



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

Gewicht (kg)	Dosis bei zweimal täglicher Injektion (mg/Dosis)	Injektionsvolumen (90 mg Enfuvirtid pro ml)
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).

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



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 Gelenksbeschwerden 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 auf Seite 3 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).

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.

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 Patienteneexposition angepasste Häufigkeit für Eosinophilie in beiden Behandlungsgruppen



gleich (1,8 Patienten mit einem Ereignis pro 100 Patientenjahre).

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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

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 EC₅₀ von 0,259 µg/ml (geometrisches Mittel + 2 SD = 1,96 µg/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

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

Systemorganklasse Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Häufig	Sinusitis, Hautpapillom, Influenza, Pneumonie, Infektion des Ohres
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Häufig	Lymphadenopathie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Häufig	verminderter Appetit, Anorexie, Hypertriglyceridämie, erhöhte Bluttriglyceride, Diabetes mellitus
Psychiatrische Erkrankungen Häufig	Angstzustände, Alpträume, Reizbarkeit
Erkrankungen des Nervensystems Sehr häufig Häufig	periphere Neuropathie Hypästhesie, Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit, Tremor
Augenerkrankungen Häufig	Konjunktivitis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths Häufig	Vertigo
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Häufig	nasale Kongestion
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Häufig	Pankreatitis, gastroösophageale Refluxerkrankung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Häufig	trockene Haut, seborrhoisches Ekzem, Erythem, Akne
Skelettmuskulatur-, Bindege- webs- und Knochenkrankungen Häufig	Muskelschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege Häufig	Nierensteine, Hämaturie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Sehr häufig Häufig	Gewichtsabnahme Grippe-ähnliche Beschwerden, Asthenie

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)

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

^a Jeder Schweregrad.

^b 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.

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

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

^e Grad 3 = ≥ 3 cm; Grad 4 = bei Drainage.

^f Grad 3 = refraktär einer topischen Behandlung oder eine orale oder parenterale Behandlung erforderlich; Grad 4 = nicht definiert.

^g Grad 3 = > 3 cm, aber ≤ 5 cm; Grad 4 = > 5 cm.

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
n (Gesamtexposition Patientenjahre)	663 (557,0)	334 (162,1)
ALAT		
Grad 3 (> 5–10 × ULN)	4,8	4,3
Grad 4 (> 10 × ULN)	1,4	1,2
Hämoglobin		
Grad 3 (6,5–7,9 g/dl)	2,0	1,9
Grad 4 (< 6,5 g/dl)	0,7	1,2
Kreatininphosphokinase		
Grad 3 (> 5–10 × ULN)	8,3	8,0
Grad 4 (> 10 × ULN)	3,1	8,6

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-Iso- late 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 log₁₀ Kopien/ml bzw. 5,1 log₁₀ Kopien/ml sowie einen medianen Ausgangswert der CD4-Zellzahl von 88 Zellen/mm³ bzw. 97 Zellen/mm³ 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 auf Seite 5).

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/mm³, einem HIV-1-RNA-Ausgangswert von < 5,0 log₁₀ 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 auf Seite 5).

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 ± 15,5 %. Der mittlere Wert (± SD) war für C_{max} 4,59 ± 1,5 µg/ml und für die AUC 55,8 ± 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



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 % Konfidenzintervall	p-Wert
HIV-1-RNA Log-Veränderung gegenüber Ausgangswert (log ₁₀ Kopien/ml)*	- 1,48	- 0,63	Kleinstes Quadratisches Mittel - 0,85	- 1,073; - 0,628	< 0,0001
CD4 +-Zellzahl Veränderung gegenüber Ausgangswert (Zellen/mm ³)#	+ 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†‡§	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.

‡ Aufgrund der Bewertung durch den Prüfarzt.

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

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 ₁₀ ¹ 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 ₁₀ ¹ Kopien/ml	83/392 (21,2 %)	14/190 (7,4 %)	44/392 (11,2 %)	8/190 (4,2 %)
Anzahl zuvor angewendeter antiretroviraler Arzneimittel ≤ 10 ¹	100/215 (46,5 %)	29/120 (24,2 %)	64/215 (29,8 %)	19/120 (15,8 %)
Anzahl zuvor angewendeter antiretroviraler Arzneimittel > 10 ¹	101/446 (22,6 %)	11/214 (5,1 %)	57/446 (12,8 %)	7/214 (3,3 %)
Kein wirksames antiretrovirales Arzneimittel in der Basistherapie ^{1,2}	9/112 (8,0 %)	0/53 (0 %)	4/112 (3,5 %)	0/53 (0 %)
1 wirksames antiretrovirales Arzneimittel in der Basistherapie ^{1,2}	56/194 (28,9 %)	7/95 (7,4 %)	34/194 (17,5 %)	3/95 (3,2 %)
≥ 2 wirksame antiretrovirale Arzneimittel in der Basistherapie ^{1,2}	130/344 (37,8 %)	32/183 (17,5 %)	77/334 (22,4 %)	22/183 (12,0 %)

¹ Absetzen der Therapie oder virologisches Nichtansprechen wird als Nichtansprechen betrachtet.

² Basierend auf der GSS-Auswertung.

(„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 ± 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 verdrängte 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 ± 0,28 l/h und die Eliminationshalbwertszeit 3,2 ± 0,42 Stunden. Nach einer subkutanen 90-mg-Dosis Enfuvirtid beträgt die Halbwertszeit von Enfuvirtid 3,8 ± 0,6 Stunden. Massebilanzstudien zur Bestimmung des/der Ausscheidungswege(s) von Enfuvirtid wurden beim Menschen nicht durchgeführt.

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



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_{max} lag bei $6,14 \pm 2,48 \mu\text{g/ml}$ und C_{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. Langzeit-

studien 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- γ -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 ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).
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 $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ 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

Dezember 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

60 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 60 Durchstechflaschen mit Lösungsmittel, 60 3-ml-Spritzen, 60 1-ml-Spritzen und 180 Alkoholtupfer **[N 2]**

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon (07624) 14-0
Telefax (07624) 1019

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt