

PROSPECTO INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Fuzeon®
Enfuvirtida
Roche

Polvo para inyectable

Industria Alemana
Expendio bajo receta archivada

Composición

Cada ml de solución reconstituida contiene como principio activo 90 mg de enfuvirtida y como excipientes: carbonato de sodio anhidro 2,39 mg, manitol 22,5 mg, hidróxido de sodio c.s., ácido clorhídrico c.s. en 1 ml de agua para inyectables.

Viales de polvo liofilizado de color blanco a blanquecino.

Disolvente: Cada vial de 2 ml contiene agua para preparaciones inyectables.

Acción terapéutica

Antiviral de uso sistémico, inhibidor de la fusión.

Indicaciones

Fuzeon está indicado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales en el tratamiento de pacientes infectados por el VIH-1 que han recibido tratamiento, y a los que les han fallado los tratamientos con al menos un medicamento de cada una de las siguientes clases antirretrovirales: inhibidores de la proteasa, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos e inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, o que han tenido intolerancia a tratamientos antirretrovirales previos (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*).

Para decidir el nuevo tratamiento en los pacientes que hayan fallado a un tratamiento antirretroviral, hay que prestar atención especial a la historia terapéutica de cada paciente y a los patrones de mutaciones asociados con los distintos medicamentos. Se deberían realizar tests de resistencias siempre que fuera posible (*véanse Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas; y Precauciones y advertencias*).

Características farmacológicas - Propiedades

Código ATC: J05A X07.

Grupo farmacoterapéutico: Antiviral de uso sistémico, otros antivirales: inhibidor de la fusión.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

La enfuvirtida es un miembro de la clase terapéutica denominada inhibidores de la fusión. Se trata de un inhibidor de la reordenación estructural de la gp41 de VIH-1 y actúa uniéndose extracelularmente a esta proteína del virus de manera específica, bloqueando la fusión entre la membrana del virus y la membrana de la célula diana, previniendo la entrada del ARN viral en dicha célula.

Actividad antiviral in vitro

La susceptibilidad basal a la enfuvirtida, medida en 612 VIH recombinantes que contenían genes env, procedentes de muestras de ARN del VIH de pacientes de ensayos en Fase III, resultó en una media geométrica EC50 de 0,259 µg/ml (media geométrica + 2DE = 1,96 µg/ml) en un ensayo de entrada de recombinación de genotipos VIH. Además, la enfuvirtida inhibió la fusión entre células mediada por la cubierta del VIH-1. Los estudios de combinación de enfuvirtida con miembros representativos de las distintas clases antirretrovirales mostraron una actividad antiviral de aditiva a sinérgica y la ausencia de antagonismo. No se ha establecido ninguna relación entre la sensibilidad *in vitro* del VIH-1 a la enfuvirtida y la inhibición de la replicación de VIH-1 en la especie humana.

Resistencia a los antirretrovirales

La supresión viral incompleta puede llevar al desarrollo de resistencia farmacológica a uno o más componentes del tratamiento.

Resistencia in vitro a la enfuvirtida

Se han seleccionado cepas de VIH-1 *in vitro* con menor sensibilidad a la enfuvirtida que contienen sustituciones en los aminoácidos (aa) 36-38 del ectodominio gp41. Estos cambios se correlacionan con varios niveles de disminución en la sensibilidad a la enfuvirtida de cepas de VIH con mutación específica de sitio.

Resistencia in vivo a la enfuvirtida

Se observó una reducción de la susceptibilidad a la enfuvirtida de más de 4 veces al comparar los recombinantes VIH que contenían genes env, obtenidos a partir de muestras de ARN del VIH tomadas antes de la semana 24, y procedentes de 187 pacientes participantes en los ensayos clínicos en Fase III, frente a las muestras pretratamiento correspondientes. De éstos, 185 (98,9%) genes env portaban sustituciones específicas en la región del aa 36-45 de la gp41. Las sustituciones observadas, en orden decreciente de frecuencia, se localizaron en los aminoácidos de las posiciones 38, 43, 36, 40, 42 y 45. Cada sustitución única específica en estos residuos de la gp41 originó una disminución gradual en la susceptibilidad viral recombinante a la enfuvirtida en comparación con las condiciones iniciales. Los cambios de la media geométrica oscilaban entre 15,2 veces para V38M y 41,6 veces para V38A. Los ejemplos de sustituciones múltiples fueron insuficientes para determinar un patrón de sustituciones consistente o su efecto en la susceptibilidad viral a la enfuvirtida. No se ha establecido ninguna relación entre estas sustituciones y la eficacia *in vivo* del tratamiento con enfuvirtida. La disminución de la sensibilidad viral se correlacionaba con el grado de resistencia pretratamiento a la terapia optimizada (véase Tabla 2).

Resistencia cruzada

Como consecuencia de la nueva diana viral, la enfuvirtida se muestra igual de eficaz *in vitro* frente a las cepas salvajes de laboratorio y clínicas que frente a aquellas con resistencia a 1, 2 ó 3 clases de antirretrovirales diferentes (inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos e inhibidores de la proteasa). A la inversa, las mutaciones de los aminoácidos 36-45 de la gp41, que confieren resistencia a la enfuvirtida, no deberían dar resistencia cruzada a otras clases de antirretrovirales.

Eficacia clínica

Ensayos en pacientes pretratados con antirretrovirales

La actividad clínica de Fuzeon (en combinación con otros antirretrovirales) sobre los valores plasmáticos del ARN del VIH y recuento de linfocitos CD4 se ha investigado en dos ensayos aleatorizados, multicéntricos y controlados (TORO 1 y TORO 2) de 48 semanas de duración. La población por intención de tratar comprendía 995 pacientes. Los datos demográficos de los pacientes de cada grupo, Fuzeon más Tratamiento Optimizado y Tratamiento Optimizado, fueron una mediana basal de ARN del VIH-1 de 5,2 log₁₀ copias/ml y 5,1 log₁₀ copias/ml y una mediana basal del recuento de células CD4 de 88 células/mm³ y 97 células/mm³, respectivamente. Los pacientes tuvieron una exposición previa a una mediana de 12 antirretrovirales durante una mediana de 7 años. Todos recibieron un Tratamiento Optimizado que contenía de 3 a 5 agentes antirretrovirales seleccionados de acuerdo con la historia terapéutica previa de cada paciente, así como con los resultados basales de resistencias virales genotípicas y fenotípicas.

La proporción de pacientes que alcanzaron una carga viral de < 400 copias/ml en la semana 48 fue del 30,4% entre los tratados con el régimen de Fuzeon más Tratamiento Optimizado comparado con el 12% entre los que recibieron Tratamiento Optimizado solo. El principal aumento de recuento de células CD4 fue mayor en los pacientes en el régimen de Fuzeon más Tratamiento Optimizado que en los que se administró Tratamiento Optimizado solo (véase Tabla 1).

Tabla 1. Resultados a las 48 semanas del tratamiento aleatorizado (análisis combinado de los ensayos TORO 1 y TORO 2, ITT).

Resultados	Fuzeon más Tratamiento Optimizado 90 mg 2 v/día (N=661)	Tratamiento Optimizado (N=334)	Diferencia del Tratamiento	Intervalo de Confianza 95%	Valor-p
ARN del VIH-1 Cambio Logarítmico desde el inicio (log ₁₀ copias/ml)*	-1,48	-0,63	LSM -0,85	-1,073, -0,628	<,0001
Recuento de células CD4+ Cambio desde el inicio (células/mm3)#	+91	+45	LSM 46,4	25,1, 67,8	<,0001
ARN del VIH > 1 log por debajo de los valores basales**	247 (37,4%)	57 (17,1%)	Odds ratio 3,02	2,16, 4,20	<,0001
ARN del VIH < 400 copias/ml**	201 (30,4%)	40 (12,0%)	Odds Ratio 3,45	2,36, 5,06	<,0001
ARN del VIH < 50 copias/ml**	121 (18,3%)	26 (7,8%)	Odds Ratio 2,77	1,76, 4,37	<,0001
Interrupciones debidas a reacciones adversas/ enfermedades recurrentes/ parámetros de laboratorio†	9%	11%			

Tabla 1. Resultados a las 48 semanas del tratamiento aleatorizado (análisis combinado de los ensayos TORO 1 y TORO 2, ITT). (Continuación).

Resultados	Fuzeon más Tratamiento Optimizado 90 mg 2 v/día (N=661)	Tratamiento Optimizado (N=334)	Diferencia del Tratamiento	Intervalo de Confianza 95%	Valor-p
Interrupciones debidas a reacciones en el lugar de inyección†	4%	N/A			
Interrupciones por otros motivos†φ§	13%	25%			

*Basado en los resultados obtenidos del análisis combinado de la población por intención de tratar en los ensayos TORO 1 y TORO 2. La carga viral de la semana 48 en sujetos con pérdida de seguimiento, que interrumpieron la terapia, o tuvieron fallo virológico fue reemplazada por la última observación (LOCF).

Último valor arrastrado.

** Ensayo M-H: Interrupciones o fallo virológico considerados como fallos.

†Porcentajes basados en la población analizada para la obtención de datos de seguridad, Fuzeon+Tratamiento Optimizado (N=663) y Tratamiento Optimizado (N=334). Denominador para pacientes sin cambio de brazo de tratamiento: N=112.

φ Según el criterio del Investigador.

§ Incluye interrupciones por pérdida de seguimiento, rechazo del tratamiento y otras razones.

La terapia de Fuzeon más Tratamiento Optimizado se asoció con una mayor proporción de pacientes que alcanzaron < 400 copias/ml (o < 50 copias/ml) en todos los subgrupos establecidos según los CD4 basales, el ARN del VIH-1 basal, según el número previo de antirretrovirales (ARVs) o de ARVs activos en el régimen Tratamiento Optimizado. Sin embargo, los pacientes con valores iniciales de CD4 > 100 células/mm³, valores iniciales de ARN del VIH-1 < 5,0 log₁₀ copias/ml, ≤ 10 ARVs previos, y/u otros ARVs activos en su régimen Tratamiento Optimizado tuvieron más probabilidades de alcanzar un ARN del VIH-1 de < 400 copias/ml (o < 50 copias/ml) en cualquiera de los tratamientos (véase *Tabla 2*).

Tabla 2. Proporción de pacientes que alcanzan < 400 copias/ml y < 50 copias/ml a las 48 semanas por subgrupos (análisis combinado de TORO 1 y TORO 2, ITT).

Subgrupos	ARN del VIH-1 < 400 copias/ml		ARN del VIH-1 < 50 copias/ml	
	Fuzeon más Tratamiento Optimizado 90 mg 2 v/día (N=661)	Tratamiento Optimizado (N=334)	Fuzeon más Tratamiento Optimizado 90 mg 2 v/día (N=661)	Tratamiento Optimizado (N=334)
ARN del VIH-1 basal < 5,0 log ₁₀ ¹ copias/ml	118/269 (43,9%)	26/144 (18,1%)	77/269 (28,6%)	18/144 (12,5%)
ARN del VIH-1 basal ≥ 5,0 log ₁₀ ¹ copias/ml	83/392 (21,2%)	14/190 (7,4%)	44/392 (11,2%)	8/190 (4,2%)
ARVs previos totales ≤ 10 ¹	100/215 (46,5%)	29/120 (24,2%)	64/215 (29,8%)	19/120 (15,8%)
ARVs previos totales > 10 ¹	101/446 (22,6%)	11/214 (5,1%)	57/446 (12,8%)	7/214 (3,3%)
0 ARVs Activos en el tratamiento optimizado ^{1,2}	9/112 (8,0%)	0/53 (0%)	4/112 (3,5%)	0/53 (0%)
1 ARV Activo en el tratamiento optimizado ^{1,2}	56/194 (28,9%)	7/95 (7,4%)	34/194 (17,5%)	3/95 (3,2%)
≥ 2 ARVs Activos en el tratamiento optimizado ^{1,2}	130/344 (37,8%)	32/183 (17,5%)	77/334 (22,4%)	22/183 (12,0%)

¹Interrupciones o fallos virológicos considerados como fallos.

²Basados en los resultados de los ensayos de resistencia genotípica.

Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

La biodisponibilidad absoluta después de la administración subcutánea de 90 mg de enfuvirtida en el abdomen resultó de $84,3 \pm 15,5\%$. La $C_{\text{máx}}$ media (\pm DE) fue de $4,59 \pm 1,5$ $\mu\text{g/ml}$, y el área bajo la curva (ABC) de $55,8 \pm 12,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. La absorción subcutánea de la enfuvirtida es proporcional a la dosis administrada en el intervalo de 45 a 180 mg. La absorción subcutánea de la dosis de 90 mg es comparable cuando se inyecta en el abdomen, el muslo o el brazo. El valor medio de concentración plasmática mínima en estado estacionario varió entre 2,6 y 3,4 $\mu\text{g/ml}$ en cuatro ensayos diferentes (N= 9 a 12).

Distribución

El volumen de distribución en el estado estacionario después de la administración intravenosa de una dosis de 90 mg de enfuvirtida fue de $5,5 \pm 1,1$ litros. La enfuvirtida se une en un 92% a las proteínas del plasma infectado por el VIH, en un intervalo de concentraciones plasmáticas de 2 a 10 $\mu\text{g/ml}$. La enfuvirtida se une sobre todo a la albúmina y, en menor medida, a la glicoproteína ácida α -1. En los estudios *in vitro*, la enfuvirtida no fue desplazada de su lugar de unión por otros fármacos, ni tampoco desplazaba a otros fármacos de sus lugares de unión. Se han notificado niveles insignificantes de enfuvirtida en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con VIH.

Biotransformación

La enfuvirtida, como péptido que es, se cataboliza en sus aminoácidos constituyentes; luego, los aminoácidos se reciclan dentro del organismo. Los estudios *in vitro* con microsomas humanos y los realizados *in vivo* señalan que la enfuvirtida no inhibe las enzimas del citocromo P450. En estudios *in vitro* con microsomas y hepatocitos humanos, la hidrólisis del grupo amida de la fenilalanina carboxiterminal determina un metabolito desamidado, cuya formación no depende del NADPH. Este metabolito se detecta en el plasma humano después de administrar la enfuvirtida y con un valor del ABC que varía entre el 2,4 y el 15% del ABC de la enfuvirtida.

Eliminación

El clearance de la enfuvirtida después de la administración intravenosa de 90 mg fue de $1,4 \pm 0,28$ l/h y la vida media de eliminación de $3,2 \pm 0,42$ horas. Después de administrar una dosis subcutánea de 90 mg de enfuvirtida, la vida media de eliminación (\pm DE) es de $3,8 \pm 0,6$ horas. No se han realizado estudios de balance de masa en seres humanos para determinar la(s) ruta(s) de eliminación de la enfuvirtida.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Se ha investigado la farmacocinética de la enfuvirtida en 37 niños. La dosis de 2 mg/kg aplicada dos veces por día (con un máximo de 90 mg, dos veces por día) proporcionó concentraciones plasmáticas de enfuvirtida similares a las de los pacientes adultos tratados con 90 mg, dos veces por día. Los valores obtenidos entre 25 niños de 5 a 16 años que recibieron una dosis de 2 mg/kg, dos veces por día, *inyectada en el brazo, cara anterior del muslo o abdomen* fueron estos: mediana del ABC en el estado estacionario de $54,3 \pm 23,5 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $C_{\text{máx}}$ de $6,14 \pm 2,48 \mu\text{g}/\text{ml}$, y $C_{\text{mín}}$ de $2,93 \pm 1,55 \mu\text{g}/\text{ml}$.

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de la enfuvirtida tampoco se ha investigado de manera formal entre personas de 65 ó más años.

Pacientes con insuficiencia renal

El análisis de los datos de la concentración plasmática de los pacientes que intervinieron en los ensayos clínicos revela que el clearance de la enfuvirtida no se ve afectado con ningún efecto clínico relevante en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. En un ensayo en pacientes con insuficiencia renal, el ABC de enfuvirtida aumentó por término medio un 43 - 62 % en aquéllos con insuficiencia renal grave y en los que se hallaban en el estado final de la enfermedad renal, en comparación con los que tenían función renal normal. La hemodiálisis no modifica considerablemente el clearance de enfuvirtida. Se eliminó menos de un 13 % de la dosis durante la hemodiálisis. No se requiere ajuste de dosis en los pacientes con la función renal afectada.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha investigado la farmacocinética de la enfuvirtida en pacientes con alteración de la función hepática.

Pacientes según su sexo y peso corporal

El análisis de los datos de la concentración plasmática de los pacientes de los ensayos clínicos puso de relieve que el clearance de la enfuvirtida es un 20% inferior en el sexo femenino que en el masculino, con independencia del peso, y aumenta según lo hace el peso corporal, con independencia del sexo (20% superior para personas de 100 kg y 20% inferior para pacientes de 40 kg, en relación con un paciente prototipo de 70 kg). Sin embargo, estas variaciones carecen de significado clínico y no se precisa ningún ajuste posológico.

Pacientes según su etnia

El análisis de los datos de la concentración plasmática en los pacientes de los ensayos clínicos, indica que el clearance de la enfuvirtida no difiere entre afroamericanos comparado con caucásicos. Los demás estudios farmacocinéticos, tampoco señalan diferencias entre los asiáticos y los caucásicos, una vez ajustada la exposición según el peso corporal.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos en los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y desarrollo embrionario tardío. No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo en animales.

En los estudios con cobayas se observó que la enfuvirtida induce una hipersensibilidad tardía por contacto. En un modelo con ratas para estudiar la resistencia a la infección por influenza, se observó una alteración en la producción de IFN- γ (Interferón-gamma). La resistencia a la infección por influenza y estreptococo en ratas tan sólo estuvo débilmente comprometida. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Posología y formas de administración

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

Posología

Pacientes adultos y adolescentes ≥ 16 años

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

En caso de que se olvide una dosis de Fuzeon, se debe instruir a los pacientes a administrarse la dosis lo antes posible, si quedan menos de 6 horas antes de la siguiente dosis habitual, se debe omitir la dosis olvidada.

Niños ≥ 6 años y adolescentes

La experiencia en niños es limitada (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*). La pauta posológica que se utilizó en los ensayos clínicos es la que se indica en la Tabla 3.

Tabla 3. Posología en pediatría.

Peso (kg)	Dosis para una inyección dos veces por día (mg/dosis)	Volumen de inyección (90 mg de enfuvirtida por ml)
de 11,0 a 15,5	27	0,3 ml
de 15,6 a 20,0	36	0,4 ml
de 20,1 a 24,5	45	0,5 ml
de 24,6 a 29,0	54	0,6 ml
de 29,1 a 33,5	63	0,7 ml
de 33,6 a 38,0	72	0,8 ml
de 38,1 a 42,5	81	0,9 ml
≥ 42,6	90	1,0 ml

Fuzeon no está recomendado para su uso en niños menores de 6 años, debido a que los datos sobre seguridad y eficacia disponibles no son suficientes (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes de edad avanzada

No hay experiencia en pacientes mayores de 65 años.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de los pacientes con insuficiencia renal, incluyendo aquellos tratados con diálisis (*véanse Precauciones y advertencias; y Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se dispone de datos para establecer recomendaciones posológicas para los pacientes con insuficiencia hepática (*véanse Precauciones y advertencias; y Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

Formas de administración

Fuzeon sólo debe administrarse en inyección subcutánea. Para consultar las instrucciones de reconstitución antes de la administración, véase *Observaciones particulares*.

Contraindicaciones

Fuzeon está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la enfuvirtida o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias

Fuzeon debe administrarse como parte de un tratamiento combinado. También, se deben consultar los Prospectos Información para Profesionales de los otros medicamentos antirretrovirales que se empleen en la combinación. Al igual que otros antirretrovirales, la enfuvirtida debe asociarse lo más adecuadamente posible con otros antirretrovirales a los cuales el virus del paciente sea sensible (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades Farmacodinámicas*).

Se debe informar a los pacientes que Fuzeon no cura la infección por el VIH-1. A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar las medidas apropiadas de precaución, para prevenir la transmisión.

Los estudios en animales han demostrado que enfuvirtida puede afectar a algunas de las funciones inmunes (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad*). En ensayos clínicos se ha comprobado un aumento de la incidencia de algunas infecciones bacterianas, de manera más notable de neumonía, en pacientes tratados con Fuzeon; sin embargo, un incremento del riesgo de neumonía bacteriana relacionado con el uso de Fuzeon no ha sido confirmado mediante datos epidemiológicos posteriores.

El tratamiento con enfuvirtida se ha asociado ocasionalmente con reacciones de hipersensibilidad y en raras circunstancias éstas se han repetido con la reexposición. Las complicaciones comprenden rash, fiebre, náuseas y vómitos, escalofríos, rigidez, tensión sanguínea baja y transaminasas hepáticas elevadas en suero en varias combinaciones, y posible reacción primaria del complejo inmune, dificultad respiratoria y glomerulonefritis. Los pacientes que presenten signos o síntomas de una reacción de hipersensibilidad sistémica suspenderán la administración de enfuvirtida y acudirán al médico para su evaluación de inmediato. El tratamiento con enfuvirtida no se debe reiniciar tras la aparición de signos y síntomas sistémicos característicos de una reacción de hipersensibilidad que se considere como relacionada con enfuvirtida. No se han identificado los factores de riesgo que pronostican la aparición o la gravedad de la hipersensibilidad a la enfuvirtida.

Enfermedad hepática

La seguridad y la eficacia de la enfuvirtida no se han estudiado de manera específica en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Aquéllos con hepatitis crónica B y C, en tratamiento con antirretrovirales tienen mayor riesgo de experimentar acontecimientos adversos hepáticos graves o potencialmente mortales. Algunos pacientes que participaron en los ensayos en Fase III estaban coinfectados por la hepatitis B/C. En ellos la adición de Fuzeon no aumentó la incidencia de acontecimientos hepáticos. En caso de tratamiento antirretroviral concomitante para la hepatitis B o C, se deberá consultar también el Prospecto Información para Profesionales del producto relevante para estos medicamentos.

La administración de Fuzeon a sujetos no infectados por el VIH-1 puede provocar la formación de anticuerpos antienfuvirtida que reaccionen en forma cruzada con el antígeno gp41 del VIH. Esto podría ocasionar un resultado falso positivo del test de ELISA de anticuerpos anti-VIH.

No hay experiencia en pacientes con la función hepática disminuida. Los datos son limitados en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave y en dializados. Fuzeon se debe emplear con precaución en estas poblaciones (*véanse Posología y forma de administración; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Síndrome de Reconstitución Inmune

Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos, y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses, después del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas manifestaciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

También se han comunicado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo, la enfermedad de Graves y síndrome de Guillain-Barré) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Osteonecrosis

Se han informado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten con el médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No existen pruebas de que la enfuvirtida pueda alterar la aptitud del paciente para conducir o utilizar máquinas; no obstante, hay que tener en cuenta el perfil de reacciones adversas de la enfuvirtida (*véase Reacciones adversas*).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Los ensayos en animales no muestran efectos dañinos sobre el desarrollo fetal. La enfuvirtida debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

No se sabe si la enfuvirtida se excreta por la leche humana. Se debe informar a las madres que no deben dar el pecho si están recibiendo enfuvirtida, debido a la posibilidad de transmisión del VIH y de cualquier posible efecto adverso en los lactantes.

Interacciones

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

No se esperan interacciones farmacocinéticas con repercusión clínica entre la enfuvirtida y los otros medicamentos que se administran en forma simultánea y se metabolizan por las enzimas del citocromo P450.

Efecto de la enfuvirtida sobre el metabolismo de medicamentos concomitantes

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

Según un estudio *in vivo* en el metabolismo humano, la enfuvirtida, en las dosis recomendadas de 90 mg dos veces por día, no inhibe el metabolismo de los sustratos de las isoenzimas CYP3A4 (dapsona), la CYP2D6 (debrisoquina), la CYP1A2 (cafeína), la CYP2C19 (mefenitoína) y la CYP2E1 (clorzoxazona).

Efecto de medicamentos concomitantes sobre el metabolismo de la enfuvirtida

Según estudios independientes de interacción farmacocinética, la coadministración de ritonavir (inhibidor potente de la CYP3A4) o saquinavir en combinación con una dosis potenciada de ritonavir o rifampicina (inductor potente de la CYP3A4) no produjo cambios clínicos significativos en la farmacocinética de la enfuvirtida.

Tabla 4. Efecto de ritonavir, saquinavir y rifampicina en la farmacocinética en equilibrio de enfuvirtida (90 mg dos veces por día)*.

Medicamento coadministrado	N	Dosis de medicamento coadministrado	Cambios % en los parámetros farmacocinéticos de enfuvirtida ¹ (IC 90%)		
			C _{máx}	ABC	C _{valle}
Ritonavir ‡	12	200 mg, 2v/día, 4 días	↑ 24 (↑ 9 a ↑ 41)	↑ 22 (↑ 8 a ↑ 37)	↑ 14 (↑ 2 a ↑ 28)
Saquinavir/ritonavir	12	1.000 mg/100 mg, 2v/d, 4 días	↑ 7 (↓ 6 a ↑ 21)	↑ 14 (↑ 5 a ↑ 24)	↑ 26 (↑ 17 a ↑ 35)
Rifampicina	12	600 mg, 1v/día, 10 días	↑ 3 (↓ 6 a ↑ 21)	↓ 2,5 (↓ 11 a ↑ 6)	↓ 15,1 (↓ 22 a ↓ 7)

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

¹ Aumento = ↑; disminución = ↓.

‡ Cambios clínicamente no significativos.

v/día = veces por día.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La información de seguridad se refiere principalmente a los datos de 48 semanas de los ensayos TORO 1 y TORO 2 combinados (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades Farmacodinámicas*). Los resultados de seguridad se expresan como el número de pacientes con una reacción adversa por cada 100 pacientes-año de exposición (a excepción de las reacciones en el lugar de inyección).

Los acontecimientos notificados más frecuentemente fueron reacciones en el lugar de inyección, diarrea y náuseas. La adición de Fuzeon a la terapia antirretroviral previa generalmente no aumenta la frecuencia o la gravedad de la mayoría de las reacciones adversas.

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 5 muestra los acontecimientos observados en una proporción mayor entre pacientes tratados con Fuzeon más Tratamiento Optimizado que entre los tratados sólo con régimen de Tratamiento Optimizado; este incremento, ajustado por la exposición, fue de al menos 2 pacientes con acontecimiento por cada 100 pacientes-año. Se observó un incremento estadísticamente significativo para neumonía y linfadenopatía. La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve o moderada. Las reacciones adversas se ordenan según el sistema de clasificación de órganos de MedDRA y por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 5. Reacciones adversas atribuidas al tratamiento con Fuzeon en los ensayos TORO 1 y TORO 2 combinados.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	
	Muy frecuentes	Frecuentes
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Sinusitis, papiloma cutáneo, gripe, neumonía, infección de oído
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		Linfadenopatía
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>		Disminución del apetito, anorexia, hipertrigliceridemia, diabetes mellitus
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Ansiedad, pesadillas, irritabilidad
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Neuropatía periférica	Hipoestesia, problemas de atención, temblores
<i>Trastornos oculares</i>		Conjuntivitis
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>		Vértigo
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Congestión nasal

Tabla 5. Reacciones adversas atribuidas al tratamiento con Fuzeon en los ensayos TORO 1 y TORO 2 combinados. (Continuación).

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	
	Muy frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Pancreatitis, reflujo gastroesofágico
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Sequedad de piel, eczema seborreico, eritema, acné
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Mialgia
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Nefrolitiasis, hematuria
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>	Pérdida de peso	Enfermedad pseudogripal, debilidad

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de inyección

Las reacciones en el lugar de inyección (RLIs) fueron los eventos adversos más frecuentes y ocurrieron en el 98% de los pacientes (Tabla 6). La inmensa mayoría de las RLIs se manifestó en la primera semana de tratamiento con Fuzeon, y se asoció con dolor o molestias de intensidad leve o moderada en el lugar de inyección, que no limitaron las actividades habituales de los pacientes. La intensidad del dolor o de las molestias asociadas con las RLIs no aumentaron en el curso del tratamiento. Por lo general, la duración de los signos y los síntomas fue igual o menor de 7 días. Las infecciones en el lugar de inyección (incluidos los abscesos y la celulitis) se produjeron en el 1,5% de los pacientes.

Tabla 6. Resumen de la incidencia combinada de signos y síntomas característicos de las reacciones en el lugar de inyección en los ensayos TORO 1 y TORO 2 (% de pacientes).

	N=663		
Tasa de abandonos por RLI	4%		
Categoría de la reacción	Fuzeon más Tratamiento Optimizado ^a	% de Acontecimientos con reacciones de Grado 3	% de Acontecimientos con reacciones de Grado 4
Dolor / molestias	96,1%	11,0% ^b	0% ^b
Eritema	90,8%	23,8% ^c	10,5% ^c
Induración	90,2%	43,5% ^d	19,4% ^d
Nódulos y quistes	80,4%	29,1% ^e	0,2% ^e
Prurito	65,2%	3,9% ^f	No corresponde
Equimosis	51,9%	8,7% ^g	4,7% ^g

^a Cualquier Grado de intensidad.

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

^c Grado 3 = diámetro medio ≥ 50 mm pero < 85 mm; Grado 4 = diámetro medio ≥ 85 mm.

^d Grado 3 = diámetro medio ≥ 25 mm pero < 50 mm; Grado 4 = diámetro medio ≥ 50 mm.

^e Grado 3 = ≥ 3 cm; Grado 4 = drenaje.

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

^g Grado 3 = > 3 cm pero ≤ 5 cm; Grado 4 = > 5 cm.

Otras reacciones adversas

Generalmente la adición de Fuzeon al tratamiento antirretroviral optimizado no aumentó la frecuencia ni la gravedad de la mayoría de las reacciones adversas. Los acontecimientos comunicados con más frecuencia y que ocurrieron durante los ensayos TORO 1 y TORO 2 fueron diarrea (38 pacientes con acontecimiento entre los tratados con Fuzeon más Tratamiento Optimizado por cada 100 pacientes-año versus 73 con acontecimiento entre los tratados con Tratamiento Optimizado por cada 100 pacientes-año) y náuseas (27 pacientes con acontecimiento entre los tratados con Fuzeon más Tratamiento Optimizado por cada 100 pacientes-año versus 50 con acontecimiento entre los tratados con Tratamiento Optimizado por cada 100 pacientes-año).

Además, se observó un pequeño número de reacciones de hipersensibilidad, atribuidas a la enfuvirtida y, en algunos casos recidivaron tras la reexposición (*véase Precauciones y advertencias*).

Al inicio de la terapia antirretroviral combinada, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas (*véase Precauciones y advertencias*). También se informaron trastornos autoinmunitarios, como por ejemplo, enfermedad de Graves; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos eventos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (*véase Precauciones y advertencias*).

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (*véase Precauciones y advertencias*).

Las siguientes reacciones adversas se informaron asimismo en el análisis de 24 semanas de los dos estudios fundamentales con una incidencia > 2% y una frecuencia mayor en los pacientes tratados con Fuzeon más Tratamiento Optimizado que en los que habían recibido el régimen de Tratamiento Optimizado solo. No se ha establecido una relación causal entre estos eventos adversos y Fuzeon.

Infecciones e infestaciones: candidiasis oral, herpes simple, foliculitis.

Trastornos psiquiátricos: insomnio, depresión.

Trastornos neurológicos: cefalea, mareo (excluido vértigo), disgeusia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos.

Trastornos gastrointestinales: dolor epigástrico, estreñimiento, dolor faringolaríngeo.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito, sudores nocturnos, sudoración aumentada.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia, dorsalgia, dolores en las extremidades, calambres musculares.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: astenia.

Se registró una tasa más alta de neumonía bacteriana (se incluyó en el análisis la bronconeumonía y acontecimientos relacionados) entre los tratados con Fuzeon más Tratamiento Optimizado en los estudios TORO 1 y TORO 2 que en el grupo de control con el régimen de Tratamiento Optimizado solo (6,6 y 0,6 pacientes con episodios de neumonía por 100 pacientes-año, respectivamente). Los factores de riesgo de neumonía fueron los siguientes: recuento basal de linfocitos CD4 bajo, carga vírica basal alta, uso de drogas por vía intravenosa, tabaquismo y antecedentes de enfermedad pulmonar. Dado que no estaba claro si la tasa mayor de neumonía guardaba una relación con Fuzeon, se realizó un estudio observacional en pacientes infectados por el VIH (grupo de Fuzeon: 2.045 pacientes-año de observación; grupo comparativo: 3.501 pacientes-año de observación) con el fin de evaluar minuciosamente el riesgo de neumonía por Fuzeon controlando otros factores de riesgo conocidos. En este estudio observacional a gran escala no se demostró ninguna diferencia significativa en el riesgo de neumonía entre los pacientes tratados y los no tratados con Fuzeon después de ajustar los grupos de comparación en cuanto a efectos de factores de riesgo desequilibrados. El índice de riesgo ajustado de neumonía era de 0,989 para neumonía confirmada solamente y de 1.228 para neumonía confirmada o probable, siendo el límite inferior del intervalo de confianza del 95% de 0,437 y 0,862, respectivamente.

Población pediátrica

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

Alteraciones de laboratorio

La mayoría de los pacientes no experimentó cambios en el grado de toxicidad de ninguno de los parámetros de laboratorio a lo largo del estudio, a excepción de los indicados en la Tabla 7. Durante la semana 48, la eosinofilia [recuento mayor al Límite Superior de Normalidad (LSN) > $0,7 \times 10^9/l$] se dio en mayor porcentaje entre el grupo de los pacientes tratados con Fuzeon (12,4 pacientes con acontecimiento por cada 100 pacientes-año) que en los que recibieron solamente Tratamiento Optimizado (5,6 pacientes con acontecimiento por cada 100 pacientes-año). Si se aplica un umbral de eosinofilia más alto (> $1,4 \times 10^9/l$), la tasa ajustada por la exposición del paciente es igual en ambos grupos (1,8 pacientes con eosinofilia por 100 pacientes-año).

Tabla 7. Exposición ajustada de alteraciones de laboratorio Grados 3 y 4 entre pacientes tratados con Fuzeon + Tratamiento Optimizado y con Tratamiento Optimizado solo, notificados en más de 2 pacientes con evento por cada 100 pacientes-año.

Parámetros de laboratorio Grados	Régimen de Fuzeon más Tratamiento Optimizado por cada 100 pacientes-año	Régimen de Tratamiento Optimizado solo por cada 100 pacientes-año
N (Exposición Total de los pacientes, por año de tratamiento)	663 (557,0)	334 (162,1)
ALAT		
Gr. 3 (> 5-10 x LSN)	4,8	4,3
Gr. 4 (> 10-10 x LSN)	1,4	1,2
Hemoglobina		
Gr. 3 (6,5-7,9 g/dl)	2,0	1,9
Gr. 4 (< 6,5 g/dl)	0,7	1,2
Creatinina Fosfoquinasa		
Gr. 3 (> 5-10 x LSN)	8,3	8,0
Gr. 4 (> 10-10 x LSN)	3,1	8,6

Se notificaron las siguientes alteraciones analíticas en el análisis de 24 semanas de los dos ensayos fundamentales con una incidencia > 2% y una frecuencia mayor en los pacientes tratados con Fuzeon más Tratamiento Optimizado que en los que habían recibido Tratamiento Optimizado solo. No se ha establecido una relación causal entre estos eventos adversos y Fuzeon.

Exploraciones complementarias: valores elevados de gamma-glutamilttransferasa, amilasa, lipasa, y AST.

Información poscomercialización

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: amiloidosis cutánea en el sitio de inyección.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Fuzeon® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Sobredosificación

No se han notificado casos de sobredosis. La dosis máxima administrada a 12 pacientes fue de 180 mg en inyección subcutánea única durante un ensayo clínico. Estos pacientes no experimentaron ninguna reacción adversa que no se observara ya con las dosis recomendadas. En un estudio correspondiente al Programa de Acceso Precoz, se administró en una ocasión 180 mg de Fuzeon a un paciente como dosis única, sin que manifestara ningún efecto adverso.

No se conoce ningún antídoto específico para tratar la sobredosis de enfuvirtida. El tratamiento de la sobredosis consistiría en las medidas de apoyo habituales.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777; Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: 4300-2115; 4363-2100/2200 Interno 6217.

Observaciones particulares

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los mencionados en “Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones”.

Período de validez

Período de validez después de la reconstitución

Después de su reconstitución, el producto debe emplearse inmediatamente. Si no se utiliza en forma inmediata, debe conservarse en heladera (entre 2°C y 8°C) por un período máximo de 24 horas.

Precauciones especiales de conservación

Polvo

Conservar a temperatura inferior a 30°C. Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, véase “*Período de validez*”.

Disolvente

No requiere condiciones especiales de conservación.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Los pacientes deben recibir instrucciones de los profesionales sanitarios sobre el uso y la administración de Fuzeon antes de utilizarlo por primera vez.

Fuzeon sólo debe reconstituirse con 1,1 ml de agua para preparaciones inyectables. Los pacientes deben aprender a añadir el agua para preparación inyectable y golpear el vial suavemente con la yema de los dedos hasta que el polvo empiece a disolverse. **Nunca se debe agitar el vial ni invertirlo para mezclarlo, pues esto provocará que se produzca demasiada espuma.** Una vez que el polvo empiece a disolverse se puede dejar reposar el vial para permitir la completa disolución. El polvo puede tardar hasta 45 minutos en disolverse. El paciente puede hacer rodar el vial suavemente entre sus manos después de añadir el agua para preparación inyectable hasta que el polvo esté completamente disuelto, lo que puede reducir el tiempo que tarda éste en disolverse. Antes de retirar la solución para su administración, el paciente debe realizar una inspección visual del vial para verificar que se ha disuelto todo el contenido, que la solución es transparente y que no presenta burbujas ni partículas. Si se observan partículas en suspensión, no debe utilizarse el vial, sino que se debe desechar o devolver a la farmacia.

Los viales de disolvente contienen 2 ml de agua para preparación inyectable, de los cuales 1,1 ml deben extraerse para la reconstitución del polvo. Se debe informar a los pacientes que desechen el volumen restante de los viales de disolvente.

Fuzeon no contiene conservantes. Una vez reconstituido, debe inyectarse de inmediato. Si no se puede inyectar enseguida la solución reconstituida, debe mantenerse en heladera y utilizarse antes de 24 horas. La solución reconstituida y refrigerada debe llevarse a la temperatura ambiente antes de su inyección.

1 ml de solución reconstituida se inyecta por vía subcutánea en el brazo, abdomen o cara anterior del muslo. La inyección debe realizarse en un sitio diferente al de la inyección previa y donde no se haya producido una reacción en el lugar de inyección. Cada vial sirve para un solo uso; se deben desechar las porciones no utilizadas.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

Envase con:

Viales de 3 ml con polvo para inyectable	60
Viales de 2 ml con disolvente (agua para inyección)	60
Jeringas descartables de 3 ml con protector de seguridad	60
Jeringas descartables de 1 ml con protector de seguridad	60
Toallitas empapadas en alcohol	180

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

Elaborado por Roche Diagnostics GmbH
Mannheim, Alemania

Importado por: Productos Roche S. A. Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

Fecha de última revisión: Enero 2016.

Aprobación: 04/04/2016.

Disp. ANMAT N° 3.329 (RI+EMA+ANMAT C004/2013 y rcp+Shpe+CDS: 5.0C+6.0C).