

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Fuzeon 90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Durchstechflasche enthält 108 mg Enfuvirtid.  
Jeder ml der rekonstituierten Lösung enthält 90 mg Enfuvirtid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Natrium. Enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.  
Weißes bis weißliches lyophilisiertes Pulver.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Fuzeon wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet bei HIV-1-infizierten Patienten, die eine Behandlung erhalten haben und ein Therapieversagen gezeigt haben mit Regimen, welche zumindest je ein Arzneimittel aus jeder der antiretroviralen Substanzklassen Proteasehemmer, nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer und nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer enthielten, oder die eine Unverträglichkeit gegenüber vorangegangenen antiretroviralen Behandlungsregimen haben (siehe Abschnitt 5.1).

Bei der Entscheidung über ein neues Behandlungsregime für Patienten, die gegenüber einem antiretroviralen Regime ein Therapieversagen zeigten, sollen die Behandlungsgeschichte des individuellen Patienten und die Mutationsmuster in Verbindung mit den verschiedenen Arzneimitteln besonders beachtet werden. Sofern verfügbar, können Resistenzuntersuchungen angemessen sein (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Fuzeon soll von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von HIV-Infektionen verordnet werden.

#### Dosierung

*Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahre:* Die empfohlene Dosis von Fuzeon ist 90 mg zweimal täglich appliziert durch subkutane Injektion in den Oberarm, in den vorderen Oberschenkel oder in den Bauch.

Im Falle einer verpassten Fuzeon Dosis sollte der Patient angewiesen werden, diese so schnell wie möglich nachzuholen. Wenn jedoch die Zeit bis zur nächsten regulären Dosis weniger als 6 Stunden beträgt, sollte die vergessene Dosis ausgelassen werden.

*Ältere Patienten:* Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten über 65 Jahre vor.

*Kinder ab 6 Jahre und Jugendliche:* Die Erfahrung bei Kindern ist begrenzt (siehe Abschnitt 5.2). In klinischen Studien wurde das Dosierungsschema der folgenden Tabelle 1 angewendet:

**Tabelle 1: Dosierung bei Kindern**

<b>Gewicht (kg)</b>	<b>Dosis bei zweimal täglicher Injektion (mg/Dosis)</b>	<b>Injektionsvolumen (90 mg Enfuvirtid pro ml)</b>
11,0 bis 15,5	27	0,3 ml
15,6 bis 20,0	36	0,4 ml
20,1 bis 24,5	45	0,5 ml
24,6 bis 29,0	54	0,6 ml
29,1 bis 33,5	63	0,7 ml
33,6 bis 38,0	72	0,8 ml
38,1 bis 42,5	81	0,9 ml
≥ 42,6	90	1,0 ml

Fuzeon darf bei Kindern im Alter von unter 6 Jahren nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit bestehen (siehe Abschnitt 5.2).

*Nierenfunktionsstörung:* Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung einschließlich dialysepflichtigen Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

*Leberfunktionsstörung:* Für die Angabe einer Dosisempfehlung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen liegen keine Daten vor (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### Art der Anwendung

Fuzeon ist ausschließlich durch subkutane Injektion anzuwenden. Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Fuzeon ist als Teil einer Kombinationstherapie anzuwenden. Bitte beachten Sie auch die entsprechenden Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels der anderen antiretroviralen Arzneimittel, die in der Kombinationstherapie angewendet werden. Wie auch andere antiretrovirale Arzneimittel soll Enfuvirtid in optimaler Weise mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln, gegen die das Virus des Patienten empfindlich ist, kombiniert werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die Patienten sollen darüber informiert werden, dass mit Fuzeon keine Heilung der HIV-1-Infektion erzielt werden kann. Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden..

Tierstudien haben gezeigt, dass Enfuvirtid einige der Immunfunktionen beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3). Bei Patienten, die in klinischen Studien mit Fuzeon behandelt wurden, zeigte sich eine erhöhte Rate einiger bakterieller Infektionen, vor allem eine höhere Rate an Pneumonien. Epidemiologische Daten haben nicht gezeigt, dass ein erhöhtes Risiko einer bakteriellen Pneumonie im Zusammenhang mit der Anwendung von Fuzeon besteht.

Überempfindlichkeitsreaktionen waren gelegentlich mit der Enfuvirtid-Therapie verbunden, und in seltenen Fällen kam es zu einem Wiederauftreten der Überempfindlichkeitsreaktionen bei erneuter Exposition. Als Ereignisse traten Hautausschlag, Fieber, Übelkeit und Erbrechen, Schüttelfrost, Rigor, niedriger Blutdruck und verschiedene Kombinationen erhöhter Lebertransaminasenwerte im Serum, sowie möglicherweise primäre Immunkomplexreaktionen, Atembeschwerden und Glomerulonephritis auf. Patienten, die Anzeichen bzw. Symptome einer systemischen Überempfindlichkeitsreaktion zeigen, sollen die Behandlung mit Enfuvirtid absetzen und sich sofort einer ärztlichen Untersuchung unterziehen. Die Behandlung mit Enfuvirtid soll nach systemischen Anzeichen und Symptomen, die einer Überempfindlichkeitsreaktion entsprechen und im Zusammenhang mit Enfuvirtid gesehen werden können, nicht wieder aufgenommen werden. Es sind keine Risikofaktoren bekannt, die eine Vorhersage des Auftretens bzw. der Schwere einer Überempfindlichkeit gegenüber Enfuvirtid ermöglichen.

Lebererkrankung: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enfuvirtid wurde bei Patienten mit signifikanten Leberfunktionsstörungen nicht speziell untersucht. Patienten mit chronischer Hepatitis B und C, die mit einer antiretroviralen Therapie behandelt werden, unterliegen einem erhöhten Risiko für schwere und potenziell tödliche unerwünschte hepatische Ereignisse. Einige Patienten der Phase-III-Studien waren gleichzeitig mit Hepatitis B/C infiziert. Bei diesen Patienten führte die zusätzliche Gabe von Fuzeon nicht zu einem Anstieg der Inzidenz der hepatischen Ereignisse. Beachten Sie bitte bei gleichzeitiger antiviraler Therapie gegen Hepatitis B oder C auch die entsprechende Produktinformation dieser Arzneimittel.

Die Anwendung von Fuzeon bei Patienten, die nicht mit HIV-1 infiziert sind, kann die Bildung von Anti-Enfuvirtid-Antikörpern auslösen, die gegenüber HIV-gp41 kreuzreagieren. Dieses kann zu falsch positiven HIV-Testergebnissen beim anti-HIV-ELISA-Test führen.

Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor. Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung und bei dialysepflichtigen Patienten liegen nur Daten in begrenztem Umfang vor. Fuzeon soll bei diesen Patientengruppen mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Immun-Reaktivierungs-Syndrom: Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten.

Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

#### Osteonekrose:

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Es werden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Enfuvirtid und gleichzeitig gegebenen Arzneimitteln, die durch Cytochrom-P-450-Enzyme metabolisiert werden, erwartet.

Einfluss von Enfuvirtid auf den Metabolismus von gleichzeitig gegebenen Arzneimitteln: In einer *In-vivo*-Studie zur Untersuchung des Metabolismus im Menschen zeigte Enfuvirtid in der empfohlenen Dosis von zweimal täglich 90 mg keine hemmende Wirkung auf den Metabolismus der Substrate von CYP3A4 (Dapson), CYP2D6 (Debrisoquin), CYP1A2 (Koffein), CYP2C19 (Mephenytoin) und CYP2E1 (Chlorzoxazon).

Einfluss von gleichzeitig gegebenen Arzneimitteln auf den Metabolismus von Enfuvirtid: In getrennten pharmakokinetischen Interaktionsstudien führte die gleichzeitige Gabe von Ritonavir (einem potenten CYP3A4-Inhibitor) oder Saquinavir in Kombination mit einer zusätzlichen Boosterdosis Ritonavir oder Rifampicin (einem potenten CYP3A4-Induktor) nicht zu klinisch signifikanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Enfuvirtid.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden und gut kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien zeigten keine schädlichen Wirkungen in Bezug auf die fetale Entwicklung. Während einer Schwangerschaft soll Enfuvirtid nur dann angewandt werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Enfuvirtid in die Muttermilch übergeht. Aufgrund des Risikos einer HIV-Übertragung und möglicher Nebenwirkungen beim gestillten Säugling sollen Mütter angewiesen werden, nicht zu stillen, wenn sie Enfuvirtid erhalten.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es gibt keine Hinweise darauf, dass Enfuvirtid die Verkehrstüchtigkeit des Patienten oder seine Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen könnte; dennoch sollte das Nebenwirkungsprofil von Enfuvirtid berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### ***a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Die Daten zur Sicherheit beziehen sich hauptsächlich auf die 48-Wochen-Daten aus den zusammengefassten Studien TORO 1 und TORO 2 (siehe Abschnitt 5.1). Die Sicherheitsdaten werden als Anzahl an Patienten mit einer Nebenwirkung pro 100 Patientenjahre Exposition ausgedrückt (ausgenommen Reaktionen an der Injektionsstelle).

Die am häufigsten beobachteten Ereignisse waren Reaktionen an der Injektionsstelle, Diarrhö und Übelkeit. Das Hinzufügen von Fuzeon zur antiretroviralen Basistherapie (OB = optimised background) führte im Allgemeinen nicht zu einem Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrades der meisten Nebenwirkungen.

**b Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen**

Tabelle 2 zeigt die Ereignisse, die bei Patienten mit Fuzeon plus OB (OB = optimised background) häufiger beobachtet wurden als bei Patienten, die OB alleine erhielten. Es sind die Ereignisse dargestellt, die (expositionsangepasst) bei mindestens 2 Patienten pro 100 Patientenjahre häufiger unter Fuzeon+OB als unter OB allein auftraten. Es wurde ein statistisch signifikanter Anstieg von Pneumonien und Lymphadenopathien beobachtet. Die meisten der Nebenwirkungen waren von leichter bis mäßiger Intensität.

Nebenwirkungen sind nach MedDRA Systemorganklasse und Häufigkeitskategorie aufgelistet. Häufigkeitskategorien werden nach folgender Konvention definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 2: Nebenwirkungen in Zusammenhang mit einer Behandlung mit Fuzeon aus den zusammengefassten Studien TORO 1 und TORO 2**

<b>Systemorganklasse Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> Häufig	Sinusitis, Hautpapillom, Influenza, Pneumonie, Infektion des Ohres
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> Häufig	Lymphadenopathie
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> Häufig	verminderter Appetit, Anorexie, Hypertriglyzeridämie, erhöhte Bluttriglyzeride, Diabetes mellitus
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i> Häufig	Angstzustände, Alpträume, Reizbarkeit
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i> Sehr häufig Häufig	periphere Neuropathie Hypästhesie, Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit, Tremor
<i>Augenerkrankungen</i> Häufig	Konjunktivitis
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i> Häufig	Vertigo
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> Häufig	nasale Kongestion
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> Häufig	Pankreatitis, gastroösophageale Refluxerkrankung
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i> Häufig	trockene Haut, seborrhoisches Ekzem, Erythem, Akne
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i> Häufig	Muskelschmerzen

<b>Systemorganklasse Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i> Häufig	Nierensteine, Hämaturie
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> Sehr häufig Häufig	Gewichtsabnahme Grippe-ähnliche Beschwerden, Asthenie

### **c. Beschreibung einzelner Nebenwirkungen**

#### **Reaktionen an der Injektionsstelle**

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle, die bei 98 % der Patienten auftraten (Tabelle 3). Allermeist traten die Reaktionen an der Injektionsstelle während der ersten Behandlungswoche mit Fuzeon auf und waren mit leichten bis mäßigen Schmerzen oder Beschwerden an der Injektionsstelle ohne Einschränkung üblicher Aktivitäten verbunden. Der Schweregrad der Schmerzen bzw. Beschwerden nahm im Verlauf der Behandlung nicht zu. Die Anzeichen und Symptome dauerten im Allgemeinen bis zu 7 Tage an. Infektionen an der Injektionsstelle (einschließlich Abszess und Cellulitis) traten bei 1,5 % der Patienten auf.

**Tabelle 3: Zusammenfassung der einzelnen charakteristischen Anzeichen/Symptome von lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle aus den zusammengefassten Studien TORO 1 und TORO 2 (Prozentsatz der Patienten)**

	<b>n = 663</b>		
Abbruchquote aufgrund von Reaktionen an der Injektionsstelle	4 %		
<b>Ereignis-Kategorie</b>	<b>Fuzeon + Basistherapie (OB)<sup>a</sup></b>	<b>% der Ereignisse mit Grad-3-Reaktionen</b>	<b>% der Ereignisse mit Grad-4-Reaktionen</b>
Schmerzen/Beschwerden	96,1 %	11,0 % <sup>b</sup>	0 % <sup>b</sup>
Erythem	90,8 %	23,8 % <sup>c</sup>	10,5 % <sup>c</sup>
Verhärtungen	90,2 %	43,5 % <sup>d</sup>	19,4 % <sup>d</sup>
Knoten und Zysten	80,4 %	29,1 % <sup>e</sup>	0,2 % <sup>e</sup>
Pruritus	65,2 %	3,9 % <sup>f</sup>	entfällt
Ekchymose	51,9 %	8,7 % <sup>g</sup>	4,7 % <sup>g</sup>

<sup>a</sup> Jeder Schweregrad.

<sup>b</sup> Grad 3 = starke Schmerzen, die Analgetika erfordern (oder Betäubungsmittel für ≤ 72 Stunden) und/oder zu Einschränkungen üblicher Aktivitäten führen; Grad 4 = starke Schmerzen, die eine Hospitalisierung bzw. eine Verlängerung der Hospitalisierung erfordern, zum Tode oder zu bleibenden oder signifikanten Behinderungen führen, lebensbedrohlich oder medizinisch signifikant sind.

<sup>c</sup> Grad 3 = durchschnittlicher Durchmesser ≥ 50 mm, aber < 85 mm; Grad 4 = durchschnittlicher Durchmesser ≥ 85 mm.

<sup>d</sup> Grad 3 = durchschnittlicher Durchmesser ≥ 25 mm, aber < 50 mm; Grad 4 = durchschnittlicher Durchmesser ≥ 50 mm.

<sup>e</sup> Grad 3 = ≥ 3 cm; Grad 4 = bei Drainage.

<sup>f</sup> Grad 3 = refraktär einer topischen Behandlung oder eine orale oder parenterale Behandlung erfordern; Grad 4 = nicht definiert.

<sup>g</sup> Grad 3 = > 3 cm, aber ≤ 5 cm; Grad 4 = > 5 cm.

Außerdem wurde eine geringe Anzahl von Überempfindlichkeitsreaktionen mit Enfuvirtid in Zusammenhang gebracht, und in einigen Fällen kam es zu einem Wiederauftreten dieser Reaktionen bei erneuter Exposition (siehe Abschnitt 4.4).

#### **Andere Nebenwirkungen**

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über

Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Als Peptid kann Enfuvirtid eine kutane Amyloidose an der Injektionsstelle verursachen.

### Laborwertveränderungen

Bei der Mehrzahl der Patienten zeigte sich bei keinem der Laborwerte eine Veränderung des Toxizitätsgrades im Verlauf der Studie, außer den in Tabelle 4 gelisteten. Bis zur Woche 48 trat Eosinophilie (über dem oberen Normalwert [ULN = Upper Limit of Normal] von  $> 0,7 \times 10^9/l$ ) bei Patienten in der Fuzeon Behandlungsgruppe häufiger auf (12,4 Patienten mit einem Ereignis pro 100 Patientenjahre) als bei Patienten mit OB alleine (5,6 Patienten mit einem Ereignis pro 100 Patientenjahre). Bei Anwendung eines höheren Grenzwertes für Eosinophilie ( $> 1,4 \times 10^9/l$ ) ist die der Patientenexposition angepasste Häufigkeit für Eosinophilie in beiden Behandlungsgruppen gleich (1,8 Patienten mit einem Ereignis pro 100 Patientenjahre).

**Tabelle 4: Laborwertveränderungen des 3. oder 4. Grades nach Anpassung der Exposition bei Patienten, die Fuzeon plus OB bzw. OB alleine erhielten, und die bei mehr als 2 Patienten mit einem Ereignis pro 100 Patientenjahre beobachtet wurden**

Einteilung der Laborwerte	Fuzeon plus OB pro 100 Patientenjahre	OB allein pro 100 Patientenjahre
<b>n (Gesamtexposition Patientenjahre)</b>	<b>663 (557,0)</b>	<b>334 (162,1)</b>
<b>ALAT</b>		
Grad 3 ( $> 5 - 10 \times$ ULN)	4,8	4,3
Grad 4 ( $> 10 \times$ ULN)	1,4	1,2
<b>Hämoglobin</b>		
Grad 3 (6,5 - 7,9 g/dl)	2,0	1,9
Grad 4 ( $< 6,5$ g/dl)	0,7	1,2
<b>Kreatininphosphokinase</b>		
Grad 3 ( $> 5 - 10 \times$ ULN)	8,3	8,0
Grad 4 ( $> 10 \times$ ULN)	3,1	8,6

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Es wurde kein Fall von Überdosierung berichtet. Die höchste Dosierung, die 12 Patienten im Rahmen einer klinischen Prüfung erhielten, war 180 mg als Einzeldosis subkutan. Bei diesen Patienten traten keine Nebenwirkungen auf, die nicht auch bei der empfohlenen Dosis beobachtet wurden. In einer Studie des Early-Access-Programmes wurde einem Patienten auf einmal 180 mg Fuzeon als Einzeldosis verabreicht. Es trat daraufhin keine Nebenwirkung auf.

Für eine Überdosierung von Enfuvirtid gibt es kein spezifisches Antidot. Die Therapie einer Überdosierung sollte in generellen supportiven Maßnahmen bestehen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antiretrovirale Arzneistoffe, ATC-Code: J05A X07

Wirkmechanismus: Enfuvirtid ist ein Vertreter der therapeutischen Klasse der Fusionshemmer. Es ist ein Inhibitor der räumlichen Umstrukturierung von HIV-1-gp41 und agiert durch spezifische extrazelluläre Bindung an das Virusprotein, wodurch die Fusion zwischen der viralen Zellmembran und der Zellmembran der Zielzelle blockiert und dadurch das Eindringen der viralen RNA in die Zielzelle verhindert wird.

Antivirale Aktivität *in vitro*: Die Empfindlichkeit für Enfuvirtid von 612 HIV-Rekombinanten, die Gene für die Virushülle von HIV-RNA-Proben enthielten, welche als Ausgangswerte von Patienten in Phase-III-Studien genommen worden waren, ergab einen geometrischen Mittelwert der  $EC_{50}$  von 0,259  $\mu\text{g/ml}$  (geometrisches Mittel + 2 SD = 1,96  $\mu\text{g/ml}$ ) in einem rekombinanten phänotypischen HIV-Entry-Assay. Enfuvirtid hemmte auch die durch die HIV-1-Hülle vermittelte Zell-Zell-Fusion. Kombinationsstudien von Enfuvirtid mit repräsentativen Vertretern der verschiedenen Klassen antiretroviraler Arzneimittel zeigten additive bis synergistische antivirale Aktivitäten sowie ein Fehlen von Antagonismen. Der Zusammenhang zwischen der *In-vitro*-Empfindlichkeit von HIV-1 für Enfuvirtid und der Hemmung der HIV-1-Replikation im Menschen wurde nicht gezeigt.

Resistenz gegen antiretrovirale Arzneimittel: Eine unvollständige Virusunterdrückung kann zur Resistenzentwicklung gegen eines oder mehrere Arzneimittel des Behandlungsregimes führen.

*In-vitro*-Resistenz gegen Enfuvirtid: *In vitro* wurden HIV-1-Isolate mit verminderter Empfindlichkeit für Enfuvirtid selektiert, die Substitutionen in den Aminosäuren 36 - 38 der gp41-Ektodomäne aufwiesen. Diese Substitutionen wurden mit verschiedenen Graden einer verminderten Empfindlichkeit für Enfuvirtid bei HI-Viren mit zielgerichteten Mutationen korreliert.

*In-vivo*-Resistenz gegen Enfuvirtid: In klinischen Studien der Phase III zeigten HIV-Rekombinante, welche die Gene für die Virushülle von HIV-RNA-Proben enthielten, die bis zur Woche 24 von 187 Patienten gewonnen worden waren, eine über 4-fach reduzierte Empfindlichkeit für Enfuvirtid im Vergleich mit den entsprechenden Proben vor Behandlungsbeginn. Von diesen wiesen 185 (98,9 %) Gene, die die Virushülle kodieren, spezifische Substitutionen im Bereich der Aminosäuren 36 – 45 von gp41 auf. Die Substitutionen wurden - in abnehmender Häufigkeit - an den Aminosäure-Positionen 38, 43, 36, 40, 42 und 45 beobachtet. Spezifische Einzelsubstitutionen an diesen Abschnitten bei gp41 resultierten jeweils in unterschiedlichen Abnahmen vom Ausgangswert für die rekombinante virale Empfindlichkeit für Enfuvirtid. Das geometrische Mittel der Veränderungen variierte vom 15,2-Fachen bei V38M bis zum 41,6-Fachen bei V38A. Es waren nicht genügend Beispiele von multiplen Substitutionen vorhanden, um irgendein durchgehendes Muster von Substitutionen oder deren Effekt auf die virale Empfindlichkeit für Enfuvirtid festzustellen. Der Zusammenhang zwischen diesen Substitutionen und der *In-vivo*-Wirksamkeit von Enfuvirtid wurde nicht gezeigt. Die Abnahme der viralen Empfindlichkeit wurde korreliert mit dem Grad der Resistenz auf die Basistherapie, die vor Behandlungsbeginn bestand (siehe Tabelle 6).

Kreuzresistenz: Bedingt durch seinen neuartigen Angriffspunkt am Virus ist Enfuvirtid *in vitro* ebenso wirksam gegen Wildtyp-Isolate aus Labor und Klinik wie gegen solche mit Resistenzen gegen eine, zwei oder drei andere Klassen von antiretroviralen Arzneimitteln (nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer, nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer und Proteasehemmer). Umgekehrt wird nicht erwartet, dass Mutationen in den Aminosäuren 36 - 45 von gp41, die eine Resistenz gegen Enfuvirtid verursachen, zu einer Kreuzresistenz gegen andere Klassen antiretroviraler Arzneimittel führen.

## Klinisch-pharmakodynamische Daten

Studien bei antiretroviral vorbehandelten Patienten: Die klinische Aktivität von Fuzeon (in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln) auf HIV-RNA-Werte im Plasma und CD4-Zellzahlen wurde in zwei randomisierten, multizentrischen, kontrollierten Studien (TORO 1 und TORO 2) zu Fuzeon über 48 Wochen untersucht. 995 Patienten bildeten die Population zur *Intent-to-treat*-Analyse. Die demographischen Daten der Patienten schließen einen medianen HIV-1-RNA-Ausgangswert von 5,2 log<sub>10</sub> Kopien/ml bzw. 5,1 log<sub>10</sub> Kopien/ml sowie einen medianen Ausgangswert der CD4-Zellzahl von 88 Zellen/mm<sup>3</sup> bzw. 97 Zellen/mm<sup>3</sup> unter Fuzeon plus OB bzw. OB ein. Die Patienten hatten eine Vorbehandlung mit einer medianen Anzahl von 12 antiretroviralen Arzneimitteln über einen medianen Zeitraum von 7 Jahren. Alle Patienten erhielten eine OB, bestehend aus 3 – 5 antiretroviralen Arzneimitteln, die auf Basis der jeweiligen Vorbehandlung des Patienten sowie anhand von Ausgangswerten zur genotypischen und phänotypischen Virusresistenzbestimmung ausgewählt wurden.

Der Anteil an Patienten, die in Woche 48 eine Viruslast von unter 400 Kopien/ml erreichten, lag bei Patienten, die Fuzeon plus OB erhielten, bei 30,4 % verglichen mit 12 % bei Patienten, die OB allein erhielten. Der durchschnittliche Anstieg der CD4-Zellzahl war bei den Patienten, die Fuzeon plus OB erhielten größer als bei den Patienten, die OB allein erhielten (siehe Tabelle 5).

**Tabelle 5: Ergebnisse der randomisierten Behandlung in Woche 48 (aus den zusammengefassten Studien TORO 1 und TORO 2, ITT)**

Ergebnisse	Fuzeon + OB 90 mg zweimal täglich (n = 661)	OB (n = 334)	Unterschiede zwischen den Behandlungen	95 % Konfidenz- intervall	p-Wert
HIV-1-RNA Log-Veränderung gegenüber Ausgangswert (log <sub>10</sub> Kopien/ml)*	- 1,48	- 0,63	Kleinstes Quadratisches Mittel - 0,85	- 1,073; - 0,628	< 0,0001
CD4+-Zellzahl Veränderung gegenüber Ausgangswert (Zellen/mm <sup>3</sup> )#	+ 91	+ 45	Kleinstes Quadratisches Mittel 46,4	25,1; 67,8	< 0,0001
HIV-RNA-Werte ≥ 1 log unter Ausgangswert**	247 (37,4 %)	57 (17,1 %)	Odds Ratio 3,02	2,16; 4,20	< 0,0001
HIV-RNA-Werte < 400 Kopien/ml**	201 (30,4 %)	40 (12,0 %)	Odds Ratio 3,45	2,36; 5,06	< 0,0001
HIV-RNA-Werte < 50 Kopien/ml**	121 (18,3 %)	26 (7,8 %)	Odds Ratio 2,77	1,76; 4,37	< 0,0001
Absetzen aufgrund von Nebenwirkungen/ interkurrenten Erkrankungen/ Laborwertveränderungen†	9 %	11 %			
Absetzen aufgrund von Reaktionen an der Injektionsstelle†	4 %	N/A			
Absetzen aufgrund anderer Gründe†φ§	13 %	25 %			

\* Basierend auf den Ergebnissen der zusammengefassten Daten von TORO 1 und TORO 2 bezüglich der ITT (*Intent-to-treat*)-Population. Die Daten zur Viruslast nach 48 Wochen von Patienten, die der Nachbeobachtung verloren gingen, die Therapie abgebrochen haben oder ein virologisches Nichtansprechen gezeigt haben, wurden durch die Daten der letzten Erhebung ersetzt (*last observation carried forward*, LOCF).

# Last-Value-carried-forward-Methode.

\*\* M-H-Test: Absetzen der Therapie oder virologisches Nichtansprechen wird als Nichtansprechen betrachtet.

† Die Prozentzahlen basieren auf der Auswertungspopulation zur Sicherheit zu Fuzeon plus Basistherapie (n = 663) und Basistherapie (n = 334). Die Bezugsgröße für Patienten, die die Behandlung nicht gewechselt haben, beträgt n = 112.

φ Aufgrund der Bewertung durch den Prüfarzt.

§ Einschließlich Abbrechen der Therapie von Patienten, die der Nachbeobachtung verloren gingen, aufgrund Verweigerung der Therapie und anderer Gründe.

Die Therapie mit Fuzeon plus OB war mit einem höheren Anteil an Patienten verbunden, die in allen Untergruppen Werte von kleiner als 400 Kopien/ml (oder < 50 Kopien/ml) erreichten, basierend auf dem CD4-Ausgangswert, dem HIV-1-RNA-Ausgangswert, der Anzahl an zuvor angewendeten antiretroviralen Arzneimitteln oder Anzahl der wirksamen antiretroviralen Arzneimittel in der Basistherapie. Jedoch erreichten Patienten mit einem CD4-Ausgangswert von > 100 Zellen/mm<sup>3</sup>, einem HIV-1-RNA-Ausgangswert von < 5,0 log<sub>10</sub> Kopien/ml, mit ≤ 10 zuvor angewendeten antiretroviralen Arzneimitteln und/oder mit anderen wirksamen antiretroviralen Arzneimitteln in der Basistherapie und unabhängig davon, in welchem der beiden Behandlungsarme sie sich befanden, eher ein HIV-1-RNA-Wert < 400 Kopien/ml (oder < 50 Kopien/ml) (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6: Anteil an Patienten, die in Woche 48 einen Wert unter 400 Kopien/ml und unter 50 Kopien/ml erreichten, eingeteilt nach Untergruppen (zusammengefasste Daten aus TORO 1 und TORO 2, ITT)**

Untergruppen	HIV-1-RNA-Werte < 400 Kopien/ml		HIV-1-RNA-Werte < 50 Kopien/ml	
	Fuzeon + OB 90 mg zweimal täglich (n = 661)	OB (n = 334)	Fuzeon + OB 90 mg zweimal täglich (n = 661)	OB (n = 334)
Ausgangswert der HIV-1-RNA < 5,0 log <sub>10</sub> <sup>1</sup> Kopien/ml	118/269 (43,9 %)	26/144 (18,1 %)	77/269 (28,6 %)	18/144 (12,5 %)
Ausgangswert der HIV-1-RNA ≥ 5,0 log <sub>10</sub> <sup>1</sup> Kopien/ml	83/392 (21,2 %)	14/190 (7,4 %)	44/392 (11,2 %)	8/190 (4,2 %)
Anzahl zuvor angewandeter antiretroviraler Arzneimittel ≤ 10 <sup>1</sup>	100/215 (46,5 %)	29/120 (24,2 %)	64/215 (29,8 %)	19/120 (15,8 %)
Anzahl zuvor angewandeter antiretroviraler Arzneimittel > 10 <sup>1</sup>	101/446 (22,6 %)	11/214 (5,1 %)	57/446 (12,8 %)	7/214 (3,3 %)
Kein wirksames antiretrovirales Arzneimittel in der Basistherapie <sup>1,2</sup>	9/112 (8,0 %)	0/53 (0 %)	4/112 (3,5 %)	0/53 (0 %)
1 wirksames antiretrovirales Arzneimittel in der Basistherapie <sup>1,2</sup>	56/194 (28,9 %)	7/95 (7,4 %)	34/194 (17,5 %)	3/95 (3,2 %)
≥ 2 wirksame antiretrovirale Arzneimittel in der Basistherapie <sup>1,2</sup>	130/344 (37,8 %)	32/183 (17,5 %)	77/334 (22,4 %)	22/183 (12,0 %)

<sup>1</sup> Absetzen der Therapie oder virologisches Nichtansprechen wird als Nichtansprechen betrachtet.

<sup>2</sup> Basierend auf der GSS-Auswertung.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Enfuvirtid wurden bei HIV-1-infizierten Erwachsenen sowie pädiatrischen Patienten untersucht.

**Resorption:** Die absolute Bioverfügbarkeit betrug nach subkutaner Verabreichung von 90 mg Enfuvirtid in den Bauch  $84,3 \pm 15,5$  %. Der mittlere Wert ( $\pm$  SD) war für  $C_{\max}$   $4,59 \pm 1,5$  µg/ml und für die AUC  $55,8 \pm 12,1$  µg × h/ml. Die subkutane Resorption von Enfuvirtid ist innerhalb des Dosierungsbereiches von 45 bis 180 mg proportional zur verabreichten Dosis. Für die 90-mg-Dosis ist die subkutane Resorption bei Injektion in Bauch, Oberschenkel oder Arm vergleichbar. In vier separaten Studien (n = 9 bis 12) lag die mittlere minimale Steady-State-Plasmakonzentration („trough“-Konzentration) zwischen 2,6 und 3,4 µg/ml.

**Verteilung:** Das Verteilungsvolumen im Steady State bei intravenöser Gabe einer 90-mg-Dosis von Enfuvirtid betrug  $5,5 \pm 1,1$  l. In HIV-infiziertem Plasma ist Enfuvirtid innerhalb eines Bereiches der Plasmakonzentration von 2 bis 10 µg/ml zu 92 % an Plasmaproteine gebunden. Es ist überwiegend an Albumin und in geringerem Umfang an α-1-saures Glykoprotein gebunden. In *In-vitro*-Studien wurde weder Enfuvirtid durch andere Arzneimittel von seinen Bindungsstellen verdrängt noch verdrängt

Enfuvirtid andere Arzneimittel von ihren Bindungsstellen. Bei HIV-Patienten ist über vernachlässigbare Enfuvirtid-Spiegel im Liquor cerebrospinalis berichtet worden.

**Biotransformation:** Es wird erwartet, dass Enfuvirtid als Peptid in einem katabolen Prozess in seine einzelnen Aminosäuren verstoffwechselt wird, wobei nachfolgend eine Wiederverwertung der Aminosäuren in der Gesamtkörperbilanz erfolgt. *In-vitro*-Studien mit menschlichen Mikrosomen und *In-vivo*-Studien zeigen, dass Enfuvirtid kein Inhibitor der Cytochrom-P-450-Enzyme ist. In *In-vitro*-Studien mit menschlichen Mikrosomen und Hepatozyten führt die Hydrolyse der Amidgruppe der C-terminalen Aminosäure Phenylalanin zu einem deamidierten Metaboliten, wobei die Bildung dieses Metaboliten nicht NADPH-abhängig ist. Nach Gabe von Enfuvirtid ist dieser Metabolit in menschlichem Plasma mit einer AUC zwischen 2,4 und 15 % derjenigen von Enfuvirtid gefunden worden.

**Elimination:** Die Clearance von Enfuvirtid betrug nach intravenöser Gabe von 90 mg  $1,4 \pm 0,28$  l/h und die Eliminationshalbwertszeit  $3,2 \pm 0,42$  Stunden. Nach einer subkutanen 90-mg-Dosis Enfuvirtid beträgt die Halbwertszeit von Enfuvirtid  $3,8 \pm 0,6$  Stunden. Massebilanzstudien zur Bestimmung des/der Ausscheidungswege(s) von Enfuvirtid wurden beim Menschen nicht durchgeführt.

**Leberinsuffizienz:** Die Pharmakokinetik von Enfuvirtid wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

**Niereninsuffizienz:** Die Analyse der Plasmakonzentrationswerte bei Patienten aus klinischen Studien deutet darauf hin, dass bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung die Clearance von Enfuvirtid in keinerlei klinisch relevantem Ausmaß beeinträchtigt ist. In einer Niereninsuffizienzstudie war bei Patienten mit schwerer oder terminaler Niereninsuffizienz im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion die AUC von Enfuvirtid im Durchschnitt um 43 % bis 62 % erhöht. Hämodialyse verursacht keine signifikante Änderung der Enfuvirtid-Clearance. Weniger als 13 % der Dosis wurde während der Hämodialyse entfernt. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

**Ältere Patienten:** Die Pharmakokinetik von Enfuvirtid wurde bei Patienten über 65 Jahre nicht formal untersucht.

**Geschlecht und Körpergewicht:** Die Analyse der Plasmakonzentrationswerte von Patienten aus klinischen Studien deutet darauf hin, dass die Clearance von Enfuvirtid bei Frauen unabhängig vom Körpergewicht um 20 % niedriger ist als bei Männern, und dass sie unabhängig vom Geschlecht mit steigendem Körpergewicht zunimmt (20 % höher bei einem 100-kg-Patienten und 20 % niedriger bei einem 40-kg-Patienten, jeweils im Vergleich zu einem 70-kg-Referenzpatienten). Jedoch sind diese Veränderungen klinisch nicht signifikant, und eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

**Rasse:** Die Analyse der Plasmakonzentrationswerte von Patienten aus klinischen Prüfungen deutet darauf hin, dass sich die Clearance von Enfuvirtid bei Afro-Amerikanern und Kaukasiern nicht unterscheidet. Weitere pharmakokinetische Studien lassen auf keinen Unterschied zwischen Asiaten und Kaukasiern nach Anpassung der Exposition auf das Körpergewicht schließen.

**Kinder und Jugendliche:** Die Pharmakokinetik von Enfuvirtid wurde an 37 pädiatrischen Patienten untersucht. Eine Dosierung von 2 mg/kg zweimal täglich (maximal 90 mg zweimal täglich) führte zu ähnlichen Plasmakonzentrationen von Enfuvirtid wie eine Dosierung von 90 mg zweimal täglich bei Erwachsenen. Bei 25 pädiatrischen Patienten im Alter zwischen 5 und 16 Jahren, die die 2 mg/kg-Dosis zweimal täglich als Injektion in den Oberarm, vorderen Oberschenkel oder Bauch erhielten, betrug die mittlere Steady-State-AUC  $54,3 \pm 23,5$   $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ ,  $C_{\text{max}}$  lag bei  $6,14 \pm 2,48$   $\mu\text{g/ml}$  und  $C_{\text{trough}}$  betrug  $2,93 \pm 1,55$   $\mu\text{g/ml}$ .

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und späten Embryonalentwicklung lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Langzeitstudien an Tieren zur Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

Studien an Meerschweinchen zeigten ein Potenzial von Enfuvirtid zur Auslösung von Kontaktallergien vom verzögerten Typ. An einem Rattenmodell zur Beurteilung der Resistenz gegen eine Influenzainfektion wurde eine verminderte IFN- $\gamma$ -Produktion beobachtet. Die Resistenz gegen eine Influenza- und Streptokokkeninfektion war in Ratten lediglich leicht geschwächt. Die klinische Relevanz dieser Hinweise ist nicht bekannt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Pulver

Natriumcarbonat  
Mannitol  
Natriumhydroxid  
Salzsäure

#### Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

#### Pulver

4 Jahre

#### Lösungsmittel

4 Jahre

#### Haltbarkeit nach Rekonstitution

Nach Rekonstitution: Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 48 Stunden bei 5 °C und unter Lichtschutz nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C aufzubewahren.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

#### Pulver

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### Lösungsmittel

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

### Pulver

Durchstechflasche: 3-ml-Durchstechflasche, farblos, Glasart 1  
Verschluss: Lyophilisationsstopfen, Gummi (latexfrei)  
Außenverschluss: flip-off-Bördelkappe aus Aluminium

### Lösungsmittel

Durchstechflasche: 2-ml-Durchstechflasche, farblos, Glasart 1  
Verschluss: Gummistopfen (latexfrei)  
Außenverschluss: flip-off-Bördelkappe aus Aluminium

### Packungsgrößen

60 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
60 Durchstechflaschen mit Lösungsmittel  
60 3-ml-Spritzen  
60 1-ml-Spritzen  
180 Alkoholtupfer

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Die Patienten sollten von medizinischem Personal vor der ersten Anwendung in den Gebrauch und die Anwendung von Fuzeon eingewiesen werden.

Fuzeon darf nur mit 1,1 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. Die Patienten müssen unterrichtet werden, dass sie nach Zugabe des Wassers für Injektionszwecke leicht mit der Fingerspitze gegen die Durchstechflasche klopfen, bis das Pulver sich zu lösen beginnt. **Sie dürfen die Durchstechflasche niemals schütteln oder zum Vermischen umdrehen – dies wird ein exzessives Schäumen verursachen.** Nachdem sich das Pulver zu lösen beginnt, können sie die Durchstechflasche zur Seite stellen, bis es vollständig gelöst ist. Das Pulver kann bis zu 45 Minuten benötigen, bis es gelöst ist. Der Patient kann nach der Zugabe des Wassers für Injektionszwecke die Durchstechflasche bis zur vollständigen Lösung leicht zwischen den Händen rollen, dies kann die Zeit des Lösungsvorgangs reduzieren. Vor Entnahme der Lösung zur Anwendung muss der Patient die Durchstechflasche visuell kontrollieren, um sicherzustellen, dass der Inhalt vollständig gelöst und die Lösung klar sowie frei von Bläschen oder Partikeln ist. Sofern Partikel sichtbar sind, darf die Durchstechflasche nicht verwendet werden und soll entweder entsorgt oder an die Apotheke zurückgegeben werden.

Die Durchstechflasche mit Lösungsmittel enthält 2 ml Wasser für Injektionszwecke. Davon muss 1,1 ml zur Rekonstitution des Pulvers entnommen werden. Die Patienten müssen angewiesen werden, den in der Durchstechflasche mit Lösungsmittel verbliebenen Inhalt zu verwerfen.

Fuzeon enthält kein Konservierungsmittel. Nach der Rekonstitution soll die Lösung sofort injiziert werden. Wenn die rekonstituierte Lösung nicht sofort injiziert werden kann, muss sie kühl gelagert werden und innerhalb von 24 Stunden verwendet werden. Die gekühlte rekonstituierte Lösung soll vor der Injektion auf Raumtemperatur gebracht werden.

1 ml der rekonstituierten Lösung soll subkutan in den Oberarm, den Bauch oder den vorderen Oberschenkel injiziert werden. Die Injektion soll stets an einer anderen Stelle vorgenommen werden

als die vorangegangene Injektion und nur dort, wo gegenwärtig keine lokale Reaktion an der Injektionsstelle vorhanden ist. Eine Durchstechflasche ist jeweils nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt; nicht verwendete Reste sind zu entsorgen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/252/001

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Mai 2003  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. Mai 2008

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Roche Pharma AG, Emil-Barell-Str. 1, D-79639 Grenzach-Wyhlen, Deutschland

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **FALTSCHACHTEL**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Fuzeon 90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Enfuvirtid

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Durchstechflasche enthält 108 mg Enfuvirtid.  
1 ml der rekonstituierten Lösungen enthält 90 mg Enfuvirtid.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält außerdem Natriumcarbonat, Mannitol, Natriumhydroxid und Salzsäure.  
Jede Durchstechflasche mit Lösungsmittel enthält 2 ml Wasser für Injektionszwecke.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt der Packung:

60 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

60 Durchstechflaschen mit Lösungsmittel

60 3-ml-Spritzen

60 1-ml-Spritzen

180 Alkoholtupfer

#### **5. HINWEISE UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Subkutane Anwendung  
Packungsbeilage beachten

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

#### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen  
Nach Rekonstitution im Kühlschrank aufbewahren

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Das in der Durchstechflasche mit Lösungsmittel verbliebene Wasser für Injektionszwecke muss nach der Entnahme der 1,1 ml, die zur Rekonstitution benötigt werden, verworfen werden

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/252/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**FALTSCHACHTEL FÜR DIE DURCHSTECHFLASCHEN MIT FUZEON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Fuzeon 90 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Enfuvirtid

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Durchstechflasche enthält 108 mg Enfuvirtid.  
1 ml der rekonstituierten Lösung enthält 90 mg Enfuvirtid.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Jede Durchstechflasche enthält außerdem Natriumcarbonat, Mannitol, Natriumhydroxid und Salzsäure.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

60 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Subkutane Anwendung  
Packungsbeilage beachten

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen  
Nach Rekonstitution im Kühlschrank aufbewahren

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/252/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT FÜR DIE DURCHSTECHFLASCHEN MIT FUZEON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Fuzeon 90 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Enfuvirtid  
Subkutane Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

108 mg Enfuvirtid

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**FALTSCHACHTEL FÜR DIE DURCHSTECHFLASCHEN MIT WASSER FÜR INJEKTIONSZWECKE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung  
Wasser für Injektionszwecke

**2. WIRKSTOFF(E)**

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia  
Diese Packung enthält 60 Durchstechflaschen mit 2 ml Wasser für Injektionszwecke

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Dieses Wasser für Injektionszwecke ist zur Rekonstitution von Fuzeon 90 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bestimmt, um eine Lösung zur subkutanen Anwendung zu erhalten  
Packungsbeilage beachten

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Das in der Durchstechflasche mit Lösungsmittel verbliebene Wasser für Injektionszwecke muss nach der Entnahme der 1,1 ml, die zur Rekonstitution benötigt werden, verworfen werden

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/252/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT FÜR DIE DURCHSTECHFLASCHEN MIT WASSER FÜR  
INJEKTIONSZWECKE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung  
Wasser für Injektionszwecke  
Subkutane Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

2 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Fuzeon 90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Enfuvirtid

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Fuzeon und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Fuzeon beachten?
3. Wie ist Fuzeon anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Fuzeon aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. **Schrittweise Anleitung zur Injektion von Fuzeon**

#### **1. Was ist Fuzeon und wofür wird es angewendet?**

##### **Was ist Fuzeon**

Fuzeon enthält den Wirkstoff Enfuvirtid und gehört zur Gruppe der sogenannten antiretroviralen Arzneimittel.

##### **Wofür wird Fuzeon angewendet**

Fuzeon wird zur Behandlung gegen das humane Immundefizienz-Virus (HIV) in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln bei Patienten angewendet, die mit HIV infiziert sind.

- Ihr Arzt hat Ihnen Fuzeon verordnet, damit es hilft, Ihre HIV-Infektion unter Kontrolle zu halten.
- Fuzeon heilt nicht die HIV-Infektion.

##### **Wie Fuzeon wirkt**

HIV befällt die sogenannten CD4- oder T-Zellen in Ihrem Blut. Das Virus muss in Kontakt mit den Zellen kommen und in diese eindringen, um sich zu vermehren. Fuzeon hilft, dies zu verhindern.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Fuzeon beachten?**

##### **Fuzeon darf nicht angewendet werden, wenn**

- Sie allergisch gegen Enfuvirtid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Fuzeon anwenden.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal bevor Sie Fuzeon anwenden, wenn:

- Sie in der Vergangenheit irgendwelche Lungenprobleme hatten
- Sie in der Vergangenheit irgendwelche Nierenprobleme hatten
- Sie an chronischer Hepatitis B oder C oder an einer anderen Lebererkrankung leiden. Es ist wahrscheinlicher, dass Sie während der Einnahme dieses Arzneimittels schwerwiegende Leberprobleme bekommen.

### **Anzeichen zurückliegender Infektionen**

Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) und bereits früher aufgetretenen Begleit-Infektionen können kurz nach Beginn der antiretroviralen Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung von zurückliegenden Infektionen auftreten. Es wird angenommen, dass diese Symptome auf die Erholung des körpereigenen Immunsystems zurückzuführen sind. Diese Verbesserung ermöglicht es dem Körper, Infektionen zu bekämpfen, die möglicherweise ohne erkennbare Symptome vorhanden waren. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.

### **Anzeichen von Autoimmunerkrankungen**

Zusätzlich zu den Begleitinfektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.

### **Patienten mit Lebererkrankungen**

Patienten mit chronischer Hepatitis B und C, die mit einer Anti-HIV-Therapie behandelt werden, unterliegen einem erhöhten Risiko für schwerwiegende Leberprobleme. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Lebererkrankungen in der Vorgeschichte hatten.

### **Knochenkrankungen (Osteonekrose)**

Bei einigen Patienten, die Anti-HIV-Arzneimittel in Kombination erhalten, kann sich eine, als Osteonekrose bezeichnete, Erkrankung entwickeln. Hierbei stirbt das Knochengewebe ab, weil keine Blutversorgung mehr stattfindet (Absterben von Knochengewebe infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens).

- Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteife, -beschwerden und -schmerzen (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter) sowie Schwierigkeiten bei Bewegungen. Falls Sie eines dieser Anzeichen bei sich bemerken, informieren Sie bitte Ihren Arzt.
- Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Erkrankung sind: wie lange Sie Anti-HIV-Arzneimittel einnehmen, ob Sie Kortikosteroide einnehmen, wie viel Alkohol Sie trinken, wie gut Ihr Immunsystem ist und ob Sie übergewichtig sind.

### **HIV-Übertragung auf andere**

Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels können Sie HIV auf andere übertragen, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern.

### **Anwendung von Fuzeon zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Dies schließt auch nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel und pflanzliche Arzneimittel ein. Für Fuzeon wurde gezeigt, dass es keine Wechselwirkungen mit Ihren sonstigen Anti-HIV-Arzneimitteln oder mit Rifampicin (einem Antibiotikum) aufweist.

### **Anwendung von Fuzeon zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Die Anwendung von Fuzeon kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme erfolgen. Sie müssen jedoch weiterhin die Anweisungen befolgen, die in der Packungsbeilage Ihrer anderen Arzneimittel angegeben sind.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

- Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Sie sollten Fuzeon nicht anwenden, außer auf ausdrückliche Anordnung Ihres Arztes.
- Sie dürfen nicht stillen, wenn Sie HIV haben, da es auf Ihr Kind übertragen werden kann.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Fuzeon wurde nicht hinsichtlich der Auswirkungen auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Geräten oder Maschinen untersucht. Wenn Sie jedoch während der Anwendung von Fuzeon Schwindelgefühle haben, setzen Sie sich nicht ans Steuer eines Fahrzeugs und bedienen Sie auch keine Geräte oder Maschinen.

### **Fuzeon enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu natriumfrei.

## **3. Wie ist Fuzeon anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Zubereitung und Verabreichung von Fuzeon**

Fuzeon muss als Injektion direkt unter die Haut gegeben werden – als sogenannte „subkutane“ Injektion. Im Abschnitt 7 finden Sie Anweisungen zur Zubereitung von Fuzeon und zur Selbstinjektion.

### **Die empfohlene Dosis**

- Die empfohlene Dosis ist 90 mg zweimal täglich für Erwachsene und Jugendliche (16 Jahre und älter).
- Die Dosis wird als 1-ml-Injektion direkt unter die Haut verabreicht.
- Es ist am besten, Fuzeon jeden Tag zur selben Zeit anzuwenden.
- Versuchen Sie die Applikationen in gleichmäßigem Abstand durchzuführen, wann immer es passend für Sie ist, z.B. morgens gleich nach dem Aufstehen und dann nochmals am frühen Abend.

Weitere Angaben zur Anwendung von Fuzeon finden Sie am Ende dieser Packungsbeilage (siehe Abschnitt 7). Sie finden dort Anweisungen zur Zubereitung von Fuzeon und zur Selbstinjektion.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Fuzeon angewendet haben, als Sie sollten**

Wenn Sie eine größere Menge von Fuzeon angewendet haben, als Sie sollten, wenden Sie sich so schnell wie möglich an Ihren Arzt oder suchen Sie unverzüglich ein Krankenhaus auf. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit.

#### **Wenn Sie die Anwendung von Fuzeon vergessen haben**

- Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, wenden Sie diese an, sobald Sie sich daran erinnern. Wenn jedoch die Zeit bis zur nächsten regulären Dosis weniger als 6 Stunden beträgt, lassen Sie die vergessene Dosis ganz aus.
- Wenden Sie nicht die doppelte Dosis an, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

#### **Wenn Sie die Anwendung von Fuzeon abbrechen**

- Nehmen Sie das Arzneimittel solange ein, bis Ihr Arzt Sie anweist, die Behandlung zu beenden. Wenn Sie Ihre Behandlung mit Fuzeon abbrechen oder unterbrechen, kann das HI-Virus in Ihrem Blut eher resistent gegen Fuzeon werden. Dies ist weniger wahrscheinlich, wenn Sie die Behandlung regelmäßig und ohne Unterbrechungen fortführen.
- Das HI-Virus in Ihrem Blut könnte schließlich gegen Fuzeon resistent werden, so dass Ihr Virus-Spiegel im Blut zu steigen beginnt. Dann kann Ihr Arzt entscheiden, Sie nicht weiter mit Fuzeon zu behandeln. Ihr Arzt sollte dies mit Ihnen zu gegebener Zeit besprechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

#### **Brechen Sie die Anwendung mit Fuzeon sofort ab, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachten. Möglicherweise benötigen Sie dringend ärztliche Behandlung:**

- Allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit) - die Symptome können einschließen: Hautrötung, hohe Temperatur oder Schüttelfrost, Kranksein oder Krankheitsgefühl, Schweißausbrüche und Zittern.

Diese Nebenwirkungen sind selten (betrifft weniger als 1 von 1.000 Anwendern). Diese Symptome bedeuten nicht unbedingt, dass Sie gegen dieses Arzneimittel allergisch sind.

#### **Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Nebenwirkungen an der Injektionsstelle feststellen**

Die häufigsten Nebenwirkungen (betrifft mehr als 1 von 10 Anwendern) sind Probleme an der Stelle Ihres Körpers, an der Sie sich das Arzneimittel injiziert haben. Sie werden vermutlich eine oder mehrere der folgenden, leichten bis mittelschweren Reaktionen feststellen:

- Rötung
- Schwellung
- Juckreizgefühl
- Blutergüsse
- Verhärtungen der Haut oder Beulen
- Schmerzen, Schmerz- oder Druckempfindlichkeit.

Diese Reaktionen können innerhalb der ersten Behandlungswoche auftreten und dauern für gewöhnlich bis zu 7 Tage an. Im Allgemeinen verschlimmern sie sich danach nicht. Wenn Sie eine dieser Reaktionen feststellen, brechen Sie die Anwendung von Fuzeon nicht ab, sondern sprechen Sie mit Ihrem Arzt über alle Bedenken, die Sie möglicherweise haben.

Die Reaktionen können zunehmen, wenn Injektionen wiederholt an derselben Körperstelle vorgenommen werden. Sie können ebenso zunehmen, wenn das Arzneimittel tiefer als beabsichtigt injiziert wird (z.B. in einen Muskel). In seltenen Fällen kann eine Infektion an einer einzelnen Injektionsstelle auftreten. Zur Verringerung des Infektionsrisikos ist es wichtig, dass Sie die Anweisungen in Abschnitt 7 genau einhalten.

Fuzeon kann eine Ansammlung eines bestimmten Proteins, genannt Amyloid, unter der Haut an der Injektionsstelle verursachen. Dies kann sich wie Knoten unter der Haut anfühlen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn dies auftritt.

### **Andere mögliche Nebenwirkungen**

#### **Sehr häufig** (*betrifft mehr als 1 von 10 Anwendern*)

- Diarrhö
- Übelkeit
- Gewichtsverlust
- Schmerzen und Taubheitsgefühl in den Händen, Füßen oder Beinen.

#### **Häufig** (*betrifft weniger als 1 von 10 Anwendern*)

- Lungenentzündung
- Infektion des Ohres
- geschwollene Lymphknoten
- Augenentzündung (Konjunktivitis)
- Grippe oder Grippe-ähnliche Symptome
- entzündete Nebenhöhlen
- verstopfte Nase
- Appetitlosigkeit
- Sodbrennen
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse
- verminderter Appetit
- Diabetes
- Alpträume
- Schwindelgefühl
- Zittern (Tremor)
- Angstgefühle oder Reizbarkeit
- Konzentrationsschwäche
- verminderte Sinneswahrnehmung
- Akne
- Hautrötung
- Ekzem
- trockene Haut
- Warzen
- Muskelschmerzen
- Nierensteine
- Schwächegefühl
- Blut im Urin
- Veränderungen der Ergebnisse von Blutuntersuchungen (erhöhte Blutfettwerte)

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Fuzeon aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett der Durchstechflaschen mit Fuzeon bzw. dem Wasser für Injektionszwecke nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sobald die Lösung zur Injektion vorbereitet ist, soll sie unverzüglich verwendet werden. Wird die Lösung nicht unmittelbar verwendet, so muss sie im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) gelagert und innerhalb von 24 Stunden verbraucht werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Irgendwelche Partikel in dem Pulver oder - nach Hinzufügen des Wassers für Injektionszwecke - in der Lösung. Ebenso dürfen Sie das Wasser für Injektionszwecke nicht verwenden, wenn Sie in der Durchstechflasche irgendwelche Partikel entdecken oder wenn das Wasser trüb erscheint.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Fuzeon enthält

- Der Wirkstoff ist: Enfuvirtid. Jede Durchstechflasche enthält 108 mg Enfuvirtid. Nach der Rekonstitution mit dem Lösungsmittel enthält 1 ml der rekonstituierten Lösung 90 mg Enfuvirtid.
- Die sonstigen Bestandteile sind:

#### Pulver

Natriumcarbonat

Mannitol

Natriumhydroxid

Salzsäure

#### Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

### Wie Fuzeon aussieht und Inhalt der Packung

Fuzeon Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung ist erhältlich in einer Faltschachtel mit folgendem Inhalt:

60 Durchstechflaschen mit Fuzeon

60 Durchstechflaschen mit Wasser für Injektionszwecke zum Auflösen des Fuzeon Pulvers

60 3-ml-Spritzen

60 1-ml-Spritzen

180 Alkoholtupfer

Mit dieser Packung erhalten Sie alles, was Sie zur Herstellung und Anwendung Ihrer Fuzeon Injektionen für 30 Tage benötigen.

## **Pharmazeutischer Unternehmer**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Vereinigtes Königreich

## **Der für die Chargenfreigabe verantwortliche Hersteller ist**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### **Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

### **Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

### **Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

### **Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

### **España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

### **Malta**

(See United Kingdom)

### **Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

### **Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

### **Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

### **Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 – 6 7039831

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

**7. SCHRITTWEISE ANLEITUNG ZUR INJEKTION VON FUZEON**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung Ihres Arztes oder Apothekers an. Sie sollten bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nachfragen, wenn Sie sich nicht sicher sind.

**Worauf sollen Sie achten, wenn Sie Linkshänder sind**

Die Abbildungen in dieser Gebrauchsinformation zeigen Rechtshänder. Wenn Sie Linkshänder sind, benutzen Sie die Materialien so, wie es für Sie am natürlichsten ist. Wahrscheinlich finden Sie es am einfachsten:

- die Spritze in der linken Hand und
- die Durchstechflasche zwischen Daumen und Zeigefinger der rechten Hand zu halten.

### **Wann sollen Sie sich von jemandem helfen lassen**

Zu Beginn kann die Injektion an manchen Stellen, z.B. am Oberarm, schwierig sein. Wenden Sie sich an Ihren Partner, einen Freund oder ein Familienmitglied, wenn Sie Hilfe benötigen. Möglicherweise möchten Sie jemanden bitten, Sie zu einer von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal angebotenen Übung für Injektionen zu begleiten.

### **Ihre Spritzen**

Die Spritzen, die mit diesem Arzneimittel mitgeliefert werden, haben eine farbige Nadelschutzvorrichtung. Diese Schutzvorrichtung ist an der Nadel befestigt und bedeckt sie nach Gebrauch, um das Risiko einer versehentlichen Nadelstichverletzung einer anderen Person zu vermindern.

Obwohl diese Spritzen dieses Sicherheitsmerkmal aufweisen, ist es dennoch wichtig, dass Sie gebrauchte Spritzen ordnungsgemäß und entsprechend den Anweisungen Ihres Arztes, Apothekers oder des medizinischen Fachpersonals entsorgen.

### **Sicherheitshinweise**

- Waschen Sie sich gründlich die Hände. Das vermindert das Risiko bakterieller Infektionen.
- Berühren Sie nichts außer dem Arzneimittel und dem Zubehör nach dem Händewaschen.
- Berühren Sie während der Handhabung der Spritze nicht die Nadel.
- Berühren Sie nicht den oberen Rand der Durchstechflaschen, nachdem diese mit Alkoholtupfern gereinigt wurden.
- Verwenden Sie keine Materialien, die bereits geöffnet wurden. Achten Sie darauf, dass kein Bestandteil Ihres Arzneimittelpaketes vor Gebrauch geöffnet wurde.
- Benutzen oder teilen Sie niemals gebrauchte Nadeln.
- Benutzen Sie niemals eine Spritze mit einer verbogenen oder beschädigten Nadel.
- Mischen Sie Ihr Arzneimittel niemals mit Leitungswasser.
- Injizieren Sie Ihr Arzneimittel niemals zusammen mit anderen zur Injektion vorgesehenen Arzneimitteln.
- Injizieren Sie Fuzeon nur unter die Haut (□subkutan□).
- Injizieren Sie Fuzeon nicht in die Vene (□intravenös□) oder in den Muskel (□intramuskulär□).
- Entsorgen Sie das gesamte verwendete Material in Ihrem speziellen Abfallbehälter mit Deckel. Sie sollten dies auch dann tun, wenn die Durchstechflaschen ungebrauchte Mengen des Arzneimittels oder Wassers für Injektionszwecke enthalten, da diese nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt sind. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie Fragen zur sicheren Entsorgung dieser Materialien haben.

Nachfolgend sehen Sie eine einfache schrittweise Anleitung zur Injektion Ihres Arzneimittels.

### Schritt A: Erste Vorbereitungen

1. Stellen Sie die nachfolgend genannten Materialien bereit:
  - eine Durchstechflasche Fuzeon (Glasbehälter mit weißem Pulver)
  - eine Durchstechflasche mit Wasser für Injektionszwecke (Glasbehälter mit klarer und farbloser Flüssigkeit)
  - eine 3-ml-Spritze (größere Spritze) mit einer 25-mm-Nadel
  - eine 1-ml-Spritze (kleinere Spritze) mit einer 13-mm-Nadel
  - 3 Alkoholtupfer
  - einen speziellen Abfallbehälter mit Deckel zur sicheren Entsorgung des Abfallmaterials.
2. Öffnen Sie die Spritzenpackungen und entfernen Sie die Schutzkappen von den Durchstechflaschen.
  - Entsorgen Sie die Verpackungen und die Schutzkappen in den Abfallbehälter mit Deckel.
  - Legen Sie die Spritzen und Durchstechflaschen auf eine saubere Oberfläche.
3. Waschen Sie sich gründlich die Hände.
  - Berühren Sie nach dem Händewaschen nichts außer den Injektionsmaterialien und der Injektionsstelle.
4. Reinigen Sie die Oberseiten der Durchstechflaschen.
  - Wischen Sie die Oberseite einer jeden Durchstechflasche mit einem frischen Alkoholtupfer ab. Lassen Sie die Oberseiten an der Luft trocknen.
  - Achten Sie darauf, die Gummiverschlüsse nach dem Reinigen nicht mehr zu berühren. Falls Sie sie berührt haben, müssen Sie sie erneut reinigen.

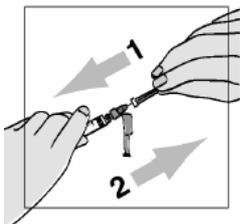
### Schritt B: Mischen von Fuzeon

#### Ziehen Sie das Wasser für Injektionszwecke auf

1. Nehmen Sie die **große 3-ml-Spritze** zur Hand. Ziehen Sie mit dem Zeigefinger die farbige Nadelschutzvorrichtung von der Nadel weg.

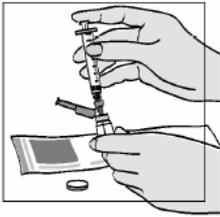


2. Achten Sie darauf, dass die Nadel korrekt sitzt, indem Sie:
  - die Plastikkappe unter der Schutzvorrichtung festhalten
  - die Nadel und die Kappe durch behutsames Drehen im Uhrzeigersinn festziehen. Wenden Sie dabei nicht zu viel Kraft an, da sich die Nadel sonst lockern könnte.
3. Um die durchsichtige Plastikkappe zu entfernen:
  - drücken Sie gegen die Spritze und ziehen dann die Kappe ab.



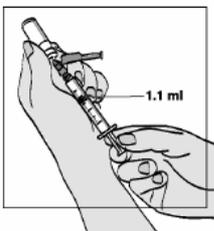
4. Ziehen Sie 1,1 ml Luft auf.

5. Stechen Sie die Nadel der Spritze durch den Gummiverschluss der Durchstechflasche mit dem Wasser für Injektionszwecke und drücken Sie den Kolben. Die Luft wird injiziert.



6. Drehen Sie die Durchstechflasche vorsichtig mit der Unterseite nach oben. **Achten Sie darauf, dass die Spitze der Nadel sich stets unter der Oberfläche des Wassers für Injektionszwecke befindet, damit keine Luftbläschen in die Spritze gelangen können.**

7. Ziehen Sie den Kolben der Spritze langsam zurück, bis das Wasser die 1,1-ml-Markierung erreicht. **Bitte beachten Sie, dass die Durchstechflasche mehr Flüssigkeit enthält, als Sie benötigen (2 ml). Sie müssen lediglich 1,1 ml davon entnehmen, um Ihre verordnete Injektion ordnungsgemäß herzustellen.**



8. Klopfen Sie vorsichtig gegen die Spritze, damit eventuelle Luftblasen nach oben aufsteigen.

- Sofern zu viel Luft in die Spritze eindringt, so drücken Sie den Kolben vorsichtig, um alle Luft in die Durchstechflasche zurückzubefördern.
- Ziehen Sie dann erneut das Wasser auf.
- Achten Sie darauf, dass sich 1,1 ml Wasser für Injektionszwecke in der Spritze befinden.
- Dieser Schritt kann so oft wiederholt werden, bis sich die richtige Menge Wasser für Injektionszwecke in der Spritze befindet.

9. Ziehen Sie die Nadel aus der Durchstechflasche heraus. **Achten Sie dabei darauf, niemals die Nadel mit den Fingern oder etwas anderem zu berühren.**

10. Entsorgen Sie die Durchstechflasche in den speziellen Abfallbehälter mit Deckel. Diese Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

### **Injizieren des Wassers für Injektionszwecke in die Durchstechflasche mit Fuzeon Pulver**

1. Klopfen Sie leicht gegen die Durchstechflasche, um das Pulver aufzulockern.

2. Halten Sie die mit Wasser gefüllte Spritze am Spritzenkörper fest und stechen Sie die Nadel in einem leichten Winkel durch den Gummiverschluss der Durchstechflasche.

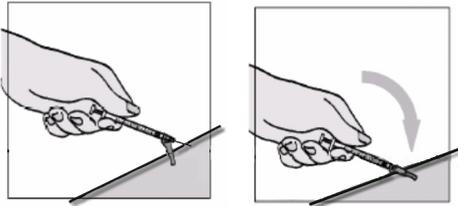
3. Drücken Sie den Spritzenkolben langsam hinunter.

- Lassen Sie das Wasser langsam entlang der Innenwand in die Durchstechflasche hineinlaufen.
- Achten Sie darauf, das Wasser nicht mit hohem Druck auf das Pulver zu spritzen, da dieses zu Schaumbildung führen kann.
- Falls sich Schaum bildet, kann es bis zur vollständigen Auflösung des Pulvers länger dauern.



4. Wenn Sie das gesamte Wasser für Injektionszwecke in die Fuzeon Durchstechflasche gegeben haben, ziehen Sie die Spritze aus der Durchstechflasche heraus.

5. Halten Sie mit einer Hand den Spritzenkörper fest und drücken Sie die farbige Nadelschutzvorrichtung behutsam auf eine flache Oberfläche bis sie die Nadel bedeckt. Sie werden ein Klicken hören. Benutzen Sie nicht Ihre freie Hand, um die Vorrichtung über die Nadel zu drücken.



6. Werfen Sie die Spritze in den speziellen Abfallbehälter mit Deckel.

### Mischen des Wassers für Injektionszwecke mit dem Fuzeon Pulver

1. Klopfen Sie leicht mit der Fingerspitze gegen die Durchstechflasche, bis sich das Pulver zu lösen beginnt. **Sie dürfen die Durchstechflasche niemals schütteln oder zum Vermischen umdrehen – dies wird ein übermäßiges Schäumen verursachen.**

2. Wenn sich das Pulver aufzulösen beginnt, stellen Sie die Durchstechflasche zur vollständigen Auflösung zur Seite.

- Das Pulver kann bis zu 45 Minuten für das Auflösen benötigen.
- Die Durchstechflasche kann nach der Zugabe des Wassers für Injektionszwecke auch bis zur kompletten Auflösung leicht zwischen den Handflächen gerollt werden.
- Dies kann die Zeit bis zur vollständigen Auflösung des Pulvers verkürzen.

3. Nachdem das Pulver vollständig gelöst ist

- Warten Sie, bis alle Luftbläschen, die sich eventuell gebildet haben, verschwunden sind.
- Sind noch Bläschen vorhanden, so klopfen Sie leicht gegen die Durchstechflasche, um das Absetzen zu unterstützen.

4. Es ist es wichtig, dass die Flüssigkeit sorgfältig auf ungelöste Teilchen (Partikel) untersucht wird.

- Wenn Sie irgendwelche Teilchen in der Flüssigkeit entdecken, so verwenden Sie sie nicht.
- Entsorgen Sie die Durchstechflasche in den speziellen Abfallbehälter mit Deckel oder bringen Sie sie in die Apotheke zurück. Beginnen Sie dann noch einmal mit einer neuen Durchstechflasche mit Fuzeon Pulver.

5. Sollten Sie den Gummiverschluss versehentlich berühren, so achten Sie darauf, ihn mit einem frischen Alkoholtupfer erneut zu reinigen.

6. Sobald eine Dosis mit dem Wasser für Injektionszwecke gemischt wurde, muss sie sofort angewendet werden. Andernfalls muss sie im Kühlschrank gelagert und innerhalb von 24 Stunden verbraucht werden.
  - Bringen Sie die Flüssigkeit vor der Anwendung auf Raumtemperatur.
7. Falls Sie Ihre beiden täglichen Dosen auf einmal vorbereiten, achten Sie darauf, für jede Dosis neue Spritzen sowie neue Durchstechflaschen mit Wasser für Injektionszwecke und Fuzeon zu verwenden.

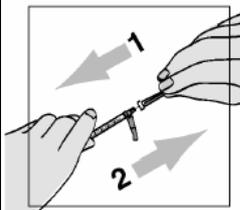
### Schritt C: Vorbereitung zur Injektion

#### Aufziehen von Fuzeon in die 1-ml-Spritze

1. Wischen Sie die Oberseite der Fuzeon Durchstechflasche mit einem frischen Alkoholtupfer nochmals ab.
2. Nehmen Sie nun die **kleine 1-ml-Spritze** zur Hand. Ziehen Sie mit dem Zeigefinger die farbige Nadelschutzvorrichtung von der Nadel weg.



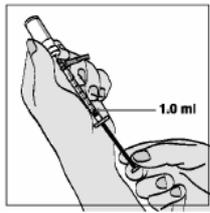
3. Achten Sie darauf, dass die Nadel korrekt sitzt, indem Sie:
  - die Plastikkappe unter der Schutzvorrichtung festhalten
  - die Nadel und die Kappe durch leichtes Drehen und Drücken in Richtung Spritze festziehen.
4. Um die Plastikkappe zu entfernen:
  - drücken Sie gegen die Spritze und ziehen dann die Kappe ab.



5. Ziehen Sie 1 ml Luft auf.
  - Achten Sie darauf, den Kolben nicht zu schnell herausziehen – er kann über die 1-ml-Markierung hinaus oder aus der Spritze heraustreten.
6. Stechen Sie die Nadel der Spritze durch den Gummiverschluss der Fuzeon Durchstechflasche und drücken Sie den Kolben hinunter. Die Luft wird injiziert.
7. Drehen Sie die Durchstechflasche vorsichtig mit der Unterseite nach oben.

**Achten Sie darauf, dass die Spitze der Nadel sich stets unter der Oberfläche der Lösung befindet, damit keine Luftbläschen in die Spritze gelangen können.**

8. Ziehen Sie den Kolben der Spritze langsam zurück, bis die Lösung die 1,0-ml-Markierung erreicht.
- Achten Sie darauf, den Kolben nicht zu schnell herauszuziehen – er kann über die 1-ml-Markierung hinaus oder aus der Spritze heraustreten.



9. Klopfen Sie vorsichtig gegen die Spritze, damit eventuelle Luftblasen nach oben aufsteigen.

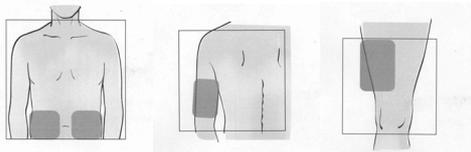
- Sofern zu viel Luft in die Spritze eindringt, so drücken Sie den Kolben vorsichtig hinunter, um die Luft in die Durchstechflasche zurückzubefördern.
- Ziehen Sie dann die Flüssigkeit erneut auf.
- Achten Sie darauf, dass sich 1,0 ml Flüssigkeit in der Spritze befinden (bzw. die entsprechende Menge, die Ihr Arzt Ihnen verordnet hat).
- Dieser Schritt kann so oft wiederholt werden, bis sich die richtige Menge Lösung in der Spritze befindet.

10. Ziehen Sie die Spritze aus der Durchstechflasche heraus.

## Schritt D: Injektion von Fuzeon

**Hinweis:** Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal kann Ihnen möglicherweise andere Injektionstechniken vorschlagen, die für Sie besser geeignet sind.

### Auswählen der Injektionsstelle



- Fuzeon wird als 1-ml-Injektion direkt unter die Haut gegeben – als sogenannte □subkutane□ Injektion.
- Sie können in Ihren Oberarm, Oberschenkel oder Bauch (Abdomen) injizieren.
- Wählen Sie eine andere Stelle als bei Ihrer letzten Injektion.
- Injizieren Sie niemals dort, wo bereits eine Reaktion an der Injektionsstelle von einer vorangegangenen Injektion vorhanden ist. Prüfen Sie die Bereiche, an denen Sie eine Reaktion haben könnten indem Sie die Haut drücken, um irgendwelche Verhärtungen zu erkennen.
- Injizieren Sie nicht in die Bereiche, die durch Ihren Gürtel oder Ihren Kleiderbund gereizt werden könnten.
- Injizieren Sie nicht in Leberflecken, Narbengewebe, Blutergüsse oder Ihren Bauchnabel.

### Reinigen der Injektionsstelle

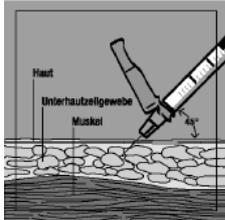
Reinigen Sie die Fläche der Injektionsstelle gründlich mit einem Alkoholtupfer in kreisförmigen Bewegungen von innen nach außen. Lassen Sie den gesäuberten Bereich vollständig an der Luft trocknen.

## Einführen der Nadel und Injektion

1. Greifen Sie die Haut so zwischen den Fingern, dass sich eine möglichst große Hautfalte bildet, ohne dass es Ihnen unangenehm ist.



2. Führen Sie die Nadel in einem Winkel von 45 Grad in die Haut ein.



3. Wenn die Nadel in der Haut steckt:

- lassen Sie die Hautfalte los
- greifen Sie mit dieser freien Hand den Spritzenkörper, um ihn zu stabilisieren und Bewegungen zu vermeiden.

4. Drücken Sie mit dem Daumen Ihrer anderen Hand den Kolben der Spritze hinunter, um die Flüssigkeit zu injizieren.

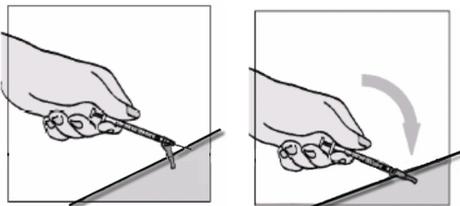
- Nachdem die gesamte Dosis injiziert ist, ziehen Sie die Nadel aus der Haut.

## Nach dem Herausziehen der Nadel

1. Halten Sie mit einer Hand den Spritzenkörper fest

- drücken Sie dann die farbige Nadelschutzvorrichtung behutsam auf eine **flache Oberfläche** bis sie die Nadel bedeckt.
- Sie werden ein Klicken hören.

**Benutzen Sie nicht Ihre freie Hand, um die Vorrichtung über die Nadel zu drücken.**



2. Entsorgen Sie die Spritze in den speziellen Abfallbehälter mit Deckel.

3. Tritt Blut an der Einstichstelle aus, so bedecken Sie diese mit einem Pflaster.

### **Schritt E: Entsorgung der gebrauchten Materialien**

- Entsorgen Sie alle benutzten Gegenstände direkt in den speziellen Abfallbehälter mit Deckel. Sie sollten dies auch dann tun, wenn die Durchstechflaschen ungebrauchte Mengen des Arzneimittels oder Wassers für Injektionszwecke enthalten, da diese nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt sind.
- Halten Sie diesen Behälter dicht verschlossen und bewahren Sie ihn außerhalb der Reichweite von Kindern auf.
- Informieren Sie sich bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal über die sachgemäße Entsorgung des Behälters.
- Wenn Sie Fragen oder Bedenken im Zusammenhang mit der sicheren Entsorgung dieser Materialien haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

**ANHANG IV**

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG FÜR DIE  
ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS  
INVERKEHRBRINGEN**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts der PSURs für Enfuvirtid zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Während der routinemäßigen Aktivitäten zur Signalerfassung wurde eine Untersuchung von fünf Fallberichten zum Auftreten von Amyloidose (high level term) unter Enfuvirtid aus EudraVigilance extrahiert. Das Signal wurde als potenziell schwerwiegend erachtet und der Genehmigungsinhaber hat eine kumulative Bewertung in Bezug auf Amyloidose (high level term) durchgeführt. Die in Bezug auf das Signal lokale Amyloidose zur Verfügung gestellte Information hat basierend auf zwei gut dokumentierten Fällen ergeben, dass Enfuvirtid als Peptid eine kutane Amyloidose an der Injektionsstelle verursachen kann. In Anbetracht der obigen Ausführungen wird es als notwendig erachtet, dass kutane Amyloidose an der Injektionsstelle als Nebenwirkung in der Produktinformation von Fuzeon genannt wird.

Aufgrund der verfügbaren Daten zu Fuzeon hält der PRAC Änderungen der Produktinformation für notwendig.

Der CHMP stimmt mit den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC überein.

## **Gründe für die Empfehlung der Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Enfuvirtid der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels, das den Wirkstoff Enfuvirtid enthält, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, positiv ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.