀ cópias/mL)	5,2 (3,5 - 6,7)	5,1 (3,7 - 7,1)
Mediana no <i>baseline</i> da contagem de células CD4 (células/mm³)	88 (1 - 994)	97 (1 - 847)

As mudanças na semana 48 em relação ao *baseline* dos estudos TORO-1 e TORO-2 combinados estão resumidas na Tabela 2 e todas foram significativamente maiores no grupo de tratamento com **Fuzeon**[®].

Tabela 2. Estudos TORO-1 e TORO-2 – Resultados combinados do tratamento controlado, randomizado na semana 48 (ITT†)

Resultados	Fuzeon® + OB 90 mg 2x/dia (N = 661)	OB (N = 334)
Redução do HIV-1 RNA Mudança de log desde o <i>baseline</i> (log ₁₀ cópias/mL)	-1,5	-0,6*
Pacientes com diminuição ≥ 1 log de HIV RNA desde o <i>baseline</i> §	247 (37%)	57 (17%)*
Pacientes com HIV RNA < 400 cópias/mL§	201 (30%)	40 (12%)*
Pacientes com HIV RNA < 50 cópias/mL§	121 (18%)	26 (8%)*
Aumento da contagem de células CD4+ desde o <i>baseline</i> (células/mm ³)‡	+91	+45*

†ITT- Recebeu tratamento e teve pelo menos 1 acompanhamento pós RNA do *baseline*.

*Estatisticamente significativa p < 0.05

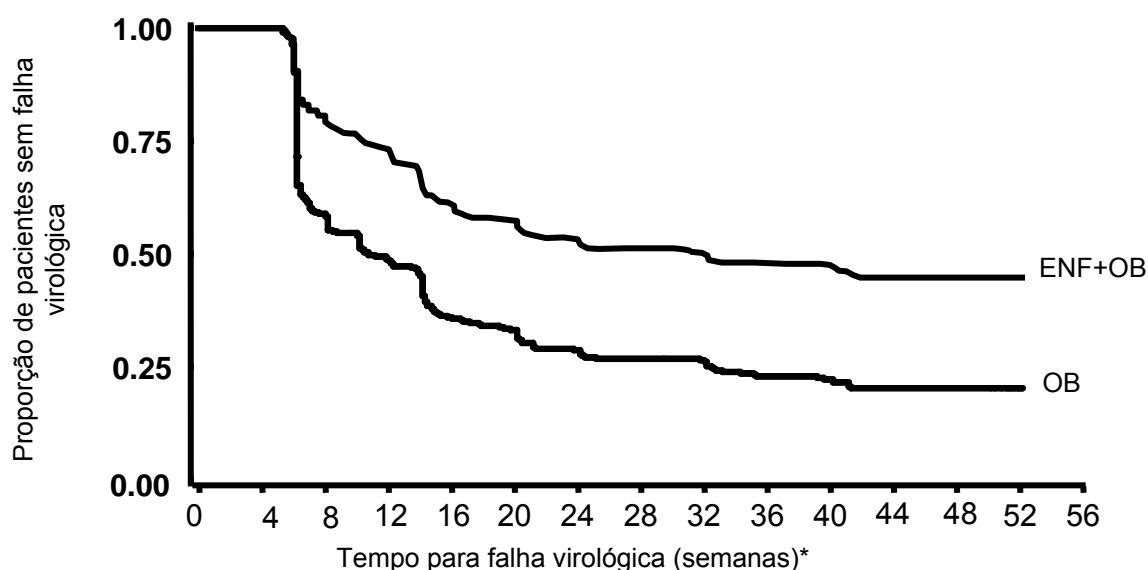
‡ Último valor observado

§Descontinuação e falha virológica = falha. Duas visitas consecutivas para confirmar a resposta virológica.

A proporção de pacientes que alcançaram uma carga viral menor que 400 cópias/mL até a semana 48 foi de 30% entre os pacientes no regime com **Fuzeon**® + OB, comparado com 12% entre os pacientes que receberam apenas regime otimizado (Tabela 2).

A análise do tempo de falha virológica está demonstrada na Figura 11. O tempo médio para falha virológica no grupo com **Fuzeon**® + OB foi de 32 semanas, significativamente maior do que no grupo com OB apenas (11 semanas).

Figura 11 – Análise do tempo de falha virológica dos estudos TORO 1 e 2 combinados até a semana 48 (população intenção de tratamento - ITT).



*Definição de falha virológica pelo protocolo (baseado em 2 medidas consecutivas): redução menor que 0,5log₁₀ HIV-1 RNA do baseline até a semana 8; redução menor 1.0 log₁₀ HIV-1 RNA até a semana 16; aumento maior ou igual a 1.0 log₁₀ HIV-1 RNA após resposta de, pelo menos, 2.0 log₁₀ HIV-1 RNA.

Os resultados dos estudos também foram analisados em subgrupos, e a terapia com **Fuzeon**[®] foi associada a uma maior proporção de pacientes que alcançaram HIV-1 RNA menor que 400 cópias/mL em todos os subgrupos; baseado na contagem de CD4+ no *baseline*, baseado na medida de HIV-1 RNA no *baseline*; pelo número prévio de anti-retrovirais e pelo número de anti-retrovirais ativos no regime otimizado. No entanto, pacientes com CD4+ > 100 células/mL, HIV-1 RNA inicial < 5.0 log₁₀ cópias/mL, experiência com menos de 10 anti-retrovirais prévios e uma ou mais drogas ativas no regime anti-retroviral foram mais propensos a alcançar uma carga viral menor que 400 cópias/mL em ambos os tratamentos (Tabela 3).

Tabela 3. Proporção de pacientes que atingiram HIV-1 RNA menor que 400 cópias/mL na semana 48 por subgrupo (estudos TORO-1 e TORO-2, ITT*)

Resultados	Fuzeon [®] + OB 90 mg 2x/dia (N = 661)	OB (N = 334)
Baseline HIV-1 RNA < 5,0 log ₁₀ [§] cópias/mL	118/269 (44%)	26/144 (18%)
Baseline HIV-1 RNA > 5,0 log ₁₀ [§] cópias/mL	83/392 (21%)	14/190 (7%)
Exposição a < 10 anti-retrovirais prévios [§]	100/215 (47%)	29/120 (24%)
Exposição a > 10 anti-retrovirais prévios [§]	101/446 (23%)	11/214 (5%)
0 Drogas ativas no regime anti-retroviral ^{§‡}	9/112 (8%)	0/53 (0%)
1 Drogas ativas no regime anti-retroviral ^{§‡}	56/194 (29%)	7/95 (7%)
2 Drogas ativas no regime anti-retroviral ^{§‡}	130/344 (38%)	32/183 (18%)
Baseline CD4+ <= 50 células/mm ³	46/270 (17%)	6/122 (5%)
Baseline CD4+ 51-100 células/mm ³	20/77 (26%)	6/47 (13%)
Baseline CD4+ 101-200 células/mm ³	57/135 (42%)	12/88 (13%)
Baseline CD4+ > 200 células/mm ³	79/179 (44%)	17/74 (23%)

*ITT- Recebeu tratamento e teve pelo menos 1 acompanhamento pós RNA do *baseline*

§Descontinuação e falha virológica = falha. Duas visitas consecutivas para confirmar a resposta virológica

‡ - Baseado no escore GSS

Uso pediátrico

Dados limitados de eficácia do **Fuzeon**[®] estão disponíveis para crianças acima de 3 anos de idade.

O estudo T20-204 é um estudo aberto e multicêntrico que avalia a atividade antiviral, segurança e farmacocinética do **Fuzeon**[®] em 14 pacientes pediátricos com idade de 3 à 12 anos e experiência com no máximo 2 classes de antiretrovirais registrados⁽¹⁾.

No estudo T20-2004 pacientes receberam ou 30 ou 60 mg/m²/dose de **Fuzeon**[®] duas vezes ao dia associados ao seu regime anti-retroviral de base. Após 7 dias, seus regimes de tratamento de base foram alterados para 3 novos ou anti-retrovirais sensíveis e a dosagem de **Fuzeon**[®] foi continuada. Os pacientes tinham uma idade média de 8 anos de idade (variando de 3,7 a 11,9

anos). A linha de base média da contagem de células CD4 foi 523 células/ μ L e a linha de base média de RNA HIV-1 foi 4,4 \log_{10} c/mL. Seguindo análise da atividade antiviral, farmacocinética e segurança no dia 7, todos exceto 1 paciente mudaram para uma dose de **Fuzeon**[®] de 60 mg/m²/dose. A mudança média da linha de base de RNA HIV-1 em 7 dias foi 1,15 \log_{10} cópias/mL para 10 crianças recebendo a dose de 60 mg/m² ^(1, 2).

Todos exceto 3 pacientes completaram 48 semanas de terapia crônica. Na semana 48, 6/14 (43%) dos pacientes tinha declínio na RNA HIV-1 > 1 \log_{10} e 4/14 (29%) dos pacientes estavam abaixo de 400 cópias/mL de RNA HIV-1. As mudanças médias da linha de base (para a população considerada como tratada) na contagem de células CD4 e RNA HIV-1 foram 237 células/ μ L e 1,24 \log_{10} c/mL respectivamente ⁽³⁾.

Referências Bibliográficas

1. Carlyon T
Paediatric Use summary of T-20 / Ro 29-9800.
Research Report No. 1008730. 2002. MRN 9015
2. Roberts N
Final Study Report - Preclinical virology / Pharmacology summary for Enfuvirtide.
Research Report No. 1007534. 2002. MRN 9009
3. Chen J, Hughes M
PACTG 1005: A Phase I/II Study of T-20, a Fusion Inhibitor, in HIV-1 Infected Children. Part B. Dose-escalating Chronic Dosing study.
Final Statistical Report of Safety and Activity Data.
Statistical and Data Management Center, Pediatric AIDS Clinical Trials Group.
July 29, 2003; pp. 14-20

3. INDICAÇÕES

Fuzeon[®] é indicado para o tratamento da infecção por HIV-1 em combinação com outros agentes anti-retrovirais em pacientes com tratamento prévio e com evidência de replicação do HIV-1 a despeito da terapia anti-retroviral. Não há estudos sobre o uso de **Fuzeon**[®] em pacientes virgens de tratamento anti-retroviral.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Fuzeon[®] está contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à enfuvirtida ou a qualquer um de seus componentes.

5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Vide parte **INFORMAÇÕES AO PACIENTE**, item 4 *Modo de Uso*.

6. POSOLOGIA

A dose recomendada de **Fuzeon**[®] é de 90 mg duas vezes ao dia, injetada por via subcutânea no abdômen, parte anterior da coxa e lateral-externa do braço. A injeção deve ser aplicada em locais diferentes em relação ao local de injeção precedente e, no qual, não seja verificada reação atual no local de injeção.

Instruções especiais de dosagem

Uso pediátrico: Não há dados disponíveis para estabelecimento de recomendações de doses de **Fuzeon**[®] em crianças menores de 6 anos de idade.

Em pacientes pediátricos de 6 a 16 anos de idade, a dosagem recomendada de **Fuzeon**[®] é 2 mg/Kg duas vezes ao dia até uma dose de no máximo 90 mg duas vezes ao dia, injetada por via subcutânea no abdômen, parte anterior da coxa e lateral-externa do braço. A injeção deve ser aplicada em locais diferentes em relação ao local de injeção precedente e, no qual, não seja verificada reação atual no local de injeção.

Tabela 4. Direcionamento para as doses pediátricas

Peso (Kg)	Dose (mg/dose) duas vezes ao dia	Volume de injeção (mL)*
11,0 – 15,5	27	0,3
15,6 – 20,0	36	0,4
20,1 – 24,5	45	0,5
24,6 – 29,0	54	0,6
29,1 – 33,5	63	0,7
33,6 – 38,0	72	0,8
38,1 – 42,5	81	0,9
≥ 42,6	90	1,0

*(baseado em 90 mg de enfuvirtida por mL)

Insuficiência renal: Não são recomendados ajustes de dose para pacientes com insuficiência renal, incluindo aqueles que estejam recebendo hemodiálise (vide item *Farmacocinética em situações clínicas especiais*).

Insuficiência hepática: Não se encontram disponíveis dados para estabelecer a recomendação de dose para pacientes com insuficiência hepática.

7. ADVERTÊNCIAS

Um pequeno número de casos de reações de hipersensibilidade sistêmica foi associado à terapia com **Fuzeon**[®]: rubor, febre, náuseas, vômitos, calafrios, tremores, hipotensão, elevação de enzimas hepáticas, reação primária de imunocomplexos, distúrbio respiratório e glomerulonefrite. Houve o relato de um caso de Síndrome de Guillain-Barré observado nos estudos clínicos. Os pacientes devem ser orientados a descontinuar o tratamento com **Fuzeon**[®] e procurar avaliação médica imediatamente, caso desenvolvam sinais ou sintomas sugestivos de reação de hipersensibilidade. A terapia com **Fuzeon**[®] não deve ser reiniciada após sinais e sintomas consistentes com uma reação de hipersensibilidade relacionada ao uso de **Fuzeon**[®]. Observou-se uma incidência aumentada de pneumonia bacteriana, algumas vezes fatal, nos estudos clínicos em pacientes tratados com **Fuzeon**[®]. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de infecção, especialmente se apresentarem os seguintes fatores de risco: baixa contagem inicial de linfócitos CD4, elevada carga viral inicial, uso de drogas intravenosas, tabagismo e história pulmonar prévia. A administração de **Fuzeon**[®] a indivíduos não infectados (em profilaxia pós-exposição, por exemplo) pode induzir à formação de anticorpos anti-enfuvirtida que reagem de forma cruzada com a gp41 do HIV. Isto pode resultar em falso positivo em teste anti-HIV ELISA.

O paciente deve ser sempre bem orientado quanto aos: cuidados e manuseio correto de seringas e agulhas; sobre a importância do descarte destes materiais no recipiente adequado e sobre o local de retorno deste recipiente para que o mesmo seja submetido à destruição adequada.

Os materiais do Kit e o recipiente de descarte sempre devem ser mantidos fora do alcance das crianças.

Caso alguma outra pessoa auxilie o paciente a aplicar a medicação, esta deve ser orientada a utilizar luvas e a procurar serviço médico imediatamente caso sofra algum acidente com material perfuro-cortante.

Gestação e lactação

Não há, até o momento, estudos adequados e controlados em mulheres grávidas, portanto Fuzeon[®] só deverá ser usado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco ao feto. Não é conhecido se Fuzeon[®] é secretado no leite humano, entretanto as mães devem ser instruídas a não amamentar não somente por eventuais efeitos adversos sobre os lactentes como também em função dos potenciais riscos de transmissão do HIV. Estudos de teratologia realizados em ratos e coelhos com exposições de até 8,9 vezes às exposições terapêuticas humanas de Fuzeon[®] foram negativos. Níveis muito baixos de radioatividade no leite foram observados em estudos com ³H-enfuvirtida marcado em ratas lactantes.

Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas, quando for o caso

Não foram realizados estudos sobre a capacidade de dirigir veículos ou de operar máquinas durante a administração de Fuzeon[®]. Não há evidências de que Fuzeon[®] possa alterar a capacidade dos pacientes para dirigir veículos e de usar máquinas, porém, o perfil de eventos adversos de Fuzeon[®] deve ser levado em conta (Tabela 6).

8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Pacientes idosos

Estudos clínicos de Fuzeon[®] não incluíram um número suficiente de pacientes com 65 anos de idade ou mais para determinar se eles respondem de maneira diferente dos pacientes mais jovens.

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Com base nos resultados de um estudo microsomal humano *in vitro*, Fuzeon[®] não é um inibidor das enzimas CYP450 e, portanto, não alterará o metabolismo das drogas metabolizadas pelas enzimas CYP450. Em um estudo do metabolismo humano *in vivo*, Fuzeon[®], na dose recomendada de 90 mg duas vezes ao dia, não inibe o metabolismo de substratos pelo CYP3A4 (dapsona), CYP2D6 (debrisoquina), CYP1A2 (cafeína), CYP2C19 (mefentoína) e CYP2E1 (clorzoxazona). Em estudos isolados de interação farmacocinética, as co-administrações de ritonavir, saquinavir e rifampicina, não resultaram em interações farmacocinéticas clinicamente significantes com Fuzeon[®].

10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Adultos

O perfil de segurança geral de Fuzeon[®] está baseado em 2120 pacientes que receberam pelo menos uma dose de Fuzeon[®] durante vários estudos clínicos. A população de segurança foi composta por 2051 adultos (1181 destes expostos à dose recomendada durante mais de 24 semanas e 631 expostos durante mais de 48 semanas) e por 69 pacientes pediátricos (44 destes expostos à dose recomendada durante mais de 24 semanas e 27 expostos durante mais de 48 semanas).

A análise de segurança primária em adultos está baseada nos resultados combinados de 48 semanas de dois estudos controlados, randomizados, Fase III (TORO-1 e TORO-2) em adultos infectados pelo HIV-1 com experiência anterior e/ou resistência anterior documentada e/ou intolerância aos inibidores da protease, inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeos e inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos. Fuzeon[®] foi administrado por via subcutânea na dose de 90 mg duas vezes ao dia em combinação com terapia anti-retroviral otimizada de base (OB) para 663 pacientes. Um total de 334 pacientes receberam agentes anti-retrovirais otimizados de base isoladamente, como braço controle. Nos estudos TORO 1 e TORO 2, após a 8ª semana de tratamento, os pacientes que estavam no braço controle e que cumprissem os critérios de falência virológica eram permitidos a revisar o regime de anti-retrovirais recomendado e adicionar Fuzeon[®]. Na semana 48 do estudo, a exposição acumulada a Fuzeon[®] + OB era de 557 pacientes-ano, e a exposição acumulada no braço controle era de 162 pacientes-ano. Devido a esta diferença na exposição, os resultados de segurança ajustados foram expressos como o número de pacientes com um evento adverso por 100 pacientes-ano de exposição (com exceção das reações em local de injeção).

Reações de hipersensibilidade

Hipersensibilidade sistêmica

Um pequeno número de relatos de reações de hipersensibilidade sistêmica foram associadas à terapia com Fuzeon[®]: rubor, febre, náuseas, vômitos, calafrios, tremores, hipotensão, elevação de enzimas hepáticas, reação primária de imunocomplexos, distúrbio respiratório e glomerulonefrite. Houve o relato de um caso de Síndrome de Guillain-Barré observado nos estudos clínicos. Os pacientes devem ser orientados a descontinuar o tratamento com Fuzeon[®] e procurar avaliação médica imediatamente, caso desenvolvam sinais ou sintomas sugestivos de reação de hipersensibilidade. A terapia com Fuzeon[®] não deve ser reiniciada após sinais e sintomas consistentes com uma reação de hipersensibilidade relacionada ao uso de Fuzeon[®]. A eosinofilia emergente com o tratamento não foi associada com eventos clínicos de hipersensibilidade.

Reações no local de injeção

As reações adversas relatadas com maior frequência após a administração de Fuzeon[®] foram reações no local de injeção (RLIs), que ocorreram em 98% dos 663 pacientes nos estudos TORO-1 e TORO-2 (Tabela 5). Porém, somente 4% dos pacientes descontinuaram o uso de Fuzeon[®] devido a reações no local de injeção. A grande maioria das reações no local de injeção (85% nos estudos TORO-1 e TORO-2) ocorreu dentro da primeira semana de administração de Fuzeon[®] e foram relatadas como dor leve a moderada ou desconforto no local de injeção, sem limitação das atividades usuais. A severidade da dor e do desconforto associada às reações no local de injeção não aumentou com a continuação do tratamento. Os sinais e sintomas que caracterizam as reações no local de injeção geralmente duraram até 7 dias e o número de lesões evidentes em qualquer uma das visitas

do estudo foram iguais ou inferiores a 5 em 72% dos pacientes que apresentavam lesões evidentes. As infecções no local de injeção incluíram abscesso e celulite, ocorrendo em menos de 1,5% dos pacientes.

Tabela 5. Resumo dos sinais e sintomas individuais caracterizando reações no local de injeção nos estudos TORO-1 e TORO-2 combinados (% de pacientes)

	N = 663		
Taxa de descontinuação devido a reações no local de injeção	4%		
Categoria do evento	Fuzeon® + OB ^a	% de eventos abrangendo reações grau 3	% de eventos abrangendo reações grau 4
Dor / desconforto ^b	96,1%	11%	0%
Eritema ^c	90,8%	23,8%	10,5%
Endurecimento ^d	90,2%	43,5%	19,4%
Nódulos e cistos ^e	80,4%	29,1%	0,2%
Prurido ^f	65,2%	3,9%	NA
Equimose ^g	51,9%	8,7%	4,7%

^a Qualquer grau de severidade;

^b Grau 3 = dor severa requerendo analgésicos (ou opióides por ≤ 72 horas) e/ou limitação das atividades usuais; Grau 4 = dor severa requerendo hospitalização ou prolongamento da hospitalização, resultando em morte ou em incapacidade/inabilidade persistente ou significativa, ou em risco de vida clinicamente significativo;

^c Grau 3 = ≥ 50 mm porém < 85 mm de diâmetro médio; Grau 4 = ≥ 85 mm de diâmetro médio;

^d Grau 3 = ≥ 25 mm porém < 50 mm de diâmetro médio; Grau 4 = ≥ 50 mm de diâmetro médio;

^e Grau 3 = ≥ 3 cm; Grau 4 = em caso de drenagem;

^f Grau 3 = refratária ao tratamento tópico ou requerendo tratamento oral ou parenteral; Grau 4 = não definido;

^g Grau 3 = >3 cm porém ≤ 5 cm; Grau 4 = >5 cm;

Foram conduzidos 2 sub-estudos para avaliar os achados anátomo-patológicos nos locais de injeção. Um dos estudos (Ball R.A. et al) envolveu 7 pacientes HIV-1+ que auto-administraram Fuzeon® e foram submetidos a biópsias excisionais nos locais de aplicação. Destes 7 pacientes, 4 deles apresentavam nódulos, 1 com eritema e leve endureção, outro com somente endureção e um paciente sem reação visível em local de injeção. Todas as biópsias mostraram eosinofilia e degeneração do colágeno. Uma resposta típica de granuloma anular ocorreu em 2 pacientes que apresentavam nódulos. Não foram evidenciados casos de vasculite. O segundo estudo (Myers SA et al) apresentou como achado de biópsia um leve infiltrado linfocitário perivascular e intersticial em todos os locais de injeção de Fuzeon®, inclusive nos tecidos em que não houve a injeção de Fuzeon®. Não houve, neste estudo, evidência de vasculite ou de granuloma. Enfermeiras realizaram a aplicação diurna de Fuzeon® o que sugere que a técnica de injeção pode ter influência no perfil das reações locais.

Outros eventos adversos

Os eventos adversos mais frequentes reportados em pacientes recebendo Fuzeon® (N = 663), excluindo as reações em local de injeção foram diarreia (38 pacientes com evento por 100 pacientes-ano) e náuseas (27 pacientes com o evento por 100 pacientes-ano). Estes eventos também foram observados em pacientes que receberam apenas o regime otimizado (diarreia em 73 pacientes com o evento por 100 pacientes-ano e náuseas em 50 pacientes com o evento por 100 pacientes-ano). A adição de Fuzeon® a terapia anti-retroviral prévia geralmente não aumentou a frequência ou gravidade da maioria dos eventos adversos.

A tabela 6 mostra os eventos que foram mais comuns nos pacientes recebendo Fuzeon® + regime otimizado e nos pacientes do braço controle (regime otimizado apenas), excluindo as reações no local de injeção, que apresentaram índice de pelo menos 2 pacientes com o evento por 100 pacientes-ano de exposição. Os únicos eventos adversos que foram, com significância estatística, mais comuns no braço com Fuzeon® do que no braço controle foram a pneumonia e a linfadenopatia.

Tabela 6. Eventos adversos que ocorreram nos pacientes recebendo Fuzeon® + regime otimizado e nos pacientes do braço controle (regime otimizado apenas), excluindo as reações no local de injeção, que apresentaram índice de pelo menos 2 pacientes com o evento por 100 pacientes-ano de exposição.

Eventos adversos (por classe de sistema de órgãos)	Fuzeon® + OB por 100 ptes/ano	OB Por 100 ptes/ano
Exposição total (em pacientes-ano)	557,0	162,1
INFECÇÕES E INFESTAÇÕES		
Sinusites	9,5	6,2
Gripe (Influenza)	6,5	6,2
Papiloma cutâneo	6,6	3,1
Pneumonia	3,6	0,6
Otites	2,2	1,2
DISTÚRBIOS DO SANGUE E SISTEMA LINFÁTICO		
Linfadenopatia	5,9	1,2
DISTÚRBIOS DO SISTEMA IMUNOLÓGICO		
Hipersensibilidade	2,0	1,9
DISTÚRBIOS DO METABOLISMO E NUTRIÇÃO		
Apetite diminuído	8,6	4,9
Anorexia	3,8	3,1
Hipertrigliceremia	2,0	1,9
Diabetes mellitus	2,0	0,6
DISTÚRBIOS PSIQUIÁTRICOS		
Ansiedade	7,5	6,8
Pesadelos	2,3	1,2
Irritabilidade	2,3	1,9
DISTÚRBIOS DO SISTEMA NERVOSO		
Neuropatia periférica	15,4	13,6
Hipoestesia	2,9	1,9
Distúrbios de atenção	2,3	1,9
Tremores	2,2	1,9

Eventos adversos (por classe de sistema de órgãos)	Fuzeon® + OB por 100 ptes/ano	OB Por 100 ptes/ano
DISTÚRBIOS OCULARES		
Conjuntivite	4,1	2,5
DISTÚRBIOS DO OUVIDO E LABIRINTO		
Vertigens	3,6	0,6
DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS		
Congestão nasal	3,1	2,5
DISTÚRBIOS GASTRINTESTINAIS		
Pancreatite	3,6	2,5
Doença do refluxo gastro-esofágico	2,7	2,5
DISTÚRBIOS DA PELE E TECIDO SUBCUTÂNEO		
Pele seca	5,0	4,3
Eczema seborreico	2,3	1,9
Eritema	2,2	1,2
Acne	2,0	0,6
DISTÚRBIOS MÚSCULO-ESQUELÉTICOS, DO TECIDO CONJUNTIVO E ÓSSEO		
Mialgia	7,0	5,6
DISTÚRBIOS DO RIM E VIAS URINÁRIAS		
Cálculo renal	2,3	1,2
Hematúria	2,2	1,9
ALTERAÇÕES GERAIS		
Síndrome influenza "like"	4,5	3,7
Fraqueza	2,7	0,6
Perda de peso	11,1	10,5
Aumento da trigliceridemia	2,9	1,9

Outras Reações Adversas à Droga

Adicionalmente, foi observado um pequeno número de reações de hipersensibilidade atribuídas a Fuzeon® e, em casos raros, ocorreu recorrência após a re-introdução do tratamento (vide item *Precauções e advertências*). Foi observada uma taxa aumentada de pneumonia bacteriana em indivíduos tratados com Fuzeon® nos estudos TORO-1 e TORO-2, comparado com o braço controle (6,6 eventos de pneumonia por 100 pacientes-ano vs. 0,6 eventos por 100 pacientes-ano, respectivamente). A incidência observada em pacientes tratados com Fuzeon® foi consistente com a taxa relatada na literatura para os pacientes desta população. A incidência observada nos pacientes do braço controle foi menor do que a taxa relatada na literatura. Os fatores de risco para pneumonia incluíram baixa contagem inicial de linfócitos CD4, elevada carga viral inicial, uso de drogas intravenosas, tabagismo e história anterior de doença pulmonar. Não foi esclarecido se a incidência aumentada de pneumonia estava relacionada ao uso de Fuzeon®. Os pacientes devem ser monitorados estritamente quanto a sinais e sintomas de infecção, especialmente se apresentarem condições subjacentes que possam predispor os mesmos à pneumonia (vide item *Precauções e advertências*).

Anormalidades laboratoriais

A maioria dos pacientes não apresentou mudança do grau de toxicidade de qualquer parâmetro laboratorial durante o estudo. A Tabela 7 mostra as anormalidades laboratoriais decorrentes do tratamento, que ocorreram em pelo menos 2 pacientes por 100 pacientes-

ano de exposição e que ocorreram mais frequentemente (como graus 3 ou 4) em pacientes recebendo Fuzeon[®], nas avaliações dos estudos TORO-1 e TORO-2 após 48 semanas. A eosinofilia decorrente do tratamento (contagem de eosinófilos maior do que o limite superior da normalidade de $0,7 \times 10^9/L$) ocorreu com incidência maior em pacientes com Fuzeon[®] + OB (12,9 pacientes por 100 pacientes-ano) comparado com o braço controle OB (5,6 pacientes por 100 pacientes-ano). Quando analisado apenas eosinofilia alta ($> 1,4 \times 10^9/L$), o índice de exposição ajustado é similar nos dois grupos (2,2 e 1,8 pacientes com o evento por 100 pacientes-ano no braço com Fuzeon[®] e no braço controle, respectivamente).

Tabela 7. Anormalidades laboratoriais graus 3 e 4 que ocorreram em pacientes tratados com Fuzeon[®] e com OB apenas, que ocorreram em pelo menos 2 pacientes por 100 pacientes-ano de exposição, na avaliação combinada dos estudos TORO-1 e TORO-2.

Gradação dos parâmetros laboratoriais	Fuzeon[®] + Regime otimizado de base N = 663 (por 100 pacientes-ano)	Regime otimizado de base somente N = 334 (por 100 pacientes-ano)
Exposição Total	557,0	162,1
ALT		
Gr. 3 (>5-10 x LSN)	4,8	4,3
Gr. 4 (>10 x LSN)	1,4	1,2
Creatina fosfoquinase (U/L)		
Gr. 3 (>5-10 x LSN)	8,3	8,0
Gr. 4 (>10 x LSN)	3,1	8,6
Hemoglobina (g/dL)		
Gr. 3 (6.5-7.9 g/dL)	2,0	1,9
Gr. 4 (<6.5 g/dL)	0,7	1,2

Eventos Adversos adicionais

Os seguintes eventos adversos ou anormalidades laboratoriais foram reportados nas análises de 24 semanas dos estudos TORO-1 e TORO-2 como ocorrendo em mais que 2% dos pacientes ou mais frequentemente nos pacientes recebendo Fuzeon[®]: candidíase oral, herpes simples, foliculites, insônia, depressão, tonturas, distúrbios no paladar, cefaléia, tosse, dor na região superior do abdômen, constipação, dor de garganta, prurido, sudorese noturna, sudorese excessiva, astenia, aumentos da gamaGT, amilase, lipase e AST. A relação causal destes eventos com Fuzeon[®] não foi estabelecida.

Pediátricos

Fuzeon[®] foi estudado em 69 pacientes pediátricos entre 4 e 16 anos de idade com duração de exposição ao Fuzeon[®] variando de 1 dose para > 48 semanas. As reações adversas observadas durante os estudos clínicos foram similares às observadas em adultos sujeitos ao tratamento.

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe ao seu médico.

11. SUPERDOSE

Não há antídoto específico para superdosagem com **Fuzeon**[®] e o tratamento deve consistir de medidas gerais de suporte. Não há relatos de superdosagem com **Fuzeon**[®] em seres humanos. A maior dose administrada foi de 180 mg em um estudo clínico para 12 pacientes como dose única subcutânea. Estes pacientes não apresentaram evento adverso que não fosse observado com a dose recomendada. Em estudos de acesso expandido um paciente fez uso de uma dose de 180 mg. Ele também não apresentou nenhum evento adverso novo.

12. ARMAZENAGEM

Os frascos não abertos de **Fuzeon**[®] podem ser armazenados em temperatura ambiente controlada de 15° a 30°C. Se não for possível garantir o controle da temperatura, recomenda-se armazenar sob refrigeração de 2° a 8°C. Caso **Fuzeon**[®] não seja injetado imediatamente após ser dissolvido, o mesmo poderá ser usado até, no máximo, 24 horas se mantido sob refrigeração de 2° a 8°C.

Prazo de validade:

Este medicamento possui prazo de validade a partir da data de fabricação (vide embalagem externa do produto). Não tome o medicamento após a data de validade indicada na embalagem, pode ser prejudicial à saúde.

Os frascos, tanto de **Fuzeon**[®] quanto de água, devem ser utilizados uma única vez. O que sobrar em qualquer um dos frascos deve ser descartado

Este medicamento, depois de reconstituído, somente poderá ser utilizado em até 24 horas.

MS-1.0100.0617

Farm. Resp.: Guilherme N. Ferreira - CRF-RJ n° 4288

Fabricado na Suíça por F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basileia ou
Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basileia, Suíça
por Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha

Embalado por: F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Suíça ou Ivers-Lee AG, Burgdorf, Suíça.

Importado e distribuído no Brasil por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2020 CEP 22710-104 - Rio de Janeiro /RJ

CNPJ 33.009.945/0023-39

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA COM RETENÇÃO DA RECEITA.

ATENÇÃO – O USO INCORRETO CAUSA RESISTÊNCIA DO VÍRUS DA AIDS E FALHA NO TRATAMENTO.

PROIBIDA A VENDA AO COMÉRCIO

N^o do lote, data de fabricação, prazo de validade: vide cartucho.

CDS 3.0E