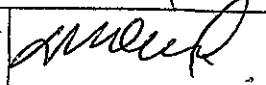


673/26.04.05

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

FUZEON 90 mg/ml powder and solvent for solution for injection
ФУЗЕОН 90 мг/мл прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 108 mg enfuvirtide (енфувиртид). 1 ml от приготвения разтвор съдържа 90 mg enfuvirtide.

За помощните вещества виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.
Fuzeon е бял до кремав лиофилизиран прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1. Терапевтични показания**

Fuzeon е показан в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти за лечение на пациенти, инфектирани с HIV-1, които са лекувани неуспешно със схеми на лечение, съдържащи поне един лекарствен продукт от всеки от следните антиретровирусни класове – протеазни инхибитори, нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза и нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, или които имат непоносимост към предишни схеми на антиретровирусно лечение (виж раздел 5.1.).

Когато се решава пациентите, при които антиретровирусното лечение не е било успешно, да преминат към нова схема на лечение, трябва внимателно да се прецени историята на лечението на отделния пациент и естеството на мутациите, свързани с различните лекарствени продукти. Където е възможно, може да бъде подходящо тестване за резистентност (виж раздели 4.4. и 5.1.).

4.2. Дозировка и метод на приложение

FUZEON трябва да се предписва от лекари с опит при лечение на HIV инфекция.

Fuzeon трябва да се инжектира само подкожно.

Възрастни и юноши ≥ 16 години: Препоръчваната доза Fuzeon е 90 мг два пъти дневно, инжектирани подкожно в горната част на ръката, предната част на бедрото или корема.

Пациенти в напреднала възраст: Няма опит с пациенти над 65-годишна възраст.



Деца \geq 6 години и юноши: Опитът се основава на много ограничен брой деца (виж раздел 5.2.). При продължаващите клинични изпитвания се използва схема на дозиране, дадена в табл. 1 по-долу.

Таблица 1. Дозиране при деца

Тегло (кг)	Доза за 1 инжекция 2 x дн. (мг/доза)	Обем на инжекцията (90 мг enfuvirtide на мл)
11.0 до 15.5	27	0.3 мл
15.6 до 20.0	36	0.4 мл
20.1 до 24.5	45	0.5 мл
24.6 до 29.0	54	0.6 мл
29.1 до 33.5	63	0.7 мл
33.6 до 38.0	72	0.8 мл
38.1 до 42.5	81	0.9 мл
\geq 42.6	90	1.0 мл

Няма данни, за да се направят препоръки за дозиране на Fuzeon при деца под 6-годишна възраст.

Бъбречно увреждане: Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с креатининов клирънс над 35 мл/мин. Няма данни, за да се направят препоръки за дозиране при пациенти с клирънс на креатинина под 35 мл/мин или при болни на диализа (виж раздели 4.4. и 5.2.).

Чернодробно увреждане: Няма данни, за да се направят препоръки за дозиране при пациенти с чернодробно увреждане (виж раздели 4.4. и 5.2.).

4.3. Противопоказания

Системни реакции на свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Fuzeon трябва да се приема като част от комбинирана схема на лечение. Моля, направете справка с кратките характеристика на продукта на другите антиретровирусни лекарствени продукти, които се използват в комбинацията. Както при другите антиретровирусни средства, enfuvirtide трябва да се комбинира оптимално с другите антиретровирусни продукти, към които е чувствителен вирусът на пациента. (виж раздел 5.1.).

Пациентите трябва да се предупредят, че не е доказано, че антиретровирусната терапия, включваща enfuvirtide, предотвратява риска от предаване на HIV на други хора чрез сексуален контакт или заразяване на кръвта. Те трябва да продължават да използват подходящи предпазни мерки. Болните трябва да са уведомени също, че Fuzeon не лекува HIV-1 инфекция.



При пациенти, лекувани с Fuzeon, е наблюдавана повишена честота на някои бактериални инфекции, най-подчертано *по-висока* е била честотата на пневмония. Болните трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на пневмония (виж раздел 4.8.).

Понякога реакции на свръхчувствителност са били свързани с лечението с enfuvirtide и в редки случаи реакции на свръхчувствителност са възниквали при повторно приложение. Събитията са включвали обрив, фебрилитет, гадене и повръщане, студени тръпки, ригор, понижаване на артериалното налягане и повишени стойности на серумните чернодробни трансминази в различни комбинации, вероятно първична комплексна имунна реакция, респираторен дистрес и гломерулонефрит. Пациентите, развиващи признаци/симптоми на системна реакция на свръхчувствителност, трябва да преустановят лечението с enfuvirtide и да потърсят незабавно лекарска помощ. Лечението с enfuvirtide не трябва да се подновява след системни признаци и симптоми, отговарящи на реакция на свръхчувствителност, която се счита свързана с приложението на enfuvirtide. Не са идентифицирани рискови фактори, които биха могли да предскажат появата или тежестта на свръхчувствителността към enfuvirtide.

Чернодробно заболяване: Безопасността и ефективността на enfuvirtide не са били проучвани специално при пациенти със значимо съпътстващо чернодробно нарушение. Болни с хроничен хепатит В и С, лекувани с антиретровирусна терапия, са подложени на повишен риск от тежки и потенциално летални чернодробни нежелани събития. Някои от пациентите, включени в клиничните изпитвания фаза III, са били инфектирани едновременно с хепатит В/С. При тях прибавянето на Fuzeon не е увеличило честотата на чернодробни събития. В случай на едновременна антивирусна терапия за хепатит В и С, моля направете справка със съответната информация за тези лекарствени продукти.

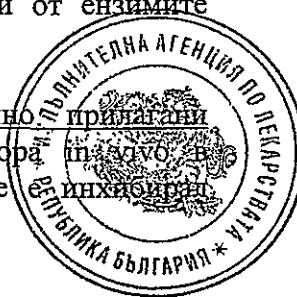
Приложението на Fuzeon на индивиди, инфектирани с не-HIV-1, може да индуцира анти-enfuvirtide антитела, които реагират кръстосано с HIV gp41. Това може да доведе до фалшиво положителен HIV тест при анти-HIV ELISA тест.

Няма опит при пациенти с намалена чернодробна функция или болни с тежко бъбречно увреждане и има само ограничени данни при пациенти с умерено бъбречно увреждане. Fuzeon трябва да се прилага внимателно при тези популации (виж раздели 4.2. и 5.2.).

4.5. Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Не се очакват клинично значими взаимодействия между enfuvirtide и едновременно прилагани лекарствени продукти, метаболизирани от ензимите CYP450.

Влияние на enfuvirtide върху метаболизма на едновременно прилагани лекарствени продукти: В проучвания на метаболизма при хора при препоръчаните дози от 90 мг два пъти дневно enfuvirtide не



метаболизма на субстрати на CYP3A4 (дапсон), CYP2D6 (дебризоквин), CYP1A2 (кофеин), CYP2C19 (мефенитоин) и CYP2E1 (хлорзоксазон).

Влияние на едновременно прилагани лекарствени продукти върху метаболизма на enfuvirtide: В отделни проучвания на фармакокинетичните взаимодействия едновременното приложение на ритонавир (мощен инхибитор на CYP3A4) или саквинавир в комбинация с активираща доза ритонавир или рифампицин (мощен индуктор на CYP3A4) не е довело до клинично значими промени на фармакокинетиката на enfuvirtide.

4.6. Бременност и кърмене

Няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Проучванията върху животни не са показали вредни ефекти по отношение на феталното развитие. Enfuvirtide трябва да се използва по време на бременност само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Не е известно дали enfuvirtide се секретира в кърмата при човека. Майките трябва да се съветват да не кърмят, ако получават enfuvirtide, поради потенциалната възможност за предаване на HIV и възможните нежелани ефекти върху кърмачетата.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания върху способността да се шофира и да се използват машини. Няма данни, че enfuvirtide може да промени способността на пациента да шофира и да използва машини, но трябва да се има предвид профилът на нежеланите събития на enfuvirtide (виж раздел 4.8.).

4.8. Нежелани реакции

Данните за безопасност са комбинирани предимно от клиничните изпитвания TORO 1 и TORO 2, провеждани в продължение на 48 седмици (виж раздел 5.1.). Резултатите от безопасността са изразени като брой пациенти с нежелани събития на 100 пациенто-години експозиция (с изключение на реакциите на мястото на инжектиране).

Реакции на мястото на инжектиране

Най-често съобщаваните нежелани реакции след приложение на enfuvirtide са били локални реакции на мястото на инжектиране (РМИ), които са възникнали при 98% от пациентите (табл. 2). Огромното мнозинство от РМИ са се появили през първата седмица на приложение на *Fuzeon* и са били свързани със слаба до умерена болка или дискомфорт на мястото на инжектиране без ограничаване на обичайните дейности. Силата на болката и дискомфорта не са се увеличили при продължаване на лечението. Признаците и симптомите обикновено са продължавали по-малко от 7 дни. Инфекции на мястото на инжектиране, включващи абсцес и целулит, са възникнали при 1.5% от пациентите.



Таблица 2 Обобщение на отделните признаци/симптоми, характеризиращи локалните реакции на мястото на инжектиране, по време на клиничните изпитвания TORO 1 и TORO 2 (% от пациентите)

	n = 663		
Честота на прекъсване поради РМИ	4%		
Категория на събитието	FUZEON+ оптимизирано основно лечение ^a	% от събитията, включващи реакции степен 3	% от събитията, включващи реакции степен 4
Болка/дискомфорт	96.1%	11.0% ^b	0% ^b
Еритема	90.8%	23.8% ^c	10.5% ^c
Индурация	90.2%	43.5% ^b	19.4% ^b
Нодули и кисти	80.4%	29.1% ^d	0.2% ^d
Сърбеж	65.2%	3.9% ^e	NA
Екхимози	51.9%	8.7% ^{bc}	4.7% ^{*k}

^aВсички степени на тежест

^bСтепен 3 = силна болка, изискваща приложение на аналгетици (или наркотични аналгетици за ≤ 72 часа) и/или ограничаваща обичайните дейности; Степен 4 = силна болка, изискваща хоспитализация или продължаване на хоспитализацията, водеща до смърт или персистиращо или значително инвалидизиране/нетрудоспособност или животозаплахваща или медицински значима.

^cСтепен 3 = ≥ 50 мм, но < 85 мм среден диаметър; Степен 4 = ≥ 85 мм среден диаметър

^dСтепен 4 = ≥ 25 мм, но < 50 мм среден диаметър; Степен 4 = ≥ 50 мм среден диаметър

^eСтепен 3 = ≥ 3 см; Степен 4 = ако се дренира

^kСтепен 3 = рефрактерни на локално лечение или изискващи перорално или парентерално лечение; Степен 4 = не е определено

^{*}Степен 3 = > 3 см, но ≤ 5 см; Степен 4 = > 5 см

Други нежелани реакции

Добавянето на Fuzeon към основната антиретровирусна терапия обикновено не увеличава честотата или тежестта на повечето нежелани събития. Най-честите нежелани събития, появили се по време на клиничните изпитвания TORO 1 и TORO 2, са били диария (38 срещу 73 пациенти със събитие на 100 пациенти-години при Fuzeon + ООЛ в сравнение само с ООЛ) и гадене (27 срещу 50 пациенти със събитие на 100 пациенти-години при Fuzeon + ООЛ в сравнение само с ООЛ).

Следният списък представя събитията, наблюдавани с по-висока честота при пациенти, лекувани със схемата на лечение Fuzeon + ООЛ, в сравнение с лечение само с ООЛ, с увеличение, коригирано според експозицията, от най-малко 2 пациенти със събитие на 100 пациенто-години. След това тези събития са определени според изчислената честота ("много чести" и "чести"). Статистически значима разлика е била наблюдавана при пневмония и лимфаденопатия. Повечето от нежеланите събития са слабо изразени или умерени по интензитет.

Инфекции и опаразитяване

Чести ($>1/100$, $< 1/10$): синусит, папилом на кожата, грип, пневмония, инфекция на ушите



Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести (>1/100, < 1/10): лимфаденопатия

Метаболизъм и хранителни нарушения

Чести (>1/100, < 1/10): намаляване на апетита, анорексия, *хипертриглицеридемия, захарен диабет*

Психични нарушения

Чести (>1/100, < 1/10): тревожност, кошмари, *раздразнителност*

Нарушения на нервната система

Много чести (> 1/10): *периферна невропатия*

Чести (>1/100, < 1/10): *хипоестезия, нарушения на вниманието, тремор.*

Очни нарушения

Чести (>1/100, < 1/10): конюнктивит

Нарушения на ушите и лабиринта:

Чести (>1/100, < 1/10): *вертиго*

Респираторни, торакални и медиастинални нарушения:

Чести (>1/100, < 1/10): *назална конгестия*

Стомашно-чревни нарушения

Чести (>1/100, < 1/10): панкреатит, *гастро-езофагеална рефлуксна болест.*

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести (>1/100, < 1/10): сухота на кожата, *себоройна екзема, еритема, акне*

Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите

Чести (>1/100, < 1/10): миалгия.

Бъбречни и пикочни нарушения:

Чести (>1/100, < 1/10): *камъни в бъбреците*

Общи нарушения и състояния на мястото на приложението

Чести (>1/100, < 1/10): грипоподобно заболяване, *слабост.*

Изследвания

Много чести (>1/10): намаление на телното

Чести (>1/100, < 1/10): *повишение на триглицеридите в кръвта, хематурия*

Освен това отбелязан е малък брой реакции на свръхчувствителност, отдадени на enfuvirtide, като в някои случаи те са се появявали отново при повторно приложение (виж раздел 4.4.).

Лабораторни отклонения



При повечето от пациентите по време на клиничното изпитване не са получени промени в степента на токсичност на лабораторните показатели с изключение на изброените в Таблица 3.

На седмица 48 еозинофилия [по-голяма от горната граница на нормата от $> 0.7 \times 10^9/L$], се е появила с по-голяма честота при пациентите, получаващи Fuzeon (12.4 пациенти със събитие на 100 пациенто-години), в сравнение със схемата на лечение само с ООЛ (5.6 пациенти със събитие на 100 пациенто-години). Когато се използва по-висок праг за еозинофилия ($>1.4 \times 10^9/L$) честотата на еозинофилията, коригирана според експозицията на пациентите, е била еднаква в двете групи (1.8 пациенти със събитие на 100 пациенто-години).

Таблица 3. Лабораторни отклонения от степен 3 и 4, коригирани според експозицията, при пациенти, лекувани с Fuzeon + ООЛ и само с ООЛ, съобщени при повече от 2 пациенти със събитие на 100 пациенто-години

Лабораторни показатели Степен	Fuzeon + ООЛ на 100 пациенто-години	Само ООЛ на 100 пациенто-години
<i>N</i> (обща експозиция пациенто- години)	663 (557.0)	334 (162.1)
<i>ALAT</i>		
Ст. 3 ($> 5-10 \times ULN$)	4.8	4.3
Ст. 3 ($> 10 \times ULN$)	1.4	1.2
<i>Хемоглобин</i>		
Ст. 3 (6.5-7.9 g/dL)	2.0	1.9
Ст. 4 ($< 6.5 \text{ g/dL}$)	0.7	1.2
<i>Креатин фосфокиназа</i>		
Ст. 3 ($> 5-10 \times ULN$)	8.3	8.0
Ст. 3 ($> 10 \times ULN$)	3.1	8.6

4.9. Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране. Най-високата доза, приложена на 12 пациенти по време на клиничните изпитвания, е била 180 мг като еднократна доза подкожно. Тези пациенти не са получили нежелани събития, които не са били наблюдавани при препоръчаната доза. По време на едно клинично изпитване в рамките на Програмата за ранен достъп на един пациент е приложена веднъж еднократна доза от 180 мг Fuzeon. Той не е получил нежелано събитие в резултат на това.

Няма специфичен антидот при предозиране на enfuvirtide. Лечението на предозирането трябва да се състои от общи поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системна употреба, Други антивирусни средства, АТС код: J05AX07

Механизъм на действие: Enfuvirtide е член на терапевтичния клас, наречен инхибитори на сливането. Той е инхибитор на структурните преустройства на HIV-1 gp41 и действа като се свързва специфично с този вирусен протеин екстрацелуларно, като по този начин блокира сливането между вирусната клетъчна мембрана и таргетната клетъчна мембрана, предотвратявайки навлизането на вирусната РНК в таргетната клетка.

Антивирусна активност in vitro: Чувствителността към enfuvirtide на 612 HIV рекомбинанти, съдържащи env гени от проби на HIV РНК, взети на изход от пациенти, участващи в клинични изпитвания фаза III, е дала средно геометрична EC₅₀ от 0.259 µg/ml (средно геометрично + 2SD = 1.96 µg/ml) в recombinant phenotype HIV entry assay. Enfuvirtide също инхибира индиректното от HIV-1 envelope медирано сливане клетка-клетка. Комбинирани изследвания на enfuvirtide с представители на различни антиретровирусни класове са показали адитивна до синергична антивирусна активност и отсъствие на антагонизъм. Не е установена връзка между чувствителността на HIV-1 към enfuvirtide in vitro и инхибирането на репликацията на HIV-1 при хора.

Антиретровирусна лекарствена резистентност: Непълното подтискане на вируса може да доведе до развитие на лекарствена резистентност към един или повече компоненти на схемата.

Резистентност in vitro към enfuvirtide: HIV-1 изолати с намалена чувствителност към enfuvirtide, които притежават субституции на аминокиселините (aa) 36-38 на gp41 ектодомейн, са били селектирани in vitro. Тези субституции са корелирали с различни нива на намаление на чувствителността към enfuvirtide в HIV мутанти.

Резистентност in vivo към enfuvirtide: В клиничните изпитвания фаза III HIV рекомбинанти, съдържащи env гени от HIV РНК проби, взети до седмица 24 от 187 пациенти, са показали над 4 пъти намалена чувствителност към enfuvirtide в сравнение със съответните проби от преди лечението. От тях 185 (98.9%) env гени са били носители на специфична субституция в областта на aa 36-45 на gp41. Субституциите, наблюдавани в намаляваща честота, са били в aa позиции 38, 43, 36, 40, 42 и 45. Специфични единични субституции в gp41 са довели до разнообразно намаление на рекомбинантната вирусна чувствителност към enfuvirtide в сравнение с изходното ниво. Средното геометрично на промените е варирано от 15.2 пъти за V38M до 41.6 пъти за V38A. Не са намерени достатъчно примери за мултиплена субституция, за да се определи последователен модел на субституции или ефекта им върху вирусната чувствителност към enfuvirtide. Не е установена връзката на тези субституции с ефективността на enfuvirtide in vivo. Намалението на вирусната чувствителност корелира със степента на резистентността към основната терапия преди лечението (виж табл. 5).

Кръстосана резистентност: Поради новата си вирусна цел, enfuvirtide е единствено активен in vitro срещу дивите типове лабораторни и клинични изолати тези



резистентност към 1, 2 или 3 други класа антиретровирусни средства (нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза и протеазни инхибитори). Обратно, не може да се очаква, че мутации в aa 36-45 на gp41, които предизвикват резистентност към enfuvirtide, ще предизвикат кръстосана резистентност към други класове антиретровирусни средства.

Клинични фармакодинамични данни

Изпитвания върху пациенти, лекувани с антиретровирусни средства: Клиничната активност на Fuzeon (в комбинация с други антиретровирусни средства) върху плазмените нива на HIV РНК и броя на CD4 е била изследвана в две рандомизирани, мултицентрови, контролирани клинични изпитвания (TORO 1 и TORO 2) на Fuzeon с продължителност 48 седмици. Популацията intent-to-treat е обхващала 995 болни. В началото пациентите, лекувани с Fuzeon + ООЛ и само с ООЛ, са имали HIV-1 РНК средно съответно 5.2 log₁₀ копия/ml и 5.1 log₁₀ копия/ml и среден брой CD клетки 88 клетки/mm³ и 97 клетки/mm³. Пациентите са имали предшестваща експозиция на средно 12 антиретровирусни средства за средно 7 години. Всички пациенти са получили оптимизирано основно лечение (ООЛ), състоящо се от 3 до 5 антиретровирусни средства, подбрани въз основа на миналото лечение на пациента, както и на измервания на генотипната и фенотипна вирусна резистентност на изходно ниво.

Делът на пациентите, постигнали вирусно натоварване от < 400 копия/ml на седмица 48 е бил 30.4% при болните със схема на лечение Fuzeon + ООЛ в сравнение с 12% при пациентите, получавали само ООЛ. Средното повишение на броя на CD клетките е било по-голямо при пациентите с Fuzeon + ООЛ в сравнение само с ООЛ (виж Таблица 4).

Таблица 4. Рандомизирано лечение на седмица 48 (обобщени данни от клиничните изпитвания TORO 1 и TORO 2, ИТТ)

Резултати	Fuzeon + ООЛ 90mg 2 x дн. (n=661)	ООЛ (n=334)	Разлика в лечението	95% интервал на доверителност	Стойно ст на p
HIV-1 РНК Log на промяната от изходното ниво (log ₁₀ копия/ml)*	- 1.48	-0.63	LSM -0.85	-1.073, - 0.628	< .0001
Брой клетки CD4+ Промяна от изходното ниво (клетки/mm ³)#	+ 91	+ 45	LSM 46.4	25.1, 67.8	< .0001
HIV РНК ≥ 1 log под изходното ниво**	247 (37.4%)	57 (17.1%)	Odds Ratio 3.02	2.16, 4.20	.0001
HIV РНК < 400 копия/ml**	201 (30.4%)	40 (12.0%)	Odds Ratio 3.45	2.36, 5.06	.0001
HIV РНК < 50		26	Odds Ratio		



копия/ml**	121 (18.3%)	(7.8%)	2.77	1.76, 4.37	< .0001
Участието е прекратено поради нежелани реакции / интеркурентно заболяване / лаборатория†	9%	11%			
Участието е прекратено поради реакции на мястото на инжектиране†	4%	N/A			
Участието е прекратено поради други причини†ø§	13%	25%			

* Резултати от обобщените данни от TORO 1 и TORO 2 при ИТТ популация, на седмица 48 вирусно натоварване при индивиди, които са се загубили при проследяването, преустановили са лечението или са имали вирусологичен неуспех при последното наблюдение (LOCF).

Последната стойност предстои

** М-Н тест: Преустановяване на лечението или вирусологичният неуспех се считат за неуспех

† Процент, основан на популацията от изпитванията за безопасност, при пациенти с Fuzeon + ООЛ (n = 663) и само с ООЛ (n = 334). Знаменател за пациентите, които не са променили лечението: n = 112.

ø По преценка на изследователя

§ Включва пациентите, които са загубени при проследяването, отказ от лечение и други причини.

Лечението с Fuzeon + ООЛ е било свързано с по-голям процент пациенти, достигнали < 400 копия/ml (или < 50 копия/ml), във всички подгрупи въз основа на изходните нива на CD⁺, на HIV РНК, брой на предшестващи антиретровирусни средства (АРВС) или брой на активни АРВС в схемата на лечение с ООЛ. При пациентите с изходни нива на CD⁴ над 100 клетки/mm³, на HIV-1 РНК под 5.0 log₁₀ копия/ml и при болни с ≤ 10 предшестващи АРВС в схемата на лечение ООЛ вероятността да достигнат HIV-1 РНК < 400 копия/ml (или < 50 копия/ml) при лечение с двете схеми е била по-голяма (виж Таблица 5).

Таблица 5. Процент пациенти, достигнали < 400 копия/ml и < 50 копия/ml, на 48 седмица по подгрупи (обобщени данни от клиничните изпитвания TORO 1 и TORO 2, ИТТ)

Подгрупи	HIV-1 РНК < 400 копия/ml		HIV-1 РНК < 50 копия/ml	
	Fuzeon + ООЛ 90mg 2 x дн. (n=661)	ООЛ (n=334)	Fuzeon + ООЛ 90mg 2 x дн. (n=661)	ООЛ (n=334)
VL HIV-1 РНК < 5.0 log ₁₀ ¹ копия/ml	118/269 (43.9%)	26/144 (18.1%)	77/269 (28.6%)	18/122 (14.7%)
VL HIV-1 РНК ≥ 5.0 log ₁₀ ¹ копия/ml	83/392 (21.2%)	14/190 (7.4%)	44/392 (11.2%)	8/190 (4.2%)



Общо предшестващи APBC $\leq 10^1$	100/215 (46.5%)	29/120 (24.2%)	64/215 (29.8%)	19/120 (15.8%)
Общо предшестващи APBC $\leq 10^1$	101/446 (22.6%)	11/214 (5.1%)	57/446 (12.8%)	7/214 (3.3%)
0 активни APBC в основното лечение ^{1,2}	9/112 (8.0%)	0/53 (0%)	4/112 (3.5%)	0/53 (0%)
1 активно APBC в основното лечение ^{1,2}	56/194 (28.9%)	7/95 (7.4%)	34/194 (17.5%)	3/95 (3.2%)
2 активни APBC в основното лечение ^{1,2}	130/344 (37.8%)	32/183 (17.5%)	77/334 (22.4%)	22/183 (12.0%)

¹ Преустановяване на лечението или вирусологичният неуспех се считат за неуспех

² Въз основа на GSS бал

5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на enfuvirtide са оценявани при възрастни, инфектирани с HIV-1, и при болни деца.

Резорбция: Абсолютната бионаличност след подкожно приложение на enfuvirtide 90 мг в корема е била $84.3 \pm 15.5\%$. Средната (\pm SD) C_{max} е била $4.59 \pm 1.5 \mu\text{g/ml}$, AUC е била $55.8 \pm 12.1 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$. Резорбцията при подкожно приложение на enfuvirtide е пропорционална на приложената доза в границите от 45 до 180 мг. Подкожната резорбция на доза от 90 мг е сравнима, когато лекарството се инжектира в корема, бедрото или ръката. В четири отделни проучвания ($n = 9$ до 12) средната минимална плазмена концентрация в равновесно състояние е вариала от 2.6 до 3.4 $\mu\text{g/ml}$.

Разпределение: Обемът на разпределение в равновесно състояние при интравенозно приложение на доза от 90 мг enfuvirtide е бил 5.5 ± 1.11 . Enfuvirtide се свързва с плазмените протеини в 92% при инфектирани с HIV пациенти в границите на плазмени концентрации от 2 до 10 $\mu\text{g/ml}$. Той се свързва предимно с албумина и в по-ниска степен с α -1 кисел гликопротеин. В проучвания *in vitro* enfuvirtide не е бил изместен от други лекарствени продукти от местата на свързване и не е измествал други лекарства от техните места на свързване.

Метаболизъм: Очаква се, че като пептид enfuvirtide ще се катаболизира до своите съставни аминокиселини, с последващо рециклиране на аминокиселините в организма. Изследвания на човешки микросоми *in vitro* и проучвания *in vivo* показват, че enfuvirtide не инхибира ензимите CYP450. В изследвания *in vitro* на човешки микросоми и хепатоцити в резултат на хидролизата на amidната група на С-крайната аминокиселина фенилаланин се е получил деамидиран метаболит и образуването на този метаболит не зависи от НАДФ. Този метаболит се открива в човешката плазма след приложение на enfuvirtide, като AUC варира от 2.4 до 15.6% от AUC на enfuvirtide.



Елиминирание: Клирънсът на enfuvirtide след интравенозно приложение на 90 мг е бил 1.4 ± 0.28 l/h, а времето на полуживот е било 3.2 ± 0.42 часа. След подкожно приложение на доза от 90 мг enfuvirtide полуживотът на enfuvirtide е било 3.8 ± 0.6 часа. Проучвания на баланса на масата за определяне на пътя(ищата) на елиминирание на enfuvirtide не са извършвани при хора.

Чернодробна недостатъчност: Фармакокинетиката на enfuvirtide не е проучвана при пациенти с чернодробно увреждане.

Бъбречна недостатъчност: Не е провеждано специфично фармакокинетично проучване при пациенти с бъбречно увреждане или болни на диализа. Анализът на данните от плазмената концентрация на пациентите в клиничните изпитвания обаче е показал, че клирънсът на enfuvirtide не се повлиява в клинично значима степен при пациенти с креатининов клирънс над 35 мл/мин.

Пациенти в напреднала възраст: Фармакокинетиката на enfuvirtide не е формално проучвана при пациенти в напреднала възраст над 65-годишна възраст.

Пол и тегло: Анализът на данните от плазмените концентрации на пациенти от клиничните изпитвания показва, че клирънсът на enfuvirtide е с 20% по-нисък при жени отколкото при мъже, независимо от теглото, и се увеличава с увеличаването на телесното тегло, независимо от пола (20% по-висок при 100 кг и 20% по-нисък при 40 кг съотнесено към референтен пациент с тегло 70 кг). Тези промени обаче не са клинически значими и не се изисква коригиране на дозата.

Раса: Анализът на данните от плазмените концентрации на пациенти от клиничните изпитвания показва, че клирънсът на enfuvirtide не е различен при хора от черната раса в сравнение с бялата раса. Други фармакокинетични проучвания не показват разлика между азиатци и бели след коригиране на експозицията според телесното тегло.

Деца: Фармакокинетиката на enfuvirtide е била проучена при 37 деца. Доза от 2 мг/кг два пъти дневно (максимум 90 мг два пъти дневно) е дала плазмени концентрации на enfuvirtide, подобни на получените при възрастни пациенти, получаващи доза от 90 мг два пъти дневно. При 25 деца на възраст от 5 до 16 години и получаващи доза от 2 мг/кг два пъти дневно в горната част на ръката, предната част на бедрото или корема средната равновесна AUC е била 54.3 ± 23.5 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, C_{max} е била 6.14 ± 2.48 $\mu\text{g}/\text{ml}$, а минималната концентрация е била 2.93 ± 1.55 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, основаващи се на конвенционалните изследвания на безопасността за основните системи в организма, токсичността при многократно приложение, генотоксичността и късното ембрионално развитие, не показват никакъв специален риск за човека. Не са извършвани продължителни проучвания на канцерогенността при животни.



Изследванията върху морски свинчета показват потенциал на enfuvirtide за предизвикване на късна контактна свръхчувствителност. Проучванията in vitro са показали, че enfuvirtide може да действа като агонист на формил пептидният рецептор, рецептор върху левкоцитите, за който се счита, че има значение за ранната защита срещу инфекции. Клиничното значение на тези находки не е известно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Прах

Sodium carbonate

Mannitol

Sodium hydroxide

Hydrochloric acid

Разтворител

Water for injections

6.2. Несъвместимости

Този продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на споменатите в т. 6.6.

6.3. Срок на годност

Прах

2 години.

Разтворител

3 години

Срок на годност след разтваряне

Химичната и физична стабилност при употреба са доказани в продължение на 48 часа при 5°C, когато продуктът е защитен от светлина.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, потребителят носи отговорност за продължителността и условията на съхранение преди употребата, които обикновено не трябва да превишават 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако приготвянето не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4. Специални условия за съхранение

Прах

Няма специални предпазни мерки при съхранение.

След разтваряне: Да се съхранява при 2°C – 8°C (в хладилник). Контейнерът да се съхранява във външната си картонена кутия, за да се предпази от светлина.



Разтворител

Няма специални предпазни мерки при съхранение.

6.5. Данни за опаковката

Прах

Флакон: флакон от 3 мл от безцветно стъкло тип I
Запушалка: тапа за лиофилизат, гума (без латекс)
Запечатване: алуминиево запечатващо фолио с flip-off капачка

Разтворител

Обем: 1.1 мл
Флакон: флакон от 2 мл от безцветно стъкло тип I
Запушалка: тапа за лиофилизат, гума (без латекс)
Запечатване: алуминиево запечатващо фолио с flip-off капачка

Размери на опаковката

Опаковка 1

60 флакони прах за инжекционен разтвор
60 флакони разтворител
60 спринцовки от 3 мл
60 спринцовки от 1 мл
180 тампони със спирт

Опаковка 2

60 флакони прах за инжекционен разтвор
60 флакони разтворител

6.6. Указания при употреба

Преди първата употреба, медицински специалист трябва да инструктира пациентите как да употребяват и да инжектират Fuzeon.

Fuzeon трябва да се разтвори само в 1.1 мл вода за инжекции. Пациентите трябва да се инструктират да добавят водата за инжекции и след това леко да почукат флакона с върха на пръстите си, докато прахът започне да се разтваря. **Те не трябва никога да разклащат флакона или да го обръщат обратно, за да се смеси – това ще предизвика прекомерно образуване на пяна.** След като прахът започне да се разтваря, те може да оставят флакона да се разтвори напълно. Разтварянето на праха до разтвор може да продължи до 45 минути. След като добави водата, пациентът може внимателно да търкаля флакона между дланите си до пълното му разтваряне, като това може да намали времето за разтваряне. Преди да се изтегли разтворът, за да се инжектира, пациентът трябва да провери визуално флакона, за да се увери, че съдържанието е напълно разтворено и че разтворът е бистър, без мехурчета или твърди частици. При наличие на твърди частици флаконът не трябва да се използва, а трябва да се изхвърли или да се върне в аптеката.



Fuzeon не съдържа консерванти. След като се приготви, разтворът трябва да се инжектира веднага. Ако приготвеният разтвор не може да се инжектира незабавно, той трябва да се съхранява в хладилник до употребата му и да се използва до 24 часа. Охладеният приготвен разтвор трябва да се temperира на стайна температура преди инжектирането му.

1 мл от приготвения разтвор трябва да се инжектира подкожно в горната част на ръката, корема или предната част на бедрото. Инжектирането трябва да се направи на място, различно от предишното, където в момента няма реакция на мястото на инжектиране. Флаконът е само за еднократна употреба. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

РОШ БЪЛГАРИЯ ЕООД, 1618-София, ул."Бяло поле" №16

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-8858

**9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА / ПОДНОВЯВАНЕ
НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20.04.2004

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА.

20.12.2004

