

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Fuzeon® (Enfuvirtida)
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para solución inyectable SC.
Fortaleza:	108 mg/bulbo
Presentación:	Caja conteniendo una caja con 60 viales de vidrio incoloro con polvo liofilizado y 60 viales de vidrio incoloro con 2 mL de disolvente, una caja con 60 jeringuillas de 1 mL, una caja con 60 jeringuillas de 3 mL y 180 toallitas con alcohol. Caja conteniendo una caja con 60 viales de vidrio incoloro con polvo liofilizado y una caja con 60 viales de vidrio incoloro con disolvente.
Titular del Registro Sanitario, país:	F. Hoffmann- La Roche Ltd., Suiza.
Fabricante, país:	1. Roche Diagnostics GmbH, Alemania. Producto terminado. 2. F. Hoffmann- La Roche Ltd., Suiza. Producto terminado. 3. Hameln Pharmaceuticals. Disolvente.
Número de Registro Sanitario:	M-09-117-J05
Fecha de Inscripción:	8 de junio de 2009
Composición:	
Cada vial contiene:	
Enfuvirtida	108,0 mg
Cada vial de disolvente contiene:	
Agua para inyección	2,0 mL
Carbonato sódico anhidro	
Manitol	
Plazo de validez:	Producto sin reconstituir: 48 meses. Producto reconstituido: 24 horas.
Condiciones de almacenamiento:	Producto sin reconstituir: Almacenar por debajo de 30 °C. Producto reconstituido: Almacenar de 2 a 8 °C. Protéjase de luz.
Indicaciones terapéuticas:	
	Fuzeon en asociación con otros antirretrovíricos está indicado para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en pacientes previamente tratados que presentan replicación del VIH-1.
Contraindicaciones:	

Fuzeon está contraindicado en las personas alérgicas a la enfuvirtida o a cualquier otro componente de Fuzeon.

Precauciones:

Como otros antirretrovíricos, Fuzeon debe administrarse como parte de un régimen politerápico (combinado).

El tratamiento con Fuzeon se ha asociado ocasionalmente con reacciones de hipersensibilidad, las cuales en raras ocasiones han recidivado tras la reexposición. Los acontecimientos adversos han consistido en exantema, fiebre, náuseas o vómitos, escalofríos, hipotensión y elevación de las transaminasas con algunas politerapias, así como posiblemente reacción primaria mediada por inmunocomplejos, dificultad respiratoria y glomerulonefritis. Los pacientes con signos o síntomas de hipersensibilidad sistémica deberán suspender la administración de Fuzeon y acudir inmediatamente al médico para una evaluación clínica. El tratamiento con Fuzeon no debe reinstaurarse si los signos o síntomas sistémicos son los de una reacción de hipersensibilidad que se considere relacionada con Fuzeon. No se conocen factores de riesgo anticipatorios del desarrollo de hipersensibilidad a Fuzeon.

La administración de Fuzeon a personas no infectadas por el VIH-1 (por ejemplo, profilaxis postexposición) puede inducir la formación de anticuerpos contra la enfuvirtida que desencadenen una reacción cruzada con la gp41 del VIH. Esto podría dar lugar a un resultado falso positivo en la prueba ELISA de anticuerpos anti-VIH.

Síndrome de reconstitución inmunitaria (denominado también síndrome de reactivación inmunitaria, síndrome de restablecimiento inmunitario y síndrome inflamatorio de restablecimiento inmunitario)

El síndrome de reconstitución inmunitaria se ha descrito en pacientes que han recibido politerapia antirretrovírica, Fuzeon inclusive. Durante la fase inicial de la politerapia antirretrovírica, los pacientes con un sistema inmunitario que responde pueden presentar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (por ejemplo: infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, tuberculosis, entre otras) que podría requerir evaluación y tratamiento inmediatos.

También se han notificado trastornos autoinmunitarios, como la enfermedad de Graves y el síndrome de Guillain-Barré, en el marco de la reconstitución inmunitaria; sin embargo, el tiempo transcurrido hasta el inicio es variable y estos trastornos pueden presentarse muchos meses después de comenzar el tratamiento

Advertencias especiales y precauciones de uso: ver precauciones.

Efectos indeseables:

1.1.1 Ensayos clínicos

El perfil toxicológico global de Fuzeon se basa en los datos de 2.120 pacientes de diversos ensayos clínicos que recibieron como mínimo una dosis de Fuzeon. La población de estudio de la seguridad estaba integrada por 2.051 adultos (incluidos 1.181 que habían recibido la dosis recomendada durante > 24 semanas y 631 que la habían recibido durante > 48 semanas) y 69 niños (incluidos 44 que habían recibido Fuzeon durante > 24 semanas y 27 que lo habían recibido durante > 48 semanas).

Adultos

El análisis principal de seguridad en adultos se basa en los resultados agrupados después de 48 semanas de dos estudios controlados y aleatorizados de fase III (TORO1 y TORO2) en adultos infectados por el VIH-1 tratados previamente y/o con resistencia documentada previa y/o intolerancia a los inhibidores de la proteasa, los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa o los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa. Los pacientes fueron aleatorizados en la proporción de 2:1 para recibir Fuzeon por vía s.c. en una dosis de 90 mg dos veces al día en asociación con un tratamiento antirretrovírico de fondo optimizado (FO) (n = 663 pacientes) o, como grupo de control, solamente los antirretrovíricos del tratamiento de fondo optimizado (n = 334). En los estudios TORO 1 y TORO 2, al finalizar la semana 8 se permitió que, en los pacientes con el régimen de FO solo que cumplían los criterios definidos en el protocolo, se revisara el tratamiento de fondo y agregara Fuzeon. En la semana 48 de estudio, la exposición acumulativa con Fuzeon + FO era de 557 años-paciente, y con el régimen de FO solo, de 162 años-paciente. Debido a esta diferencia de exposición, los resultados de seguridad ajustados se expresan como número de pacientes con un determinado acontecimiento adverso por 100 años-paciente de exposición (excepto para las reacciones en la zona de inyección).

Reacciones en la zona de inyección

Los efectos secundarios más frecuentes tras la administración de Fuzeon consistieron en reacciones en la zona de inyección (RZI), registradas en un 98% de los 663 pacientes de TORO1 y TORO2 tratados con Fuzeon (tabla 3). Solamente el 4% de los pacientes dejaron de recibir Fuzeon a causa de RZI. La inmensa mayoría (85% de TORO1 y TORO2) de las RZI se produjeron en la primera semana de administración de Fuzeon y consistieron en dolor o molestias de intensidad leve o moderada en la zona de inyección, que no obligaron a los pacientes a restringir las actividades habituales. La intensidad del dolor o las molestias asociadas con las RZI no aumentaron en el curso del tratamiento. Los signos y síntomas característicos de las RZI tuvieron en general una duración < 7 días y el número de lesiones detectadas en cualquiera de las visitas del estudio fue < 5 en el 72% de los pacientes con lesiones detectadas. Infecciones en la zona de inyección (abscesos y celulitis inclusive) se produjeron en el 1,5% de los pacientes.

Tabla 3. Resumen de la incidencia combinada de signos y síntomas característicos de las reacciones en la zona de inyección en los estudios TORO-1 y TORO-2 (% de pacientes)

	n = 663		
Tasa de abandonos por RZI	4%		
Acontecimientos adversos	Régimen de Fuzeon + FOa	Acontecimientos (%) con reacciones de grado 3	Acontecimientos (%) con reacciones de grado 4
Dolor / molestias b	96,1%	11,0%	0%
Eritema c	90,8%	23,8%	10,5%
Induración d	90,2%	43,5%	19,4%
Nódulos y quistes e	80,4%	29,1%	0,2%
Prurito f	65,2%	3,9%	NA
Equimosis g	51,9%	8,7%	4,7%

a Cualquier grado de intensidad

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

cGrado 3 = diámetro medio > 50 mm, pero < 85 mm; grado 4 = diámetro medio > 85 mm

dGrado 3 = diámetro medio > 25 mm pero < 50 mm; grado 4: diámetro medio > 50 mm

eGrado 3 = > 3 cm; grado 4 = drenaje

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

gGrado 3 = > 3 cm, pero < 5 cm; grado 4 = > 5 cm

Otras reacciones adversas

Los acontecimientos adversos notificados con mayor frecuencia en el grupo tratado con Fuzeon + FO (n = 663), excluidas las reacciones en la zona de inyección, fueron diarrea (38 pacientes por 100 años-paciente) y náuseas (27 pacientes por 100 años-paciente). Estos acontecimientos también se observaron habitualmente en los que recibieron el régimen de FO solo (n = 334): diarrea (73 pacientes por 100 años-paciente) y náuseas (50 pacientes por 100 años-paciente). La adición de Fuzeon al tratamiento antirretrovírico de fondo no aumentó, en general, la frecuencia ni la gravedad de la mayoría de los acontecimientos adversos.

La tabla 4 recoge los acontecimientos registrados con más frecuencia con Fuzeon + FO (n = 663) que en el régimen de FO solo (n = 334) (excluidas las reacciones en la zona de inyección), con una tasa ajustada por la exposición de al menos 2 pacientes por 100 años-paciente (datos de los estudios clínicos TORO 1 y TORO 2). Las tasas de acontecimientos adversos en los pacientes que cambiaron a Fuzeon tras un fracaso terapéutico fueron similares. Los dos únicos acontecimientos adversos con un índice de riesgo estadísticamente significativo entre el régimen con Fuzeon y el régimen de FO solo fueron neumonía y linfadenopatía. La mayoría de los acontecimientos adversos fueron de intensidad leve o moderada.

Tabla 4: Comparación de las reacciones adversas con Fuzeon + FO y FO solo –excluidas las reacciones en la zona de inyección– en las que se notificaron al menos 2 pacientes por 100 años-paciente de exposición

Acontecimientos adversos (por órgano, aparato o sistema)	Régimen de Fuzeon + FO por 100 años-pac.	Régimen de FO solo por 100 años-pac.
Exposición total (en años-paciente)	557,0	162,1
Infecciones e infestaciones		
Sinusitis	9,5	6,2
Gripe	6,5	6,2
Papiloma cutáneo	6,6	3,1
Neumonía	3,6	0,6
Infección de oído	2,2	1,2
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Linfadenopatía	5,9	1,2
Trastornos del sistema inmunitario		
Hipersensibilidad	2,0	1,9
Trastornos del metabolismo y la nutrición		

Acontecimientos adversos (por órgano, aparato o sistema)	Régimen de Fuzeon + FO por 100 años-pac.	Régimen de FO solo por 100 años-pac.
Exposición total (en años-paciente)	557,0	162,1
Apetito disminuido	8,6	4,9
Anorexia	3,8	3,1
Hipertrigliceridemia	2,0	1,9
Diabetes mellitus	2,0	0,6
Trastornos psiquiátricos		
Ansiedad	7,5	6,8
Pesadillas	2,3	1,2
Irritabilidad	2,3	1,9
Trastornos del sistema nervioso		
Neuropatía periférica	15,4	13,6
Hipoestesia	2,9	1,9
Atención alterada	2,3	1,9
Temblor	2,2	1,9
Trastornos oculares		
Conjuntivitis	4,1	2,5
Trastornos auditivos y laberínticos		
Vértigo	3,6	0,6
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Congestión nasal	3,1	2,5
Trastornos gastrointestinales		
Pancreatitis	3,6	2,5
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	2,7	2,5
Piel y faneras		
Piel seca	5,0	4,3
Eccema seborreico	2,3	1,9
Eritema	2,2	1,2
Acné	2,0	0,6
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Mialgia	7,0	5,6
Trastornos del aparato urinario		
Cálculo renal	2,3	1,2
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración		
Enfermedad de tipo gripal	4,5	3,7
Debilidad	2,7	0,6
Exploraciones complementarias		
Adelgazamiento	11,1	10,5
Triglicéridos sanguíneos elevados	2,9	1,9
Presencia de hematuria	2,2	1,9

Ha habido un pequeño número de reacciones de hipersensibilidad atribuidas a Fuzeon, las cuales en raras ocasiones han recidivado tras la reexposición (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Los acontecimientos adversos siguientes se notificaron asimismo en el análisis de 24 semanas de los dos estudios fundamentales con una incidencia > 2% y una frecuencia mayor en los pacientes tratados con Fuzeon + FO que en los que habían recibido el régimen

de FO solo. No se ha establecido una relación causal entre estos acontecimientos adversos y Fuzeon.

- Infecciones e infestaciones: candidosis oral, herpes simple, foliculitis.
- Trastornos psiquiátricos: insomnio, depresión.
- Trastornos neurológicos: cefalea, mareo (excluido vértigo), disgeusia.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos.
- Trastornos gastrointestinales: dolor epigástrico, estreñimiento, dolor faringolaríngeo.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito, sudores nocturnos, sudoración aumentada.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia, dorsalgia, dolor en las extremidades, calambres musculares.
- Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración: astenia.

Se registró una tasa más alta de neumonía bacteriana (se incluyó en el análisis la bronconeumonía y acontecimientos relacionados) entre los tratados con Fuzeon + FO en los estudios TORO 1 y TORO 2 que en el grupo de control con el régimen de FO 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.

Uso en pediatría

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

1.1.1.1 Alteraciones analíticas

La mayoría de los pacientes no experimentaron cambios en el grado de toxicidad de ninguno de los parámetros de laboratorio a lo largo del estudio.

La tabla 5 recoge las alteraciones analíticas durante el tratamiento que afectaron como mínimo a 2 pacientes por 100 años-paciente de exposición y que se produjeron con mayor frecuencia (como anomalía analítica de grado de 3 o 4) en los tratados con Fuzeon + FO

que en los que recibieron FO únicamente (datos agrupados de los estudios TORO-1 y TORO-2 de 48 semanas).

La eosinofilia registrada hasta la semana 48 de tratamiento (recuento de eosinófilos superior al límite superior de la normalidad [LSN] de $0,7 \times 10^9/l$) afectó a una tasa mayor de pacientes del grupo Fuzeon + FO (12,9 por 100 años-paciente) que del régimen de FO solo (5,6 por 100 años-paciente). Si se aplica un umbral de eosinofilia más alto ($> 1,4 \times 10^9/l$), la tasa ajustada por la exposición es similar en ambos grupos (2,2 y 1,8 pacientes con eosinofilia por 100 años-paciente con los regímenes de Fuzeon + FO y FO solo, respectivamente).

Tabla 5: Alteraciones analíticas de grado 3 y 4 ajustadas por la exposición en los pacientes de los regímenes Fuzeon + FO y FO solo, con una frecuencia mínima de 2 pacientes por 100 años-paciente

Parámetros de laboratorio Grado	Régimen de Fuzeon + FO, por 100 años-paciente	Régimen de FO solo, por 100 años-paciente
Exposición total (en años-paciente)	557,0	162,1
ALAT		
Gr. 3 ($> 5-10 \times$ LSN)	4,8	4,3
Gr. 4 ($> 10-10 \times$ LSN)	1,4	1,2
Creatinfosfocinasa		
Gr. 3 ($> 5-10 \times$ LSN)	8,3	8,0
Gr. 4 ($> 10-10 \times$ LSN)	3,1	8,6
Hemoglobina		
Gr. 3 (6,5-7,9 g/dl)	2,0	1,9
Gr. 4 ($< 6,5$ g/dl)	0,7	1,2

Las alteraciones analíticas siguientes se notificaron en el análisis de 24 semanas de los dos estudios fundamentales con una incidencia $> 2\%$ y una frecuencia mayor en los pacientes tratados con Fuzeon + FO que en los que habían recibido FO solo. No se ha establecido una relación causal entre estos acontecimientos adversos y Fuzeon.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: Valores elevados de gamma-glutamilttransferasa, amilasa, lipasa y AST.

Posología y método de administración:

Fuzeon se presenta en forma de polvo liofilizado, para reconstituir con agua esterilizada e inyectar por vía s.c. Si la solución de Fuzeon no se inyecta inmediatamente tras la reconstitución, se la debe conservar refrigerada a $2-8^{\circ}\text{C}$ ($36- 46^{\circ}\text{F}$) y utilizar en el espacio de las 24 horas siguientes. Antes de inyectarse, la solución refrigerada se debe llevar a la temperatura ambiente (por ejemplo, manteniéndola en el cuenco de la mano unos 5 minutos) y examinar visualmente para verificar que el polvo está disuelto por completo y la solución no contiene partículas.

Adultos:

La dosis recomendada de Fuzeon es de 90 mg dos veces al día, en inyección s.c. en un brazo, la cara anterior de un muslo o el abdomen. El lugar de la inyección debe ser diferente al de la inyección precedente y no presentar reacciones locales en la zona de inyección.

Uso en pediatría

Pautas posológicas especiales

Para las pautas posológicas en poblaciones especiales, v. 2.5.3 Uso en pediatría, 2.5.4 Uso en geriatría, 2.5.5 Insuficiencia renal e 2.5.6 Insuficiencia hepática.

No hay datos suficientes para establecer recomendaciones posológicas de Fuzeon en niños menores de 6 años.

Para niños y adolescentes de 6 a 16 años de edad, la dosis recomendada se sitúa entre 2 mg/kg dos veces al día y un máximo de 90 mg dos veces al día, administrada en inyección s.c. en el brazo, la cara anterior del muslo o el abdomen (v. tabla 2). El lugar de la inyección debe ser diferente al de la inyección precedente y no presentar reacciones locales en la zona de inyección.

Tabla 2: Directrices posológicas para niños y adolescentes

Peso (kg)	Dosis (mg/dosis), dos veces al día	Volumen inyectado (ml)*
11,0 a 15,5	27	0,3
15,6 a 20	36	0,4
20,1 a 24,5	45	0,5
24,6 a 29	54	0,6
29,1 a 33,5	63	0,7
33,6 a 38	72	0,8
38,1 a 42,5	81	0,9
> 42,6	90	1,0

* (Sobre la base de un contenido de 90 mg de enfuvirtida por ml)

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se conocen interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes entre la enfuvirtida y otros medicamentos administrados a la vez y metabolizados por las enzimas CYP450.

Efectos de la enfuvirtida en el metabolismo de otros fármacos administrados simultáneamente

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

En un estudio in vivo del metabolismo humano, Fuzeon en la dosis recomendada de 90 mg dos veces al día no inhibió el metabolismo de los sustratos de CYP3A4 (dapsona), CYP2D6 (debrisoquina), CYP1A2 (cafeína), CYP2C19 (mefenitoína) y CYP2E1 (clorzoxazona).

Efectos de fármacos administrados simultáneamente en el metabolismo de la enfuvirtida

En estudios independientes de interacciones farmacocinéticas, la coadministración de ritonavir y rifampicina no produjo interacciones farmacocinéticas de interés clínico con Fuzeon (v. tabla 1).

Tabla 1: Efecto del ritonavir, el saquinavir y la rifampicina en la farmacocinética en equilibrio de la enfuvirtida (90 mg dos veces al día)*

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

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

¹ Aumento = ↑; disminución = ↓; ningún efecto = ⇔

‡ Cambios clínicamente no significativos

v/d = veces al día

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Por consiguiente, sólo se debe utilizar Fuzeon durante el embarazo cuando los beneficios esperados justifiquen el riesgo para el feto (v. 3.3.4 Teratogenicidad).

Lactancia

Se ignora si la enfuvirtida pasa a la leche materna humana. Por ello, conviene advertir a las madres que no amamenten a sus hijos si están recibiendo Fuzeon, dada la posibilidad de transmisión del VIH y de que el niño lactante sufra efectos adversos (v. 3.3.5 Otros efectos: Lactancia).

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han realizado estudios de la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas durante el tratamiento con Fuzeon. Aunque no hay indicios de que Fuzeon pueda alterar la capacidad del paciente para conducir vehículos o manejar máquinas, deben tenerse en cuenta los acontecimientos adversos de Fuzeon (v. 2.6 Reacciones adversas).

Sobredosis:

No se han descrito casos de sobredosis de Fuzeon en el ser humano.

La dosis máxima administrada a 12 pacientes en un ensayo clínico (estudio T20-501) fue de 180 mg en inyección s.c. única. Estos pacientes no experimentaron ningún acontecimiento adverso no observado con la dosis recomendada. En un estudio del Programa de Acceso Temprano, un paciente recibió en una ocasión 180 mg de Fuzeon en una dosis única sin que experimentara ningún efecto adverso.

No se conoce ningún antídoto específico de Fuzeon. En caso de sobredosis, se aplicarán las medidas de apoyo habituales.

Propiedades farmacodinámicas:

1.1.2 Mecanismo de acción

La enfuvirtida es el primer miembro del grupo terapéutico denominado inhibidores de la fusión.

Es un inhibidor de la reordenación estructural de la gp41 del VIH-1, que actúa uniéndose específicamente a esta proteína del virus fuera de las células y bloqueando así la entrada del virus en ellas. La enfuvirtida no precisa activación intracelular. La actividad antivírica de la enfuvirtida se debe a su asociación con la heptada repetida HR1, situada dentro de la gp41 nativa de la superficie vírica.

Actividad antivírica in vitro:

La actividad antivírica in vitro de la enfuvirtida ha quedado demostrada en la infección aguda de líneas celulares linfoblastoides T, células de la serie monocítica/macrofágica y células mononucleares primarias de sangre periférica (PBMC) por cepas del VIH-1 de laboratorio y clínicas. La enfuvirtida demostró actividad selectiva anti-VIH-1 frente a cepas prototípicas y primarias del virus. La sensibilidad de 130 cepas víricas basales de PBMC a la enfuvirtida se determinó en un análisis de células cMAGI de pacientes tratados con Fuzeon en estudios clínicos de fase II. La media geométrica de la CE50 de la enfuvirtida frente a estas cepas víricas fue de 0,016 µg/ml (DE = 0,057), con un intervalo de < 0,001 a 0,480 µg/ml. La enfuvirtida también inhibía la fusión intercelular mediada por la cubierta del VIH-1. Los estudios de uso politerápico de la enfuvirtida con miembros representativos de los distintos grupos de antirretrovíricos (inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa e inhibidores de la proteasa; a saber: con zidovudina, lamivudina, nelfinavir, indinavir y efavirenz) revelaron efectos aditivos o sinérgicos y la ausencia de antagonismo. No se ha establecido ninguna relación entre la sensibilidad in vitro del VIH-1 a la enfuvirtida y la inhibición de la replicación del VIH-1 en el ser humano. Dado que las dianas enzimáticas son diferentes, y como se desprende de la actividad de la enfuvirtida contra las cepas de VIH resistentes a otros grupos de antirretrovíricos, las cepas de VIH resistentes a la enfuvirtida deberían permanecer sensibles a los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa y los inhibidores de la proteasa.

Resistencia in vitro:

Se han seleccionado in vitro cepas de VIH-1 con una sensibilidad reducida a la enfuvirtida que contienen sustituciones en los aminoácidos 36-38 del ectodominio de la gp41. Estos cambios se correlacionan con grados variables de disminución de la sensibilidad a la enfuvirtida de cepas mutantes del VIH diseñadas por mutagénesis dirigida.

Resistencia in vivo:

En la aparición de resistencia a la enfuvirtida influye la eficacia de todo el régimen terapéutico. Sustituciones de los aminoácidos 36-45 de la gp41 durante el tratamiento se han observado en virus de pacientes tratados con Fuzeon en estudios clínicos de fase II y III. Las sustituciones observadas en frecuencia decreciente se hallaban en las posiciones 38, 43, 36, 40, 42 y 45. No se ha establecido ninguna relación entre estas sustituciones y la eficacia in vivo del tratamiento. Los cambios en los aminoácidos 36-45 de la gp41 durante el

tratamiento suelen entrañar una menor sensibilidad fenotípica in vitro de las cepas víricas de estos pacientes a la enfuvirtida.

Resistencia cruzada:

La enfuvirtida es igual de eficaz in vitro frente a las cepas salvajes (en estado natural) de laboratorio y clínicas que frente a las que presentan resistencia a 0, 1, 2 o 3 grupos de antirretrovíricos (inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa e inhibidores de la proteasa). Estas cepas poseían resistencia genotípica identificada específicamente frente a zidovudina, lamivudina, estavudina, didanosina, zalcitabina, abacavir, nevirapina, delavirdina, efavirenz, indinavir, saquinavir, nelfinavir, ritonavir y amprenavir; todas ellas eran sensibles a la enfuvirtida. Inversamente, las mutaciones en los aminoácidos 36-45 de la gp41, que confieren resistencia a la enfuvirtida, no deberían ocasionar resistencia cruzada a otros grupos de antirretrovíricos.

1.1.3 Ensayos clínicos / Eficacia

Estudios en pacientes tratados previamente con antirretrovíricos

Los estudios TORO 1 y TORO 2 fueron ensayos clínicos multicéntricos aleatorizados, controlados y abiertos en sujetos infectados por el VIH-1. Los participantes tenían que presentar, bien 1) viremia a pesar de 3-6 meses de tratamiento previo con un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa (NRTI), un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa (NNRTI) o un inhibidor de la proteasa (PI), bien 2) viremia y resistencia o intolerancia documentadas a por lo menos un miembro de cada uno de los grupos NRTI, NNRTI y PI.

Todos los sujetos recibieron un tratamiento de fondo optimizado (FO) individualizado, compuesto por 3-5 antirretrovíricos seleccionados de acuerdo con los tratamientos previos del sujeto y con los análisis iniciales de la resistencia vírica genotípica y fenotípica. A continuación se distribuyó aleatorizadamente a los sujetos en la proporción de 2:1 para recibir 90 mg de Fuzeon dos veces al día junto con el régimen de FO o solamente el régimen de FO.

La tabla 6 recoge las características demográficas de los estudios TORO 1 y TORO 2. Los sujetos habían recibido previamente 12 antirretrovíricos (mediana) durante 7 años (mediana).

Tabla 6: Características demográficas agrupadas de los estudios TORO 1 y TORO 2; análisis por intención de tratar (ITT)

	Régimen de Fuzeon + FO	Régimen de FO solo
	n = 661	n = 334
Sexo		
masculino	90%	90%
femenino	10%	10%
Raza		
blanca	89%	89%
negra	8%	7%
Promedio de edad (años; extremos)	42 (16-67)	43 (24-82)
Mediana del nº basal de copias de ARN del VIH-1 (log10/ml)	5,2 (3,5-6,7)	5,1 (3,7-7,1)

Mediana del recuento basal de linfocitos CD4 (células/mm ³)	88 (1-994)	97 (1-847)
---	------------	------------

La proporción de pacientes con una carga vírica < 400 copias/ml en la semana 48 fue del 30% entre los pacientes del régimen de Fuzeon + FO, frente al 12% entre los que recibían el régimen de FO solo (v. tabla 7).

El tratamiento con Fuzeon + FO se asoció con una mayor proporción de pacientes que alcanzaron una cifra < 400 copias/ml en todos los subgrupos, considerando los valores basales de CD4 y ARN del VIH-1, el número de antirretrovíricos previos o el de antirretrovíricos activos en el régimen de FO. Sin embargo, en los sujetos con cifras basales de CD4 > 100 células /mm³, cifras basales de copias de ARN del VIH-1 < 5,0 log₁₀/ml, < 10 antirretrovíricos previos y/o 1 o más antirretrovíricos en el régimen de FO era mayor la probabilidad de alcanzar una concentración de ARN del VIH-1 < 400 copias/ml con cualquiera de ambos tratamientos (v. tabla 8 y figuras 2a y 2b).

Tabla 7: Resultados del tratamiento aleatorizado en la semana 48 (estudios agrupados TORO 1 y TORO 2, análisis por intención de tratar)

Resultados	Régimen de Fuzeon + FO 90 mg dos veces al día	Régimen de FO solo
	n = 661	n = 334
Cambio logarítmico del valor basal de copias de ARN del VIH-1 (log10/ml)*	-1,5	-0,6
Cambio de la cifra basal de CD4+ (células/mm3)#	+91	+45
ARN del VIH ≥ 1 log por debajo del valor basal**	247 (37%)	57 (17%)
Copias de ARN del VIH < 400/ml**	201 (30%)	40 (12%)
Copias de ARN del VIH < 50/ml**	121 (18%)	26 (8%)
Tiempo hasta el fracaso virológico## (semanas)**	32	11
Abandono a causa de reacciones adversas/enfermedad intercurrente/valores de lab.†	9%	11%
Abandono a causa de reacciones en la zona de inyección†	4%	N.P.
Abandono por otras causas†φ§	13%	25%

* De acuerdo con los datos agrupados de los estudios TORO 1 y TORO 2 en la población por intención de tratar (carga vírica en la semana 48 en los sujetos perdidos para el seguimiento, que abandonaron el tratamiento o en los que se sustituyó el fracaso virológico por la última observación disponible (LOCF).

Traslación del último valor disponible (LVCF).

** Los abandonos y el fracaso virológico se consideraron fracasos.

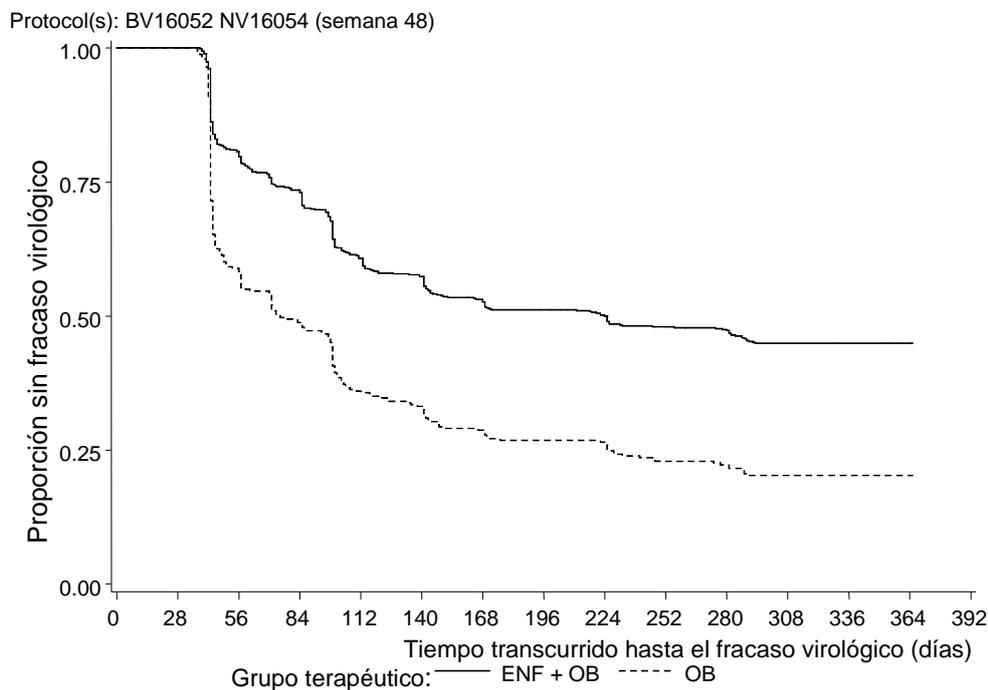
Fracaso virológico definido en el protocolo (ausencia de un descenso de 9,5 log en la semana 8, ausencia de un descenso de 1,0 log en la semana 16 o presencia de un rebote de 1,0 log tras un descenso de 2,0 log); cada criterio confirmado por una segunda carga vírica > 2 semanas después del valor inicial.

† Porcentajes basados en la población de estudio de la seguridad de Fuzeon + FO (n = 663) y FO (n = 334). Denominador para pacientes sin cambio de medicación: n = 12.

φ A juicio del investigador.

§ Incluye los abandonos por pérdida para el seguimiento, rechazo del tratamiento y otras razones.

Figura 1 Análisis de la duración hasta el fracaso virológico hasta la semana 48 (abandono del tratamiento = no evaluable) (estudios agrupados TORO 1 y TORO 2, población ITT)



1 Fracaso virológico definido en el protocolo (ausencia de un descenso de 0,5 log en la semana 8, ausencia de un descenso de 1,0 log en la semana 16 o presencia de un rebote de 1,0 log tras un descenso de 2,0 log); cada criterio confirmado por una segunda carga vírica > 2 semanas después del valor inicial.

Tabla 8: Proporción de pacientes con < 400 copias/ml en la semana 48, por subgrupos (estudios agrupados TORO 1 y TORO 2, población ITT)

Subgrupos	Régimen de Fuzeon 90 mg dos veces al día + FO (n = 661)	Régimen de FO (n = 334)
Copias de ARN del VIH-1, basal < 5,0 log ₁₀ /ml	118/269 (44%)	26/144 (18%)
Copias de ARN del VIH-1, basal > 5,0 log ₁₀ /ml	83/392 (21%)	14/190 (7%)
Total antirretrovíricos anteriores < 101	100/215 (47%)	29/120 (24%)
Total antirretrovíricos anteriores > 101	101/446 (23%)	11/214 (5%)
0 antirretrovíricos activos en el	9/112 (8%)	0/53 (0%)

tratamiento de fondo1,2		
1 antirretrovírico activo en el tratamiento de fondo1,2	56/194 (29%)	7/95 (7%)
> 2 antirretrovíricos activos en el tratamiento de fondo1,2	130/344 (38%)	32/183 (18%)

1 Los abandonos y el fracaso virológico se consideraron fracasos.

2 Según la sensibilidad genotípica.

Figura 2a: Porcentaje de pacientes con < 400 copias de ARN del VIH-1 por ml en la semana 48, por subgrupos de cifras basales de células CD4+ (población ITT; abandono del tratamiento o ausencia de respuesta virológica = fracaso)

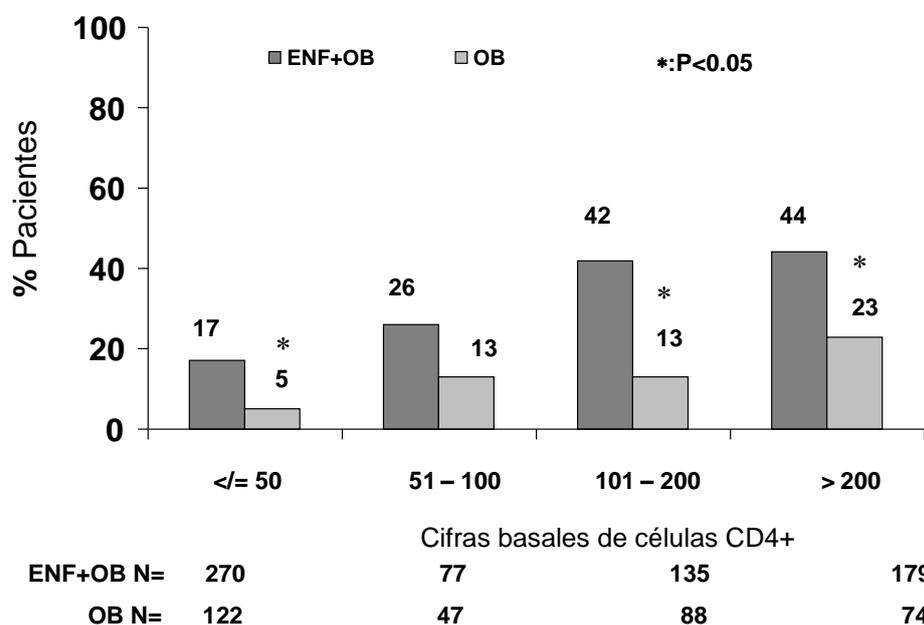
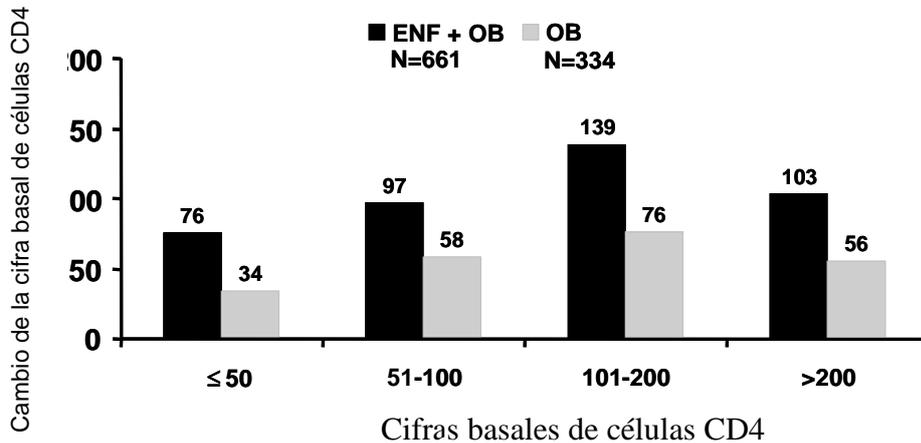


Figura 2b: Cambio medio de la cifra basal de células CD4 en la semana 48, por subgrupos de valores basales de CD4 (estudios agrupados TORO 1 y TORO 2; población ITT; abandono del tratamiento o ausencia de respuesta virológica = LOCF)



CD4 basal	≤50	51-100	101-200	200
FUZEON+OB	264	77	135	176
OB	122	45	88	73

Uso en pediatría

Los datos disponibles sobre la eficacia de Fuzeon en niños mayores de 3 años son limitados.

El estudio T20-204, en marcha, es un ensayo clínico abierto y multicéntrico para evaluar la farmacocinética, la seguridad y la actividad antivírica del Fuzeon en 14 niños de 3 a 12 años, tratados ya con al menos 2 grupos de antirretrovíricos aprobados.

En el estudio T20-204, al régimen antirretrovírico de fondo ya existente se agregó una dosis de 30 o 60 mg/m² de Fuzeon dos veces al día. Al cabo de 7 días, el régimen de fondo se cambió a 3 nuevos antirretrovíricos, o sensibles, y la dosis de Fuzeon se mantuvo. La mediana de edad de los pacientes era de 8 años (extremos: 3,7 y 11,9 años). La mediana basal de linfocitos CD4 era de 523/μl, y la mediana basal de copias de ARN del VIH, de 4,8 log₁₀/ml. Tras el análisis de seguridad, farmacocinética y actividad antivírica después de 7 días, todos los pacientes salvo uno pasaron a recibir una dosis de 60 mg/m² de Fuzeon. La mediana de la diferencia del número de copias de ARN del VIH-1 por ml en el día 7 con respecto a la cifra basal fue de -1,15 log₁₀ en 10 niños tratados con la dosis de 60 mg/m².

Salvo 3 pacientes, todos los demás terminaron las 48 semanas de tratamiento. En la semana 48, 6 de 14 (43%) pacientes presentaban una disminución > 1 log₁₀ del número de copias de ARN del VIH-1 y 4 de 14 (29%) pacientes se encontraban por debajo de 400 copias/ml. La mediana de las variaciones con respecto a los valores basales (análisis por

tratamiento administrado) de copias de ARN del VIH-1 y de número de linfocitos CD4 era, respectivamente, de $-1,24 \log_{10}/\text{ml}$ y $237 \text{ células}/\mu\text{l}$.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

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

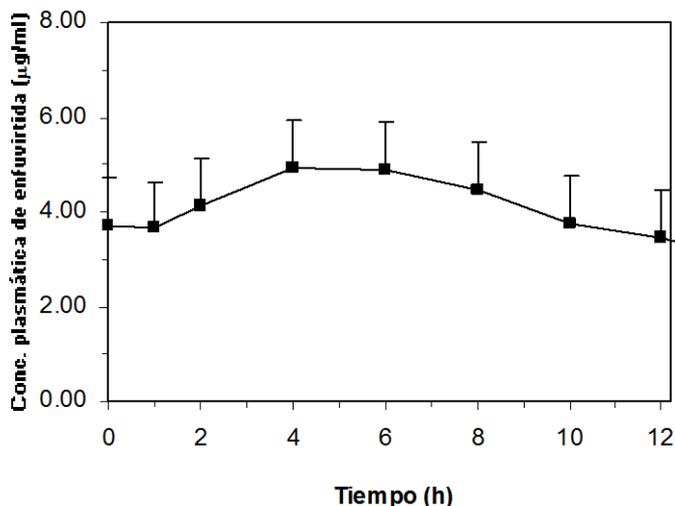
Absorción

Tras la inyección s.c. en el abdomen de una dosis única de 90 mg de Fuzeon a 12 pacientes infectados por el VIH-1, la $C_{\text{máx}}$ media (\pm DE) era de $4,59 \pm 1,5 \mu\text{g}/\text{ml}$; el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (ABC), de $55,8 \pm 12,1 \mu\text{g}/\text{ml}$, y la biodisponibilidad absoluta (utilizando la dosis i.v. de 90 mg como referencia), del $84,3\% \pm 15,5\%$.

La absorción subcutánea de la enfuvirtida es proporcional a la dosis administrada en el intervalo de 45 a 180 mg. La absorción subcutánea de la dosis de 90 mg es comparable cuando se inyecta en el abdomen, el muslo o el brazo.

La figura 3 muestra la concentración plasmática media en equilibrio de la enfuvirtida en dosis de 90 mg.

Figura 3. Concentración plasmática en equilibrio de la enfuvirtida* en dosis de 90 mg dos veces al día, $n = 11$



* Barra de error = desviación estándar

En cuatro estudios distintos ($n = 9-12$), el promedio de la concentración plasmática mínima en equilibrio se situó entre $2,6$ y $3,4 \mu\text{g}/\text{ml}$.

Distribución

El volumen medio (\pm DE) de distribución en equilibrio tras la administración intravenosa de una dosis de 90 mg de Fuzeon ($n = 12$) era de $5,5 \pm 1,1 \text{ l}$. La enfuvirtida se une en un 92% a las proteínas del plasma infectado por el VIH, en un intervalo de concentraciones

plasmáticas de 2 a 10 $\mu\text{g/ml}$. La enfuvirtida se une sobre todo a la albúmina y, en menor medida, a la alfa-1-glicoproteína ácida. Saquinavir, nelfinavir, lopinavir, efavirenz, nevirapina, amprenavir, itraconazol, midazolam y warfarina no desplazan a la enfuvirtida de sus sitios de unión. Por otro lado, la enfuvirtida tampoco desplaza de sus sitios de unión al efavirenz, amprenavir, midazolam ni la warfarina.

Las concentraciones de enfuvirtida en el líquido cefalorraquídeo halladas en un pequeño número de pacientes infectados por el VIH se han descrito como desdeñables. Esta molécula podría ser demasiado grande para atravesar la barrera hematoencefálica.

Metabolismo

La enfuvirtida –un péptido– se cataboliza a sus aminoácidos constituyentes, los cuales, a continuación, se reciclan dentro del organismo.

Los estudios *in vitro* con microsomas humanos indican que la enfuvirtida no inhibe las enzimas CYP450.

En estudios *in vitro* con microsomas y hepatocitos humanos, la hidrólisis del grupo amida de la fenilalanina carboxiterminal da lugar a un metabolito desamidado, cuya formación no depende del NADPH. Este metabolito se detecta en el plasma humano después de administrar la enfuvirtida, con un valor de ABC que varía entre el 2,4 y el 15% del ABC de la enfuvirtida.

Eliminación

No se han efectuado estudios de balance de masas para determinar la(s) vía(s) de eliminación de la enfuvirtida en el ser humano. Ahora bien, los estudios con roedores tratados con enfuvirtida radiomarcada con H3 mostraban una recuperación incompleta de la radiactividad en los excrementos de los animales al cabo de 7 días de la administración y retención de radiactividad en los músculos esqueléticos.

Tras una dosis s.c. de enfuvirtida de 90 mg ($n = 12$), la semivida media de eliminación (\pm DE) es de $3,8 \pm 0,6$ h, y el aclaramiento medio (\pm DE), de $1,7 \pm 0,4$ l/h.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia hepática:

No se ha estudiado la farmacocinética de la enfuvirtida en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal:

El análisis de los datos de la concentración plasmática en los pacientes de los ensayos clínicos revela que el aclaramiento de la enfuvirtida no se ve afectado en grado clínicamente relevante cuando el aclaramiento de creatinina es mayor de 35 ml/min. Los resultados de un estudio en la insuficiencia renal mostraban que el aclaramiento de la enfuvirtida era un 38% menor en los pacientes con insuficiencia renal grave y un 14-28% menor en los pacientes con nefropatía terminal dializados que en los que presentaban una función renal normal. Estos resultados se hallaban dentro de los valores observados en los pacientes de los estudios fundamentales con normofunción renal. La hemodiálisis no alteraba

significativamente el aclaramiento de la enfuvirtida. Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Sexo y peso:

El análisis de los datos de la concentración plasmática en los pacientes de los ensayos clínicos puso de relieve que el aclaramiento de la enfuvirtida es un 20% menor en el sexo femenino que en el masculino, y que aumenta con el peso corporal independientemente del sexo (20% superior en los pacientes de 100 kg y 20% inferior en los de 40 kg, en relación con un paciente prototipo de 70 kg). Ahora bien, estas variaciones carecen de importancia clínica y no se precisa ningún ajuste posológico.

Raza:

El análisis de los datos de la concentración plasmática en los pacientes de los ensayos clínicos indica que el aclaramiento de la enfuvirtida no difiere entre las personas de raza negra y las de raza blanca. Otros estudios farmacocinéticos tampoco muestran diferencias entre los asiáticos y los blancos una vez ajustada la exposición en función del peso corporal.

Ancianos:

No se ha estudiado la farmacocinética de la enfuvirtida en pacientes mayores de 65 años.

Niños y adolescentes:

Se ha estudiado la farmacocinética de la enfuvirtida en 32 niños y adolescentes de 3 a 16 años, tratados con dosis de 0,5 a 2,5 mg/kg. La dosis de 2 mg/kg dos veces al día (máximo de 90 mg dos veces al día) produjo concentraciones plasmáticas de enfuvirtida similares a las obtenidas en adultos tratados con 90 mg dos veces al día.

En 25 niños y adolescentes de 5 a 16 años tratados con una dosis de 2 mg/kg dos veces al día se obtuvieron los valores siguientes: ABC medio en equilibrio, $54,3 \pm 23,5 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$; $C_{\text{máx}}$, $6,14 \pm 2,48 \mu\text{g}/\text{ml}$, y C_{valle} , $2,93 \pm 1,55 \mu\text{g}/\text{ml}$.

Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo de la enfuvirtida.

Mutagenicidad

La enfuvirtida no era mutágena ni clastógena en una serie de ensayos efectuados in vivo e in vitro, a saber: prueba de mutagenicidad de Ames, ensayo de mutación genética con células AS52 de ovario de hámster chino y prueba de micronúcleos de ratón in vivo.

Trastornos de la fecundidad

La enfuvirtida no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad de ratas macho y hembra en dosis 0,7, 2,5 y 8,3 veces superiores a la máxima diaria recomendada para el ser humano adulto (en mg/kg), administrada en inyección s.c.

Teratogenicidad

La enfuvirtida no causó reacciones adversas en el desarrollo embrionario en los estudios de teratogenicidad realizados en ratas y conejos, animales a los que se expuso a dosis 8,9 veces mayores que las dosis terapéuticas previstas para el ser humano.

Otros efectos

Lactancia

Después de administrar enfuvirtida radiomarcada con H3 a ratas lactantes, se detectó en la leche una cantidad muy baja de radiactividad (v. 2.5.2 Lactancia).

Reacciones locales en la zona de inyección

En macacos de Java (*Macaca fascicularis*) tratados con enfuvirtida en dosis de 5 y 10 mg/kg dos veces al día durante nueve meses, las reacciones en la zona de inyección consistieron en tumefacción, edema y abscesos, observadas generalmente después del quinto mes. En el examen necroscópico, los efectos más prominentes en los sitios de inyección de la enfuvirtida fueron descoloración, engrosamiento y quistes. Microscópicamente se detectaron hemorragia subcutánea, edema e infiltrado inflamatorio, presentes en proporción e intensidad marcadamente mayor en las zonas de inyección de la enfuvirtida. El infiltrado inflamatorio mixto era predominantemente linfocítico y formaba con frecuencia folículos linfoides. La proporción de células plasmáticas era sustancial, lo cual concuerda con la observación de una producción crónica persistente de anticuerpos contra la enfuvirtida, y se observaron también en el infiltrado polimorfonucleares eosinófilos, que sugerían una reacción de hipersensibilidad. En minicerdos tratados hasta dos semanas con enfuvirtida (4 inyecciones/día de 50 mg/ml o 2 inyecciones/día de 100 mg/ml) se detectaron masas subcutáneas en el espacio de 8 días de inyecciones diarias repetidas. Los exámenes microscópicos de biopsias en sacabocado de los sitios de inyección los días 8 y 15 revelaron edema, inflamación aguda o crónica, necrosis, fibrosis y degeneración colágena en la dermis. Se observaron cambios prominentes en la dermis y el tejido subcutáneo, que incluían la presencia de células gigantes multinucleadas.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Se debe instruir a los pacientes y/o los cuidadores en la aplicación de técnicas asépticas para administrar Fuzeon, con el fin de evitar infecciones en la zona de inyección (v. 2.6 Reacciones adversas). Se deben proporcionar las instrucciones pertinentes sobre el modo de reconstituir y autoinyectarse Fuzeon, incluida una lectura detenida del prospecto facilitado con el medicamento. Se recomienda efectuar la primera inyección bajo la supervisión de un profesional sanitario debidamente cualificado. De igual modo, se recomienda la revisión periódica de los conocimientos y la aplicación del procedimiento aséptico por el paciente y/o el cuidador.

Pacientes y cuidadores deben ser instruidos en las técnicas adecuadas de preparación, inyección y eliminación de agujas y jeringas con el fin de evitar lesiones por pinchazo de aguja. Se debe prevenir a los pacientes del riesgo de reutilizar jeringas y agujas, así como indicarles la manera adecuada para la eliminación segura de las mismas utilizando un recipiente para objetos cortantes y punzantes. Se instruirá también a los pacientes en el vaciado seguro –sin riesgos– de los recipientes llenos según la normativa local y en el mantenimiento del recipiente fuera del alcance de los niños. Los cuidadores que sufran accidentalmente un pinchazo de aguja tras la inyección del paciente deben ponerse en contacto inmediatamente con un proveedor de atención médica.

Reconstitución y uso: Fuzeon debe reconstituirse únicamente con 1,1 ml de agua para inyectables esterilizada. Después de agregar el agua esterilizada, se golpea ligeramente el vial durante 10 segundos y, a continuación, se hace rodar suavemente entre las manos para evitar la formación de espuma y asegurarse de que todas las partículas de medicamento entran en contacto con el líquido y de que ningún resto de medicamento queda adherido a la pared del vial. A continuación debe dejarse reposar el vial hasta que el polvo se disuelva por completo, lo que puede tardar hasta 45 minutos. El tiempo de reconstitución puede reducirse haciendo rodar el vial suavemente entre las manos hasta que el producto esté totalmente disuelto. Antes de extraer la solución para la administración, debe examinarse visualmente el vial para asegurarse de que el contenido está totalmente disuelto y que la solución está límpida, es incolora y no presenta burbujas ni partículas en suspensión. Si se observan partículas en suspensión, no debe utilizarse el vial, sino que se devolverá a la farmacia. Fuzeon no contiene conservantes. Una vez reconstituido, Fuzeon debe inyectarse inmediatamente o mantenerse refrigerado en el vial original hasta su utilización. Fuzeon ha de utilizarse dentro de las 24 horas siguientes a su reconstitución. La dosis siguiente de Fuzeon puede reconstituirse con antelación y debe conservarse en el refrigerador dentro del envase original y utilizarse dentro de las 24 horas siguientes. La solución reconstituida refrigerada debe llevarse a temperatura ambiente antes de la inyección y el vial debe examinarse visualmente de nuevo para asegurarse de que el contenido está totalmente disuelto y que la solución está límpida, es incolora y no presenta burbujas ni partículas en suspensión.

La solución reconstituida debe inyectarse por vía subcutánea en el brazo, el abdomen o la cara anterior de un muslo. El lugar de la inyección debe ser diferente al de la inyección precedente y no presentar en el momento ninguna reacción local. Fuzeon no debe inyectarse en nevos pigmentarios, tejido cicatrizal, hematomas o el ombligo. Cada vial es para un solo uso (monodosis).

Todo producto no utilizado, agujas y material de desecho deben eliminarse según la normativa local pertinente.

Eliminación de medicamentos no utilizados/caducados

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse a un mínimo. Los medicamentos no deben eliminarse a través de las aguas residuales, y su eliminación con los residuos domésticos también debe evitarse. Utilice los sistemas de recogida establecidos si los hay en su localidad.

Incompatibilidades:

Fuzeon no se debe mezclar con otros medicamentos, sino únicamente con el disolvente incluido en el envase (agua para inyectables).

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de mayo de 2015.