

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Fuzeon 90 mg/ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Iedere flacon bevat 108 mg enfuvirtide.

Iedere ml gereconstitueerde oplossing bevat 90 mg enfuvirtide.

Hulpstof met bekend effect: natrium. Bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Voor een volledig overzicht van hulpstoffen, zie rubriek 6.1:

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Wit tot gebroken wit gevriesdroogd poeder.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Fuzeon is geïndiceerd, in combinatie met andere antiretrovirale middelen, voor de behandeling van HIV-1 geïnfecteerde patiënten, die eerder behandeld zijn en waarbij behandelingsregimes met tenminste één geneesmiddel uit elk van de volgende antiretrovirale geneesmiddelklassen: proteaseremmers, non-nucleoside reverse transcriptaseremmers en nucleoside reverse transcriptaseremmers gefaald hebben of die intolerant zijn voor eerder gebruikte antiretrovirale behandelcombinaties (zie rubriek 5.1).

Bij het vaststellen van een nieuw regime voor patiënten bij wie een antiretroviraal regime gefaald heeft, dienen de behandelingsgeschiedenis van de individuele patiënten en de patronen van mutaties geassocieerd met verschillende middelen zorgvuldig in overweging te worden genomen. Indien beschikbaar, dan kan het testen van resistentie passend zijn (zie rubriek 4.4 en 5.1).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Fuzeon dient voorgeschreven te worden door artsen die ervaring hebben met de behandeling van HIV-infecties.

#### Dosering

*Volwassenen en adolescenten  $\geq 16$  jaar:* De aanbevolen dosering van Fuzeon is 90 mg tweemaal daags subcutaan geïnjecteerd in bovenarm, dijbeen of buik.

In het geval dat een dosis van Fuzeon vergeten wordt, moet de patiënt geïnstrueerd worden om de dosis zo snel mogelijk toe te dienen. Echter, als het minder dan 6 uur voor de volgende vaste dosis is, dan moet de dosis worden overgeslagen.

*Ouderen:* Er is geen ervaring bij patiënten ouder dan 65 jaar.

*Kinderen  $\geq 6$  jaar en adolescenten:* De ervaring bij kinderen is beperkt (zie rubriek 5.2). In lopende klinische onderzoeken werd het doseringsschema gebruikt zoals weergegeven in tabel 1 hieronder.

**Tabel 1:     Pediatrische dosering**

<b>Gewicht (kg)</b>	<b>Dosis per injectie tweemaal daags (mg/dosis)</b>	<b>Injectie volume (90 mg enfuvirtide per ml)</b>
11,0 t/m 15,5	27	0,3 ml
15,6 t/m 20,0	36	0,4 ml
20,1 t/m 24,5	45	0,5 ml
24,6 t/m 29,0	54	0,6 ml
29,1 t/m 33,5	63	0,7 ml
33,6 t/m 38,0	72	0,8 ml
38,1 t/m 42,5	81	0,9 ml
≥ 42,6	90	1,0 ml

Fuzeon wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en effectiviteit (zie rubriek 5.2).

*Verminderde nierfunctie:* Er is geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met een verminderde nierfunctie. Dit geldt ook voor patiënten die gedialyseerd worden (zie rubriek 4.4 en 5.2).

*Verminderde leverfunctie:* Er zijn geen gegevens beschikbaar om een dosisaanbeveling te geven voor patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

#### Wijze van toediening

Fuzeon dient alleen via een subcutane injectie toegediend te worden. Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3    Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

### **4.4    Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Fuzeon dient gebruikt te worden als onderdeel van een combinatietherapie. Raadpleeg ook de samenvatting van de productkenmerken van de andere antiretrovirale geneesmiddelen die gebruikt worden in de combinatie. Evenals bij andere antiretrovirale middelen dient enfuvirtide optimaal gecombineerd te worden met andere antiretrovirale middelen waarvoor het virus van de patiënt gevoelig is (zie rubriek 5.1).

Patiënten moeten op de hoogte worden gebracht dat Fuzeon geen genezing biedt voor een HIV-1-infectie.

Dierstudies hebben aangetoond dat enfuvirtide enkele immuunfuncties zou kunnen onderdrukken (zie rubriek 5.3). In klinische studies werd een toename in aantal gezien van enkele bacteriële infecties, in het bijzonder van pneumonie bij patiënten die met Fuzeon werden behandeld. Echter een verhoogd risico op bacteriële pneumonie in relatie tot Fuzeongebruik is door daaropvolgende epidemiologische gegevens niet bevestigd.

Overgevoeligheidsreacties zijn in enkele gevallen geassocieerd met behandeling met enfuvirtide en in zeldzame gevallen keerde de overgevoeligheid terug bij hernieuwd gebruik. Voorvallen omvatten uitslag, koorts, misselijkheid en braken, rillingen, rigors, lage bloeddruk en verhoogde serum levertransaminasen in verschillende combinaties en mogelijk primaire immuuncomplexreacties, ademhalingsnood en glomerulonefritis. Patiënten die tekenen/symptomen van een systemische overgevoeligheidsreactie ontwikkelen moeten stoppen met de enfuvirtidebehandeling en zij moeten

onmiddellijk medisch onderzocht worden. Behandeling met enfuvirtide moet niet opnieuw gestart worden na systemische tekenen en symptomen die overeenkomen met een overgevoeligheidsreactie die beschouwd wordt als gerelateerd aan enfuvirtide. Er zijn geen risicofactoren geïdentificeerd die het optreden of de ernst van overgevoeligheid voor enfuvirtide zouden kunnen voorspellen.

Leverziekte: De veiligheid en werkzaamheid van enfuvirtide is niet specifiek bestudeerd bij patiënten met significante onderliggende leveraandoeningen. Patiënten met chronische hepatitis B en C en die behandeld worden met antiretrovirale therapie hebben een verhoogd risico van ernstige tot mogelijk fatale leverbijwerkingen. Enkele patiënten die deelnamen aan de Fase III onderzoeken hadden een co-infectie met hepatitis B/C. Bij deze patiënten verhoogde de toevoeging van Fuzeon de incidentie van stoornissen van de lever niet. In geval van gelijktijdige antivirale therapie voor hepatitis B of C wordt u ook verwezen naar de relevante productinformatie voor deze geneesmiddelen.

Toediening van Fuzeon aan niet HIV-1 geïnfecteerde personen kan antilichamen tegen enfuvirtide induceren die kruisreageren met HIV gp41. Dit kan resulteren in een vals-positieve HIV test met de anti-HIV ELISA test.

Er is geen ervaring bij patiënten met verminderde leverfunctie. Er zijn beperkte gegevens over gebruik door patiënten met een matig-ernstige tot ernstige nierfunctiestoornis en door dialysepatiënten. Fuzeon moet bij deze patiënten met voorzichtigheid gebruikt worden (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Immuunreacteriveringssyndroom: Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis carinii* pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig moet een behandeling worden ingesteld.

Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactiviteit kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

#### Osteonecrose:

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroiden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden HIV-infectie en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Er worden geen klinisch significante farmacokinetische interacties verwacht tussen enfuvirtide en gelijktijdig gegeven geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP450 enzymen.

#### Invloed van enfuvirtide op het metabolisme van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen:

In een *in vivo* humane metabolisme studie werd door enfuvirtide, in de aanbevolen dosering van 90 mg tweemaal daags, het metabolisme van substraten van CYP3A4 (dapson), CYP2D6 (debrisokine), CYP1A2 (caffèïne), CYP2C19 (mefenytioïne) en CYP2E1 (chlorzoxazone) niet geremd.

#### Involed van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op het enfuvirtide metabolisme:

In afzonderlijke farmacokinetische interactiestudies resulteerde gelijktijdige toediening van ritonavir (krachtige CYP3A4 remmer) of saquinavir in combinatie met een booster van ritonavir of van rifampicine (krachtige CYP3A4 inductor) niet in klinisch significante veranderingen van de farmacokinetiek van enfuvirtide.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken bij zwangere vrouwen. Dierproeven wijzen niet op schadelijke effecten voor de ontwikkeling van de foetus. Enfuvirtide moet alleen gebruikt worden tijdens de zwangerschap indien het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of enfuvirtide wordt uitgescheiden in moedermelk. Het wordt geadviseerd dat vrouwen **met hiv** hun baby's geen borstvoeding geven om overdracht van hiv te voorkomen en vanwege de mogelijke bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er is geen bewijs dat enfuvirtide de rijvaardigheid van de patiënt en het vermogen om machines te bedienen kan veranderen. Het bijwerkingenprofiel van enfuvirtide moet echter in overweging worden genomen (zie rubriek 4.8).

### **4.8 Bijwerkingen**

#### ***a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel***

Gegevens over de veiligheid verwijzen voornamelijk naar de gecombineerde 48-weeken gegevens uit de TORO 1 en TORO 2 studies (zie rubriek 5.1). Veiligheidsresultaten zijn uitgedrukt als het aantal patiënten met een bijwerking per 100 patiëntjaren van blootstelling (met uitzondering van reacties op de injectieplaats).

De meest frequent gemelde bijwerkingen waren reacties op de injectieplaats, diarree en misselijkheid. Over het algemeen werd geen toename in de frequentie of ernst van de meeste bijwerkingen gezien wanneer Fuzeon aan antiretrovirale behandelingen werd toegevoegd.

#### ***b. Overzichtstabel van bijwerkingen***

Tabel 2 toont bijwerkingen die met een hogere frequentie voorkomen bij patiënten die worden behandeld met Fuzeon + OB dan bij de patiënten die worden behandeld met alleen OB met een voor blootstelling gecorrigeerde toename van ten minste 2 patiënten met een bijwerking per 100 patiëntjaren. . Een statistisch significante toename werd gezien van pneumonie en lymfadenopathie. De meeste bijwerkingen waren van milde of matige intensiteit. Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens MedDRA systeem/orgaanklasse en frequentiecategorie. Frequentiecategorieën zijn gedefinieerd volgens de volgende classificatie: Zeer vaak  $\geq 1/10$ ; Vaak  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; Soms  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ; Zelden  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ; Zeer zelden  $< 1/10.000$ ; Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 2: Bijwerkingen toegeschreven aan behandeling met Fuzeon in de gecombineerde studies TORO 1 en TORO 2**

<b>Systeem-/orgaanklasse Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i> Vaak	sinusitis, huid papilloom, griep, pneumonie, oorinfectie
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i> Vaak	lymfadenopathie
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i> Vaak	verminderde eetlust, anorexie, hypertriglyceridemie, toename van triglyceriden in bloed, diabetes mellitus
<i>Psychische stoornissen</i> Vaak	angst, nachtmerrie, geïrriteerdheid
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i> Zeer vaak Vaak	perifere neuropathie hypoesthesie, aandachtsstoornis, tremor
<i>Oogaandoeningen</i> Vaak	conjunctivitis
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i> Vaak	vertigo
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i> Vaak	verstopte neus
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i> Vaak	pancreatitis, gastro-oesofageale reflux-ziekte
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i> Vaak	droge huid, seborroïsch eczeem, erythema, acne
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i> Vaak	myalgie
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i> Vaak	nephrolithiasis, haematurie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i> Zeer vaak Vaak	gewichtsverlies influenza-achtige ziektebeeld, asthenie

### **c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen**

#### **Reacties op de injectieplaats**

Reacties op de injectieplaats (ISRs) waren de meest frequent gemelde bijwerkingen en kwamen voor bij 98% van de patiënten (tabel 3). De overgrote meerderheid van ISRs trad op in de eerste week van toediening van Fuzeon en werd geassocieerd met milde tot matige(ernstige) pijn of ongemak op de

injectieplaats zonder dat dit de dagelijkse activiteiten beperkte. De ernst van de pijn en het ongemak namen niet toe met de duur van de behandeling. Over het algemeen hielden de klachten en symptomen 7 dagen of minder aan. Infecties van de injectieplaats (inclusief abces en cellulitis) kwamen voor bij 1,5% van de patiënten.

**Tabel 3: Samenvatting van individuele klachten/symptomen karakteristiek voor lokale reacties op de injectieplaats in de gecombineerde studies TORO 1 en TORO 2 (% patiënten)**

	N=663		
Stakingspercentageals gevolg van ISRs	4%		
Bijwerkingen-categorie	Fuzeon + geoptimaliseerde achtergrond <sup>a</sup>	% graad 3 bijwerkingen	% graad 4 bijwerkingen
Pijn/ongemak	96,1%	11,0% <sup>b</sup>	0% <sup>b</sup>
Erytheem	90,8%	23,8% <sup>c</sup>	10,5% <sup>c</sup>
Verharding	90,2%	43,5% <sup>d</sup>	19,4% <sup>d</sup>
Knobbeltjes en cysten	80,4%	29,1% <sup>e</sup>	0,2% <sup>e</sup>
Pruritus	65,2%	3,9% <sup>f</sup>	n.v.t.
Ecchymosis	51,9%	8,7% <sup>g</sup>	4,7% <sup>g</sup>

<sup>a</sup>alle graderingen van ernst.

<sup>b</sup>Graad 3 = ernstige pijn die pijnstillers vereist (of verdovende pijnstillers ≤ 72 uur) en/of normale activiteiten beperkt; Graad 4 = ernstige pijn die ziekenhuisopname of verlenging van ziekenhuisopname vereist, die resulteert in overlijden of blijvende of significante invaliditeit, die levensbedreigend is of die medisch significant is.

<sup>c</sup>Graad 3 = ≥ 50 mm maar < 85 mm gemiddelde diameter; Graad 4 = ≥ 85 mm gemiddelde diameter.

<sup>d</sup>Graad 3 = ≥ 25 mm maar < 50 mm gemiddelde diameter; Graad 4 = ≥ 50 mm gemiddelde diameter.

<sup>e</sup>Graad 3 = ≥ 3 cm; Graad 4 = indien drainage.

<sup>f</sup>Graad 3 = ongevoelig voor plaatselijke behandeling of orale of parenterale behandeling vereisend; Graad 4 = niet gedefinieerd.

<sup>g</sup>Graad 3 = > 3 cm maar ≤ 5 cm; Graad 4 = > 5 cm.

Daarnaast is een klein aantal overgevoelighedsreacties toegeschreven aan enfuvirtide en in enkele gevallen kwamen deze na hernieuwde blootstelling terug (zie rubriek 4.4).

### Overige bijwerkingen

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden HIV-infectie of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

Als peptide kan enfuvirtide cutane amyloïdose op de injectieplaats veroorzaken.

### Laboratoriumafwijkingen

De meerderheid van de patiënten had geen verandering in de toxiciteitsgraad van een laboratoriumparameter gedurende de studie, behalve voor die patiënten die in tabel 4 genoemd zijn. Tot en met week 48 kwam eosinofilie [hoger dan de bovengrens van normaal (ULN) van  $> 0,7 \times 10^9/l$ ] voor in een hogere mate onder patiënten in de Fuzeon + OB groep (12,4 patiënten met deze bijwerking per 100 patiënt-jaren) in vergelijking met de OB groep alleen (5,6 patiënten met deze bijwerking per 100 patiënt-jaren). Wanneer een hogere drempel voor eosinofilie ( $> 1,4 \times 10^9/l$ ) gebruikt werd, is de blootstellingsdrempel van de patiënten in beide groepen gelijk (1,8 patiënten met bijwerking per 100 patiënt-jaren).

**Tabel 4: Graad 3 & 4 laboratoriumafwijkingen onder patiënten op Fuzeon + OB en OB therapie alleen aangepaste blootstelling, gemeld bij meer dan 2 patiënten met bijwerking per 100 patiënt-jaren**

Laboratoriumwaarden Gradatie	Fuzeon + OB therapie Per 100 patiënt-jaren	OB alleen therapie Per 100 patiënt-jaren
<b>n</b> (Totale blootstelling patiënt-jaren)	<b>663</b> (557,0)	<b>334</b> (162,1)
ALAT		
Gr. 3 (> 5-10 x ULN)	4,8	4,3
Gr. 4 (> 10 x ULN)	1,4	1,2
Hemoglobine		
Gr. 3 (6,5-7,9 g/dL)	2,0	1,9
Gr. 4 (< 6,5 g/dL)	0,7	1,2
Creatinefosfokinase		
Gr. 3 (> 5-10 x ULN)	8,3	8,0
Gr. 4 (> 10 x ULN)	3,1	8,6

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd. De hoogste dosis tijdens een klinische studie aan 12 patiënten toegediend, was 180 mg subcutaan als enkelvoudige dosis. Deze patiënten ervoeren geen bijwerkingen die niet bij de aanbevolen dosis gezien werden. In een Early Access Program studie, kreeg een patiënt eenmalig 180 mg Fuzeon toegediend als een enkelvoudige dosis. Hij heeft daarvan geen bijwerkingen ondervonden.

Er is geen specifiek antidotum voor overdosering met enfuvirtide. Behandeling van overdosis dient te bestaan uit algemene ondersteunende maatregelen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere antivirale middelen, ATC-code: J05AX07

Werkingsmechanisme: Enfuvirtide is een middel uit de therapeutische klasse die fusieremmers wordt genoemd. Het is een remmer van de structurele herschikking van HIV-1 gp41 en functioneert door specifiek extracellulair te binden aan dit viruseiwit en daardoor fusie tussen het virale celmembraan en het target celmembraan te blokkeren om de binnenkomst van het virale RNA in de targetcel te voorkomen.

In vitro antivirale activiteit: De gevoeligheid voor enfuvirtide van 612 HIV recombinanten die de env genen bevatten van HIV RNA monsters bij baseline afgenomen van patiënten in fase III studies, gaven een geometrisch gemiddelde EC<sub>50</sub> van 0,259 µg/ml (geometrisch gemiddelde + 2SD = 1,96 µg/ml) in een recombinant fenotype HIV entry assay. Enfuvirtide remde ook de HIV-1 envelop gemiddelde cel-cel fusie. Studies naar combinaties van enfuvirtide met representatieve vertegenwoordigers van de verschillende antiretrovirale klassen toonden additieve tot synergistische antivirale activiteiten en ze toonden een afwezigheid van antagonisme aan. De relatie tussen de *in vitro* gevoeligheid van HIV-1 voor enfuvirtide en remming van HIV-1 replicatie bij mensen is niet vastgesteld.



Antiretrovirale geneesmiddelresistentie: Onvolledige virale suppressie kan leiden tot geneesmiddelresistentie voor één of meerdere componenten van de regimes.

In vitro resistentie tegen enfuvirtide: Er zijn HIV-1 isolaten met gereduceerde gevoeligheid voor enfuvirtide, die substituties bezitten in de aminozuren 36-38 van het gp41 ectodomein *in vitro* geselecteerd. Deze substituties werden gecorreleerd aan wisselende mate van gereduceerde gevoeligheid voor enfuvirtide van HIV site-directed mutanten.

In vivo resistentie tegen enfuvirtide: In Fase III klinische studies vertoonden HIV-recombinanten die de env genen bevatten van HIV RNA monsters, genomen bij 187 patiënten tot 24 weken, een > 4-voudige verminderde gevoeligheid voor enfuvirtide in vergelijking met de corresponderende monsters van voor de behandeling. Hiervan droegen 185 (98,9%) env genen, specifieke substituties in de regio's van aminozuur 36 – 45 van gp41. De waargenomen substituties bevonden zich in afnemende frequentie op aminozuurposities 38, 43, 36, 40, 42 en 45. Specifieke enkelvoudige substituties op deze residuen van gp41 resulteerden elk in een aantal verminderingen in recombinant virale gevoeligheid voor enfuvirtide ten opzichte van de uitgangswaarde. De belangrijkste geometrische veranderingen varieerden van 15,2-voudig voor V38M tot 41,6-voudig voor V38A. Er waren onvoldoende voorbeelden van meervoudige substituties om enig consistent patroon van substituties of om hun effect op virale gevoeligheid voor enfuvirtide te bepalen. De relatie van deze substituties tot de *in vivo* effectiviteit van enfuvirtide is niet vastgesteld. Vermindering in virale gevoeligheid was gecorreleerd aan de mate van resistentie tegen achtergrondtherapie vóór de behandeling. (zie tabel 6).

Kruisresistentie: Vanwege het nieuwe virale target is enfuvirtide *in vitro* even actief tegen laboratorium en klinische wildtype isolaten als tegen isolaten met resistentie tegen middelen uit 1, 2 of 3 andere antiretrovirale klassen (nucleoside reverse transcriptase remmers, non-nucleoside reverse transcriptase remmers en proteaseremmers). De verwachting is ook niet dat mutaties in aminozuren 36-45 van gp41 die resistentie geven tegen enfuvirtide, kruisresistentie geven tegen andere klassen van antiretrovirale middelen.

#### Klinische farmacodynamische gegevens

Studies bij met antiretrovirale middelen voorbehandelde patiënten: Het klinische effect van Fuzeon (in combinatie met andere antiretrovirale middelen) op plasma HIV RNA spiegels en CD4 aantallen werd in twee gerandomiseerde, multi-center, gecontroleerde studies van Fuzeon (TORO-1 en TORO-2) gedurende 48 weken, onderzocht. 995 patiënten behoren tot de intent-to-treat populatie. Patiënten demografie heeft een mediaan baseline HIV-1 RNA van 5,2 log<sub>10</sub> kopieën/ml en 5,1 log<sub>10</sub> kopieën/ml en een mediaan baseline CD4 cellen aantal van 88 cellen/ mm<sup>3</sup> en 97 cellen/mm<sup>3</sup> respectievelijk voor Fuzeon + OB en voor OB. Patiënten waren voorbehandeld met een mediaan aantal van 12 antiretrovirale middelen en voor een mediane duur van 7 jaar. Alle patiënten kregen een geoptimaliseerd achtergrond (OB) regime bestaande uit 3 tot 5 antiretrovirale middelen geselecteerd op basis van de behandelingsgeschiedenis van de patiënt en op basis van genotypische en fenotypische resistentie bepalingen.

Het deel van de patiënten met < 400 kopieën/ ml in week 48 was 30,4% onder patiënten op de Fuzeon + OB regime in vergelijking met 12% onder de patiënten op OB regime alleen. De gemiddelde toename in CD4 celtaal was groter bij de patiënten op het Fuzeon + OB regime dan bij de patiënten op OB regime alleen (zie tabel 5).

**Tabel 5: Resultaten van gerandomiseerde behandeling op week 48 (gecombineerde studies TORO 1 en TORO 2, ITT)**

Resultaten	Fuzeon + OB 90 mg bid (N=661)	OB (N=334)	Behandeling sverschil	95% vertrouwen sinterval	p-waarde
HIV-1 RNA Log verandering t.o.v. baseline (log <sub>10</sub> kopieën/ml)*	-1,48	-0,63	LSM -0,85	-1,073, - 0,628	<.0001
CD4+ cel aantal Verandering t.o.v. baseline (cellen/mm <sup>3</sup> ) #	+91	+45	LSM 46,4	25,1, 67,8	<.0001
HIV RNA $\geq 1$ log daling t.o.v. baseline**	247 (37,4%)	57 (17,1%)	verschil ratio 3,02	2,16, 4,20	<.0001
HIV RNA < 400 kopieën/ml**	201 (30,4%)	40 (12,0%)	verschil ratio 3,45	2,36, 5,06	<.0001
HIV RNA < 50 kopieën/ml**	121 (18,3%)	26 (7,8%)	verschil ratio 2,77	1,76, 4,37	<.0001
Behandelingsstop door bijwerkingen/intercurrente ziekte/labs†	9%	11%			
Behandelingsstop door injectieplaats reacties†	4%	N/A			
Behandelingsstop om andere redenen†φ§	13%	25%			

\* Gebaseerd op resultaten van gepoolde gegevens van de ITT-populatie in TORO 1 en TORO 2, virale load op 48 weken bij personen die niet terugkwamen voor follow-up, bij wie de behandeling was gestaakt of bij wie het virologisch falen vervangen was door hun laatste observatie (LOCF).

# Laatste waarden carried forward.

\*\* M-H test: behandeling gestopt of virologisch falen gezien als falers.

† Percentages gebaseerd op Fuzeon + OB (N=663) en OB (N=334) groepen. Noemer voor non-switch patiënten: N=112.

φ Volgens het oordeel van de onderzoeker.

§ Bevat behandelingsstop vanwege verlies voor follow-up, weigering van behandeling en andere redenen.

Fuzeon + OB therapie werd geassocieerd met een groter deel patiënten die < 400 kopieën/ml (of < 50 kopieën/ml) bereikten ten opzichte van alle subgroepen op baseline CD4, baseline HIV-1 RNA, aantal vorige antiretrovirale (ARVs) of het aantal actieve ARVs in het OB regime. Echter patiënten met baseline CD4 > 100 cellen/mm<sup>3</sup>, baseline HIV-1 RNA < 5.0 log<sub>10</sub> kopieën/ml, ≤ 10 eerdere AVR's, en/of andere actieve ARV's in hun OB regime bereiken eerder een HIV-1 RNA van < 400 kopieën/ml (of < 50 kopieën/ml) in een van beide behandelingen (zie tabel 6).

**Tabel 6: Deel van de patiënten met < 400 kopieën/ml en < 50 kopieën/ml in week 48 per subgroep (gecombineerd (TORO 1 en TORO 2, ITT))**

Subgroepen	HIV-1 RNA < 400 kopieën/ml		HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml	
	Fuzeon + OB 90 mg bid (N=661)	OB (N=334)	Fuzeon + OB 90 mg bid (N=661)	OB (N=334)
Baseline HIV-1 RNA < 5.0 log <sub>10</sub> <sup>1</sup> kopieën/ml	118/269 (43,9%)	26/144 (18,1%)	77/269 (28,6%)	18/144 (12,5%)
Baseline HIV-1 RNA ≥ 5.0 log <sub>10</sub> <sup>1</sup> kopieën/ml	83/392 (21,2%)	14/190 (7,4%)	44/392 (11,2%)	8/190 (4,2%)
Totaal eerdere ARVs ≤ 10 <sup>1</sup>	100/215 (46,5%)	29/120 (24,2%)	64/215 (29,8%)	19/120 (15,8%)
Totaal eerdere ARVs > 10 <sup>1</sup>	101/446 (22,6%)	11/214 (5,1%)	57/446 (12,8%)	7/214 (3,3%)
0 Actieve ARVs in achtergrond <sup>1,2</sup>	9/112 (8,0%)	0/53 (0%)	4/112 (3,5%)	0/53 (0%)
1 Actieve ARV in OB <sup>1,2</sup>	56/194 (28,9%)	7/95 (7,4%)	34/194 (17,5%)	3/95 (3,2%)
≥ 2 Actieve ARVs in OB <sup>1,2</sup>	130/344 (37,8%)	32/183 (17,5%)	77/334 (22,4%)	22/183 (12,0%)

<sup>1</sup> Behandeling gestopt of virologisch falen wordt beschouwd als falen.

<sup>2</sup> Gebaseerd op GSS score.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische gegevens van enfuvirtide zijn onderzocht bij HIV-1 geïnfecteerde volwassenen en kinderen.

**Absorptie:** De absolute biologische beschikbaarheid na subcutane toediening van enfuvirtide 90 mg in de buik was  $84,3 \pm 15,5\%$ . De gemiddelde ( $\pm$  SD)  $C_{\max}$  was  $4,59 \pm 1,5$  µg/ml en de AUC was  $55,8 \pm 12,1$  µg\*uur/ml. De subcutane absorptie van enfuvirtide is evenredig aan de toegediende dosis voor het doseringsgebied van 45 tot 180 mg. De subcutane absorptie bij de 90 mg dosis is vergelijkbaar wanneer het geïnjecteerd wordt in buik, dijbeen of bovenarm. In vier afzonderlijke studies (N=9 tot 12) varieerde de gemiddelde steady state plasma dalspiegel van 2,6 tot 3,4 µg/ml.

**Distributie:** Het steady state verdelingsvolume was met intraveneuze toediening van een 90 mg dosis enfuvirtide  $5,5 \pm 1,1$  liter. Enfuvirtide is voor 92% gebonden aan plasma-eiwitten in HIV-geïnfecteerd plasma over een plasmaspiegelbereik van 2 tot 10 µg/ml. Het is voornamelijk gebonden aan albumine en in mindere mate aan  $\alpha$ -1 zuur glycoproteïne. In *in vitro* studies werd enfuvirtide niet door andere geneesmiddelen van zijn bindingsplaats verdrongen. Bovendien verdrong enfuvirtide andere geneesmiddelen niet van hun bindingsplaats. Bij HIV-patiënten bleken de enfuvirtidespiegels in het cerebrospinale vocht verwaarloosbaar laag.

**Metabolisme:** Omdat enfuvirtide een peptide is, wordt verwacht dat het wordt afgebroken tot zijn afzonderlijke aminozuren met vervolgens hergebruik van de aminozuren in het lichaam. *In vitro* humane microsomale studies en *in vivo* studies tonen aan dat enfuvirtide geen remmer is van CYP450 enzymen. In *in vitro* humane microsomale en hepatocyttaire studies resulteert de hydrolyse van de amide groep van het C-terminale aminozuur fenylalanine in een gedeamideerd metaboliet en de vorming van deze metaboliet is onafhankelijk van NADPH. Deze metaboliet wordt na toediening van enfuvirtide gedetecteerd in humaan plasma met een AUC variërend van 2,4 tot 15% van de enfuvirtide AUC.

Eliminatie: De klaring van enfuvirtide na intraveneuze toediening van 90 mg was  $1,4 \pm 0,28$  l/uur en de eliminatiehalfwaardetijd was  $3,2 \pm 0,42$  uur. Na een 90 mg subcutane dosis enfuvirtide is de eliminatiehalfwaardetijd van enfuvirtide  $3,8 \pm 0,6$  uur. Bij mensen zijn geen massabalansstudies uitgevoerd om de eliminatieroutes van enfuvirtide te bepalen.

Verminderde leverfunctie: De farmacokinetiek van enfuvirtide is niet bestudeerd bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

Verminderde nierfunctie: Analyse van plasmaspiegel-gegevens van patiënten in klinische studies toonde aan dat de klaring van enfuvirtide niet in klinisch relevante mate beïnvloed wordt bij patiënten met een lichte tot matig-ernstige verminderde nierfunctie. Uit een onderzoek bij mensen met verminderde nierfunctie bleek dat de AUC van enfuvirtide gemiddeld met 43-62% toenam bij patiënten met ernstige of terminale nierziekte, vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie. Hemodialyse had geen significant effect op de klaring van enfuvirtide. Minder dan 13% van de dosis werd verwijderd tijdens hemodialyse. Het is niet nodig de dosis aan te passen bij patiënten met verminderde nierfunctie.

Ouderen: De farmacokinetiek van enfuvirtide is niet formeel onderzocht bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Geslacht en gewicht: Analyse van plasmaspiegelgegevens van patiënten in klinische studies toonde aan dat de klaring van enfuvirtide 20% lager is bij vrouwen dan bij mannen, onafhankelijk van het gewicht. De klaring is verhoogd met toenemend lichaamsgewicht onafhankelijk van het geslacht (20% hoger bij een patiënt van 100 kg en 20% lager bij een patiënt van 40 kg in vergelijking met een patiënt van 70 kg). Deze veranderingen zijn echter niet klinisch significant en een dosisaanpassing is niet vereist.

Ras: Analyse van plasmaspiegelgegevens van patiënten in klinische studies toonde aan dat de klaring van enfuvirtide niet anders was bij Afro-Amerikanen dan bij Kaukasiërs. Andere PK studies suggereren dat er geen verschil is tussen Aziaten en Kaukasiërs na aanpassing van de blootstelling voor het lichaamsgewicht.

Pediatrische patiënten: De farmacokinetiek van enfuvirtide is bestudeerd bij 37 pediatrische patiënten. Een dosis van 2 mg/kg bid (maximum 90 mg bid) leverde plasmaspiegels van enfuvirtide op die vergelijkbaar zijn met de waarden die verkregen zijn bij volwassen patiënten die een 90 mg bid dosering kregen. Bij 25 pediatrische patiënten variërend in de leeftijd van 5 tot 16 jaar die een dosis van 2 mg/kg bid kregen in bovenarm, dijbeen of buik was de gemiddelde steady state AUC  $54,3 \pm 23,5$  µg\*uur/ml,  $C_{max}$  was  $6,14 \pm 2,48$  µg/ml, en  $C_{dal}$  was  $2,93 \pm 1,55$  µg/ml.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en laat-embryonale ontwikkeling. Lange termijn carcinogeniciteitsstudies bij dieren zijn niet uitgevoerd.

Onderzoeken bij cavia's tonen aan dat enfuvirtide mogelijk contactovergevoeligheid van het vertraagde type kan veroorzaken. Bij een ratmodel naar de weerstand tegen influenza-infectie is een vermindering van de IFN- $\gamma$  productie waargenomen. De weerstand tegen influenza en streptokokkeninfectie bij ratten was slechts matig onderdrukt. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Poeder

Natriumcarbonaat  
Mannitol  
Natriumhydroxide  
Zoutzuur

#### Oplosmiddel

Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Poeder

5 jaar

#### Oplosmiddel

5 jaar

#### Houdbaarheid na reconstitutie.

Na reconstitutie: Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond voor 48 uur bij 5 °C wanneer het beschermd wordt tegen licht.

Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk gebruikt te worden. Indien het niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zijn gewoonlijk niet langer dan 24 uur bij 2 °C-8 °C, tenzij reconstitutie heeft plaats gevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

#### Poeder

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht. Voor bewaarcondities van het opgeloste geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

#### Oplosmiddel

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

### Poeder

Flacon: 3 ml flacon, kleurloos glas type I  
Sluiting: lyofilisaat stop, rubber (latex vrij)  
Afdichting: aluminium afdichting met afwipdopje

### Oplosmiddel

Flacon: 2 ml flacon, kleurloos glas type I  
Sluiting: rubberen stop (latex vrij)  
Afdichting: aluminium afdichting met afwipdopje

### Verpakkingsgrootten

60 flacons poeder voor oplossing voor injectie  
60 flacons oplosmiddel  
60 3 ml injectiespuiten  
60 1 ml injectiespuiten  
180 alcoholdoekjes

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en reconstitutie

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Patiënten moeten voor het eerste gebruik van Fuzeon door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg geïnstrueerd worden over het gebruik en toediening van Fuzeon.

Fuzeon dient alleen gereconstitueerd te worden met 1,1 ml water voor injecties. Patiënten moeten geïnstrueerd worden om het water voor injecties toe te voegen en dan zachtjes met de top van hun vinger tegen de flacon te tikken totdat het poeder begint op te lossen. **Zij mogen de flacon nooit schudden of kantelen om te mengen. Dit veroorzaakt overmatig schuimen.** Nadat het poeder begint op te lossen, kunnen ze de flacon opzij zetten om het poeder volledig te laten oplossen. Het kan tot 45 minuten duren totdat het poeder opgelost is in de oplossing. De flacon mag door de patiënt voorzichtig tussen de handen gerold worden na het toevoegen van het water voor injectie tot het volledig is opgelost en dit kan de tijd verkorten die nodig is om het poeder op te lossen. Voordat de oplossing opgezogen wordt voor de toediening, moet de patiënt de flacon met het oog inspecteren om er zeker van te zijn dat de inhoud volledig is opgelost, helder is en vrij van luchtbellen of deeltjes. Als er aanwijzingen zijn voor deeltjes dient de flacon niet gebruikt te worden en dient deze weggegooid te worden of geretourneerd aan de apotheek.

De flacons met oplosmiddel bevatten 2 ml water voor injecties, waarvan 1,1 ml opgezogen moet worden voor reconstitutie van het poeder. Patiënten moeten er op gewezen worden dat het restant in de flacons met oplosmiddel weggegooid dient te worden.

Fuzeon bevat geen conserveermiddel. Eenmaal gereconstitueerd moet de oplossing onmiddellijk geïnjecteerd worden. Indien de gereconstitueerde oplossing niet direct geïnjecteerd kan worden, moet deze tot gebruik in de koelkast bewaard worden. Deze oplossing moet dan binnen 24 uur gebruikt worden. Gekoelde gereconstitueerde oplossing moet vóór injectie op kamertemperatuur gebracht worden.

1 ml van de gereconstitueerde oplossing moet subcutaan geïnjecteerd worden in bovenarm, buik of dijbeen. De injectie moet gegeven worden op een andere plaats dan de vorige injectie en op een plaats waar op het moment van injectie geen injectieplaatsreactie is opgetreden. Een flacon is slechts geschikt voor eenmalig gebruik. Ongebruikte porties dienen weggegooid te worden.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Duitsland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/03/252/001

**9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning :	27 mei 2003
Datum van laatste verlenging:	27 mei 2008

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**



**A. FABRIKANT(EN)VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Roche Pharma AG, Emil-Barrell-Str. 1, D-79639 Grenzach-Wyhlen, Duitsland

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (Zie bijlage I: samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Fuzeon 90 mg/ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
Enfuvirtide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF**

Elke flacon bevat 108 mg enfuvirtide.  
1 ml gereconstitueerde oplossing bevat 90 mg enfuvirtide.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Elke flacon met poeder bevat tevens natriumcarbonaat (anhydraat), mannitol, natriumhydroxide en zoutzuur.  
Elke flacon oplosmiddel bevat 2 ml water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud van de verpakking:  
60 flacons met poeder voor oplossing voor injectie  
60 flacons met oplosmiddel  
60 3 ml injectiespuiten  
60 1 ml injectiespuiten  
180 alcoholdoekjes

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Subcutaan gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaar de flacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht  
Na reconstitutie bewaren in een koelkast.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN  
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE  
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

De resterende hoeveelheid water voor injecties in de flacon met oplosmiddel moet, na opzuigen van  
1,1 ml, weggegooid worden

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/03/252/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

<b>17.    UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE</b>
--

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

<b>18.    UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b>
--

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**PRIMAIRE BUITENVERPAKKING VOOR FUZEON FLACONS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Fuzeon 90 mg/ml poeder voor oplossing voor injectie  
Enfuvirtide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF**

Elke flacon bevat 108 mg enfuvirtide.  
1 ml gereconstitueerde oplossing bevat 90 mg enfuvirtide.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Elke flacon bevat tevens natriumcarbonaat (anhydraat), mannitol, natriumhydroxide en zoutzuur.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor oplossing voor injectie  
60 flacons met poeder voor oplossing voor injectie

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Subcutaan gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht  
Na reconstitutie bewaren in een koelkast.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/03/252/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**FUZEON FLACON ETIKET**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

Fuzeon 90 mg/ml poeder voor oplossing voor injectie  
Enfuvirtide  
Subcutaan gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

108 mg enfuvirtide

**6. OVERIGE**

<b>GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD</b> <b>PRIMAIRE BUITENVERPAKKING VOOR FLACONS MET WATER VOOR INJECTIES</b>
---

<b>1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL</b>
-------------------------------------

Oplosmiddel voor oplossing  
Water voor injecties

<b>2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF</b>
-------------------------------------

<b>3. LIJST VAN HULPSTOFFEN</b>
---------------------------------

<b>4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD</b>
---

Oplosmiddel voor parenteraal gebruik  
Deze verpakking bevat 60 flacons met 2 ml water voor injecties

<b>5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)</b>
---

Dit water voor injecties is bestemd voor de reconstitutie van Fuzeon 90 mg/ml poeder voor oplossing voor injectie om een oplossing voor subcutaan gebruik te verkrijgen  
Lees voor het gebruik de bijsluiter

<b>6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN</b>
--

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

<b>7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG</b>
--

<b>8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM</b>
----------------------------------

EXP

<b>9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING</b>
--

<b>10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)</b>
---

De resterende hoeveelheid water voor injecties in de flacon met oplosmiddel moet, na opzuigen van 1,1 ml, weggegooid worden

<b>11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN</b>
--

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Duitsland

<b>12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN</b>
--

EU/1/03/252/001

<b>13. BATCHNUMMER</b>
------------------------

Lot

<b>14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING</b>
---

Geneesmiddel op medisch voorschrift

<b>15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK</b>
-------------------------------------

<b>16. INFORMATIE IN BRAILLE</b>
----------------------------------

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

<b>17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE</b>
---

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

<b>18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b>
---

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**WATER VOOR INJECTIE FLACON ETIKET**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

Oplosmiddel voor oplossing  
Water voor injecties  
Subcutaan gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

2 ml

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Fuzeon 90 mg/ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie** Enfuvirtide

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Fuzeon en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
7. **Stap-voor-stap instructie voor het injecteren van Fuzeon**

#### **1. Wat is Fuzeon en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is Fuzeon?**

Fuzeon bevat de actieve stof 'enfuvirtide' en het behoort tot de groep van geneesmiddelen die 'antiretrovirale middelen' genoemd worden.

##### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Fuzeon wordt gebruikt voor de behandeling van Humaan Immuundeficiëntie Virus (HIV) - in combinatie met andere retrovirale middelen bij personen die besmet zijn met HIV.

- Uw arts heeft u Fuzeon voorgeschreven om uw HIV-infectie onder controle te houden.
- Fuzeon biedt geen genezing voor HIV-infectie.

##### **Hoe werkt Fuzeon?**

HIV valt cellen aan in uw bloed die CD4 of T cellen genoemd worden. Het virus moet contact maken met deze cellen, en in deze cellen komen, om zich te kunnen vermeerderen. Fuzeon helpt dit te voorkomen.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Wanneer u twijfelt, vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Fuzeon gaat gebruiken.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt :

- wanneer u ooit longproblemen heeft gehad
- wanneer u ooit nierproblemen heeft gehad
- wanneer u chronische hepatitis B of -C of een andere leverziekte heeft – u kunt dan ernstige leverproblemen krijgen tijdens gebruik van dit middel.

## **Verschijnselen van eerdere infecties**

Bij sommige patiënten met een vergevorderde HIV-infectie (AIDS) die al eens eerder opportunistische infecties hebben gehad, kunnen zich kort na het starten van een anti-HIV-therapie, klachten en symptomen voordoen van een ontsteking door eerdere infecties. Vermoedelijk zijn deze symptomen het gevolg van herstel van het immuunsysteem (van het lichaam). Dit herstel zorgt ervoor dat het lichaam in staat is infecties te bestrijden die er eventueel, zonder duidelijke symptomen, al waren. Vertel het onmiddellijk uw arts als u infectieverschijnselen krijgt.

## **Verschijnselen van auto-immuunziekten**

Naast opportunistische infecties, kunnen ook auto-immuunziekten (een aandoening die ontstaat wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt) optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw HIV-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat u symptomen van een infectie krijgt of andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de vereiste behandeling onmiddellijk contact op met uw arts.

## **Patiënten met leverziekte**

Patiënten met chronische hepatitis B of -C die behandeld worden met anti-HIV therapie, hebben een verhoogd risico op ernstige leverproblemen. Overleg met uw arts als u een leverziekte heeft gehad.

## **Botaandoening (osteonecrose)**

Sommige patiënten die een anti-HIV combinatiebehandeling krijgen, kunnen een botaandoening ontwikkelen die osteonecrose wordt genoemd. In dat geval sterft het botweefsel af door verlies van bloedtoevoer naar het bot.

- Teken van osteonecrose zijn stijfheid en pijn in gewrichten (vooral in de heup, knie en schouder) en moeilijk kunnen bewegen. Wanneer u een van deze verschijnselen opmerkt, informeer uw arts.
- Risicofactoren voor het ontwikkelen van deze aandoening zijn onder andere: hoe lang u anti-HIV middelen gebruikt, of u corticosteroïden gebruikt, hoeveel alcohol u drinkt, hoe goed uw immuunsysteem werkt en of u overgewicht heeft.

## **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Fuzeon nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker, of verpleegkundige. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die zonder voorschrift verkrijgbaar zijn en medicinale kruiden. Het is aangetoond dat Fuzeon geen interactie heeft met uw andere anti-HIV-middelen of rifampicine (een antibioticum).

## **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

U kunt Fuzeon gebruiken met of zonder voedsel. U moet echter nog wel de aanwijzingen in de bijsluiters van de andere geneesmiddelen die u gebruikt opvolgen.

## **Zwangerschap en borstvoeding**

- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. U mag Fuzeon niet gebruiken tenzij dit specifiek aan u is verteld door uw arts.
- Heeft u hiv? Geef dan geen borstvoeding. Het hiv-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook hiv krijgen. Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? Vraag dan zo snel mogelijk aan uw arts of dit mag.

## **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Fuzeon is niet getest op de effecten op uw rijvaardigheid of uw gebruik van gereedschap of machines. Indien u zich duizelig voelt terwijl u Fuzeon gebruikt, mag u niet rijden en geen gereedschap of machines gebruiken.

## **Fuzeon bevat natrium**

Fuzeon bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Hoe moet u Fuzeon klaarmaken en injecteren?**

Fuzeon moet net onder de huid als een injectie gegeven worden, dit heet ‘subcutane’ injectie. In rubriek 7 staat hoe u Fuzeon moet klaarmaken en hoe u zichzelf een injectie moet geven.

### **Hoeveel moet u gebruiken?**

- De aanbevolen dosering voor volwassenen en adolescenten (16 jaar en ouder) is 90 mg tweemaal daags.
- Het wordt gegeven als een 1 ml injectie net onder de huid.
- Het beste kunt u Fuzeon iedere dag op hetzelfde tijdstip gebruiken.
- Probeer de dosistoedieningen met gelijke tussenpozen te verspreiden over de dag zoals dat voor u het beste uitkomt - bijvoorbeeld meteen in de ochtend en dan in de vroege avond.

Lees ook de aanvullende aanwijzingen over het gebruik van Fuzeon aan het einde van deze bijsluiter (rubriek 7). Daar vindt u aanwijzingen voor het klaarmaken van Fuzeon en hoe u zichzelf een injectie moet geven.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Als u te veel Fuzeon heeft gebruikt vertel het dan uw arts of ga meteen naar een ziekenhuis. Neem de geneesmiddelverpakking mee.

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

- Bent u vergeten een dosis toe te dienen, neem deze dan zodra u het zich herinnert. Als het echter minder dan 6 uur vóór het tijdstip is waarop u uw volgende gebruikelijke dosis gaat nemen, sla dan de gemiste dosis over.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

- Blijf uw geneesmiddel gebruiken totdat uw arts aangeeft om te stoppen. Als u stopt met het gebruik en er is een onderbreking in uw behandeling kan dit de kans op resistentie van HIV in uw bloed voor Fuzeon vergroten. Dit is minder waarschijnlijk als u het regelmatig gebruikt zonder onderbrekingen in de behandeling.
- Het HIV-virus in uw bloed kan uiteindelijk resistent worden voor Fuzeon. Indien dit zich voordoet dan kan de hoeveelheid virus in uw bloed gaan toenemen. Dit kan het moment zijn waarop uw arts besluit om u niet langer te behandelen met Fuzeon. Dit moet uw arts dan met u overleggen.



Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**Stop onmiddellijk met het gebruik van Fuzeon en neem direct contact op met een arts wanneer u de volgende ernstige bijwerkingen krijgt – u kunt dringend medische hulp nodig hebben:**

- Allergische reacties (overgevoeligheid) – mogelijke symptomen zijn: huiduitslag, hoge temperatuur of rillingen, misselijkheid of braken, zweten of beven.

Deze bijwerking komt zelden voor (treft minder dan 1 op de 1.000 personen). Het krijgen van deze symptomen geeft niet met zekerheid aan dat u allergisch bent voor dit geneesmiddel.

#### **Vertel het uw arts als u bijwerkingen krijgt op de injectieplaats**

De meest voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 personen), zijn problemen op de plaats (op uw lichaam) waar u geïnjecteerd heeft. U zult waarschijnlijk 1 of meerdere van de volgende mild- tot matig-ernstige reacties ervaren:

- roodheid
- zwelling
- jeukend gevoel
- blauwe plekken
- verharde huid of bulten
- pijn, beurs gevoel of gevoelig

Deze reacties kunnen optreden tijdens de eerste week van de behandeling en duren meestal niet langer dan 7 dagen. Daarna worden ze over het algemeen niet erger. Wanneer u een van deze reacties ervaart stop dan niet met het gebruik van Fuzeon maar vertel het uw arts als u zich zorgen maakt.

Reacties kunnen erger zijn wanneer injecties herhaald worden op dezelfde plaats op het lichaam. Ze kunnen ook erger zijn wanneer de injectie dieper wordt gegeven dan de bedoeling is (bijvoorbeeld in een spier). In zeldzame gevallen kunt u een infectie krijgen op de plaats waar een individuele injectie werd gegeven. Om het risico op infectie te verminderen, is het belangrijk dat u de instructies opvolgt die staan in rubriek 7.

Fuzeon kan het opstapelen van een type eiwit, amyloïde genaamd, onder de huid op de injectieplaats veroorzaken. Dit kan aanvoelen als knobbeltjes onder de huid. Neem contact op met uw arts als dit optreedt.

#### **Overige mogelijke bijwerkingen**

**Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 personen)

- diarree
- misselijkheid
- gewichtsverlies
- pijn en een verdoofd gevoel in handen, voeten of benen.

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 personen)

- pneumonie
- oorinfectie
- opgezwollen klieren (lymfeklieren)
- oogontsteking (conjunctivitis)
- griep of griepachtige verschijnselen

- bijholteontsteking
- verstopte neus
- anorexie
- brandend maagzuur
- ontsteking van de alvleesklier
- verminderde eetlust
- diabetes
- nachtmerries
- duizelig gevoel
- beven (tremor)
- angstig gevoel of geïrriteerdheid
- niet kunnen concentreren
- gevoelsvermindering
- acne
- rood worden van de huid
- eczeem
- droge huid
- wratten
- spierpijn
- nierstenen
- zwak gevoel
- bloed in de urine
- veranderingen in uitslagen van bloedonderzoek (verhoogde vetconcentratie in het bloed)

#### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

### **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket van ofwel de Fuzeon flacons of de water voor injecties flacons na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Zodra de oplossing klaargemaakt is voor uw injectie, moet deze onmiddellijk worden gebruikt. Indien de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, moet deze bewaard worden in een koelkast (2 °C – 8 °C) en binnen 24 uur worden gebruikt.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er deeltjes in het poeder of de oplossing zitten nadat het water voor injecties toegevoegd is. Gebruik ook het water voor injecties niet indien u deeltjes in de flacon ziet of als het water troebel is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is enfuvirtide. Iedere flacon bevat 108 mg enfuvirtide. Na reconstitutie met het oplosmiddel bevat 1 ml gereconstitueerde oplossing 90 mg enfuvirtide.
- De andere stoffen in dit middel zijn:

#### Poeder

Natriumcarbonaat, anhydraat  
Mannitol  
Natriumhydroxide  
Zoutzuur

#### Oplosmiddel

Water voor injecties

Zie rubriek 2 “Fuzeon bevat natrium”

### **Hoe ziet Fuzeon eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Fuzeon poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie wordt geleverd in een doos met:

60 flacons Fuzeon  
60 flacons water voor injecties dat gebruikt wordt om het Fuzeon poeder op te lossen  
60 3 ml injectiespuiten  
60 1 ml injectiespuiten  
180 alcoholdoekjes

Dit pakket bevat alle benodigdheden om Fuzeon klaar te maken en om Fuzeon gedurende 30 dagen te injecteren.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Duitsland

### **De fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte is**

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

**България**

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 474 5444

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

**Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Malta**

(See Ireland)

**Deutschland**

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

**Nederland**

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

**Eesti**

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 6 177 380

**Norge**

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

**Österreich**

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

**España**

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

**France**

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

**România**

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

**Italia**

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

**Suomi/Finland**

Roche Oy

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

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

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

**Latvija**  
Roche Latvija SIA  
Tel: +371 – 6 7039831

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

#### **Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

## **7. STAP-VOOR-STAP INSTRUCTIE VOOR HET INJECTEREN VAN FUZEON**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### **Wat te doen als u linkshandig bent?**

De afbeeldingen in deze bijsluiter tonen mensen die rechtshandig zijn. Indien u linkshandig bent, doe dan wat u het meest vanzelfsprekend lijkt. U vindt het waarschijnlijk het gemakkelijkste:

- om de spuit in uw linkerhand te houden en
- de flacon tussen de duim en wijsvinger van uw rechterhand te houden.

### **Wanneer heeft u hulp van iemand nodig?**

In het begin kan het lastig zijn om te injecteren op sommige plaatsen, zoals de bovenarm. Als u hulp nodig heeft, vraag uw partner, een vriend(in) of familielid. U zou iemand kunnen vragen om met u mee te gaan naar een injectie-instructie sessie met uw arts of verpleegkundige.

### **Uw spuiten**

De spuiten die met dit geneesmiddel meegeleverd worden, hebben een gekleurde naaldbeschermhuls. Deze zit aan de naald vast en bedekt de naald na gebruik om het risico op het per ongeluk prikken met de naald van iemand anders te voorkomen. Hoewel de spuiten deze veiligheidseigenschappen hebben, blijft het belangrijk dat u de gebruikte spuiten op de juiste manier weggooit. Volg de instructies, gegeven aan u door uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Tips over veiligheid**

- Was uw handen grondig. Het risico op bacteriële infecties wordt hierdoor verminderd.
- Als u uw handen eenmaal gewassen heeft, raak dan niets aan behalve het geneesmiddel en de daarbij behorende benodigdheden.
- Raak de naald niet aan tijdens handelingen met de spuit.
- Raak de bovenkanten van de flacons niet aan nadat u ze heeft schoongemaakt met alcoholdoekjes.

- Gebruik geen materialen die geopend zijn. Overtuig u ervan dat geen van de benodigdheden in de doos geopend zijn geweest voor gebruik.
- Gebruik of deel nooit gebruikte naalden.
- Gebruik nooit een spuit met een naald die verbogen of beschadigd is.
- Meng uw geneesmiddel nooit met kraanwater.
- Injecteer uw geneesmiddel nooit samen met andere injecteerbare geneesmiddelen.
- Injecteer Fuzeon alleen onder de huid (subcutaan).
- Injecteer Fuzeon niet in uw aderen (intraveneus) of in uw spieren (intramusculair).
- Gooi alle gebruikte materialen in uw speciale afvalcontainer met een deksel. Doe dit zelfs als de injectieflacons nog ongebruikte hoeveelheden geneesmiddel of water voor injecties bevatten aangezien ze voor eenmalig gebruik bedoeld zijn. Raadpleeg uw arts, apotheker of verpleegkundige als u vragen heeft over de veilige verwijdering van deze materialen.

Onderstaande is een basale stap-voor-stap instructie voor het injecteren van uw geneesmiddel.

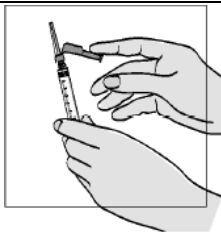
### STAP A: BEGINNEN

1. Verzamel alle onderstaande materialen bij elkaar:
  - 1 flacon Fuzeon (glazen flacon met wit poeder erin)
  - 1 flacon water voor injecties (glazen flacon met heldere en kleurloze vloeistof erin)
  - 1 spuit van 3 ml (grotere spuit) met een 25 mm naald
  - 1 spuit van 1 ml (kleinere spuit) met een 13 mm naald
  - 3 alcoholdoekjes
  - Een speciale afvalcontainer met een deksel voor de veilige verwijdering van de afvalmaterialen.
2. Open de verpakkingen van de spuit en verwijder de doppen van de injectieflacons.
  - Gooi de verpakkingen en de doppen van de injectieflacons in uw speciale afvalcontainer met een deksel.
  - Plaats de spuit en injectieflacons op een schoon oppervlak.
3. Was grondig uw handen.
  - Raak niets aan nadat u uw handen heeft gewassen, behalve de injectiebenodigdheden en de injectieplaats.
4. Maak de bovenkant van de injectieflacons schoon.
  - Veeg de rubber stop van iedere injectieflacon af met een nieuw alcoholdoekje. Laat de bovenkanten drogen aan de lucht.
  - Zorg ervoor dat u de rubber stoppen niet meer aanraakt nadat u ze heeft schoongemaakt. Als u ze aanraakt, maak ze dan opnieuw schoon.

### STAP B: MENGEN VAN FUZEON

#### Opzuigen van water voor injecties

1. Pak de **grote 3 ml spuit**. Beweeg met uw wijsvinger de gekleurde naaldbeschermhuls weg van de naald.

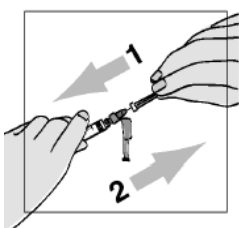


2. Om er zeker van te zijn dat de naald stevig op de spuit zit:

- houd het plastic dopje onder de naaldbeschermhuls vast
- draai de naald en het dopje voorzichtig met de klok mee vast. Gebruik niet te veel kracht want de naald kan los raken.

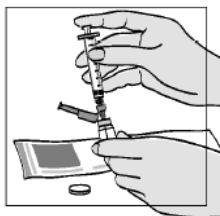
3. Om het doorzichtige plastic dopje te verwijderen

- druk het richting de spuit en trek dan het dopje eraf.



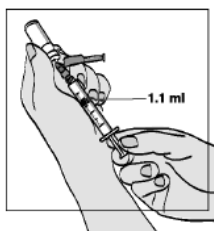
4. Zuig 1,1 ml lucht op.

5. Druk de naald van de spuit in de rubber stop van de flacon met water voor injecties en duw op de zuiger. Dit injecteert de lucht.



6. Draai de flacon voorzichtig ondersteboven. **Zorg ervoor dat de punt van de naald altijd onder het oppervlak van het water voor injecties blijft om te voorkomen dat er luchtbelletjes in de spuit komen.**

7. Trek langzaam de zuiger op tot het water de 1,1 ml markering bereikt. **Let op: De flacon bevat meer vloeistof dan u nodig heeft (2 ml); u hoeft slechts 1,1 ml op te zuigen voor de juiste bereiding van uw injectie.**



8. Tik zachtjes tegen de spuit om de luchtbelletjes naar boven te laten stijgen.

- Als teveel lucht in de spuit komt, duw dan zachtjes op de zuiger om de lucht terug in de flacon te spuiten.
- Trek dan opnieuw water op.

- Zorg ervoor dat u 1,1 ml water voor injecties in de spuit heeft.
- Deze stap kan herhaald worden totdat de juiste hoeveelheid water voor injecties in de spuit zit.

9. Haal de naald uit de flacon. **Zorg ervoor dat u nooit de naald met uw vingers of wat voor anders dan ook aanraakt.**

10. Gooi de flacon en het water voor injecties weg in de speciale afvalcontainer met een deksel – de flacon is slechts voor eenmalig gebruik.

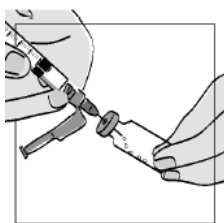
### Water voor injecties bij Fuzeonpoeder spuiten

1. Tik zachtjes tegen de flacon met Fuzeon om het poeder los te maken.

2. Houd het midden van de met water gevulde spuit vast en duw de naald onder een kleine hoek door de rubber stop van de flacon.

3. Druk zachtjes op de zuiger van de spuit.

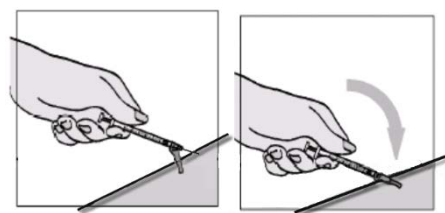
- Laat het water langzaam langs de binnenkant van de flacon stromen.
- Zorg ervoor dat het water niet te krachtig in het poeder wordt gespoten, want dit kan schuim veroorzaken.
- Als het gaat schuimen, kan het langer duren totdat het poeder volledig is opgelost.



4. Verwijder de spuit uit de injectieflacon nadat al het water voor injecties aan de flacon met Fuzeon is toegevoegd.

5. Houd het midden van de spuit met één hand vast en druk zachtjes de gekleurde naaldbeschermhuls naar beneden op een vlakke ondergrond totdat de huls de naald bedekt.

- U zult een klik horen. Gebruik niet uw vrije hand om de huls over de naald te drukken.



6. Gooi de spuit weg in de speciale afvalcontainer met een deksel.

### Mengen van het water voor injecties met het Fuzeonpoeder

1. Tik zachtjes met de top van uw vinger tegen de flacon totdat het poeder begint op te lossen. **Schud of kantel de flacon nooit om te mengen - dit veroorzaakt teveel schuim.**

2. Als het poeder begint op te lossen, kunt u de flacon aan de kant zetten om het poeder volledig te laten oplossen.

- Het kan 45 minuten duren totdat het poeder volledig in de oplossing is opgelost.
- De flacon mag ook zachtjes tussen uw handen in gerold worden na het toevoegen van het water voor injecties totdat het volledig is opgelost.
- Dit kan de tijd, die nodig is voor het oplossen van het poeder, verkorten.



3. Nadat het poeder volledig is opgelost.

- Laat eventueel gevormde luchtballen opstijgen.
- Als er nog steeds luchtballen zijn, tik dan zachtjes tegen de flacon om ze te laten opstijgen.

4. Het is belangrijk om de vloeistof te controleren op de aanwezigheid van deeltjes.

- Als u enige deeltjes waarneemt in de vloeistof gebruik deze dan niet.
- Gooi de injectieflacon weg in de afvalcontainer met een deksel of breng deze terug naar de apotheek.  
Begin dan opnieuw met een nieuwe flacon met Fuzeonpoeder.

5. Als u per ongeluk de rubber stop aanraakt, zorg er dan voor dat deze opnieuw wordt schoongemaakt met een nieuw alcoholdoekje.

6. Zodra een dosis is gemengd met water voor injecties, moet deze onmiddellijk gebruikt worden. Zo niet, bewaar de oplossing dan in de koelkast en gebruik deze binnen 24 uur.

- Laat de vloeistof weer op kamertemperatuur komen voordat u deze gaat gebruiken.

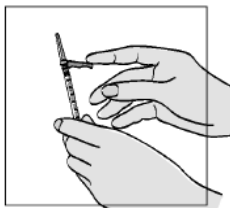
7. Indien u uw beide dagelijkse doses in een keer klaarmaakt, zorg er dan voor dat u voor iedere dosis nieuwe spuiten, nieuw water voor injecties en nieuwe Fuzeon gebruikt.

## STAP C: Klaarmaken voor de injectie

### Fuzeon opzuigen in de 1 ml spuit

1. Veeg de bovenkant van de Fuzeon flacon af met een nieuw alcoholdoekje.

2. Neem **de kleine 1 ml spuit**. Beweeg met uw wijsvinger de gekleurde naaldbeschermhuls weg van de naald.

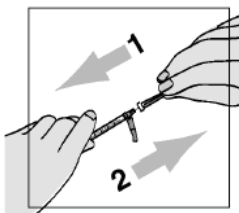


3. Om er zeker van te zijn dat de naald stevig op de spuit zit:

- houd het plastic dopje onder de naaldbeschermhuls vast
- draai de naald en het dopje voorzichtig vast door deze iets te draaien en drukken richting de spuit te drukken.

4. Om het doorzichtige plastic dopje te verwijderen:

- druk het richting de spuit en trek dan het dopje eraf.



5. Zuig 1 ml lucht op.

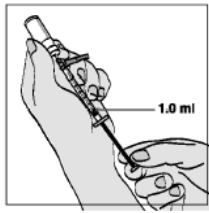
- Zorg ervoor niet te snel aan de zuiger te trekken – deze kan voorbij de 1 ml markering of uit de spuit komen.

6. Duw de naald van de spuit in de rubber stop van de Fuzeon flacon en druk op de zuiger. Dit injecteert de lucht.

7. Draai de flacon zachtjes ondersteboven. **Zorg ervoor dat de punt van de naald altijd onder het oppervlak van de oplossing blijft om te voorkomen dat er luchtbelletjes in de spuit komen.**

8. Trek langzaam de zuiger terug totdat de oplossing de 1,0 ml markering bereikt.

- Zorg ervoor niet te snel aan de zuiger te trekken – deze kan voorbij de 1 ml markering of uit de spuit komen.



9. Tik zachtjes tegen de spuit om de luchtbelletjes naar boven te laten stijgen.

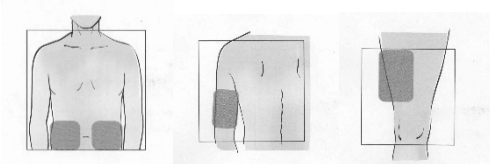
- Als teveel lucht in de spuit komt, duw dan zachtjes op de zuiger om de lucht terug in de injectieflacon te spuiten.
- Zuig dan opnieuw de vloeistof op.
- Zorg ervoor dat er 1,0 ml vloeistof in de spuit zit (of het volume dat uw arts u voorgeschreven heeft, als dit afwijkt).
- Deze stap kan herhaald worden totdat de juiste hoeveelheid oplossing in de spuit zit.

10. Haal de spuit uit de flacon.

## STAP D: HET INJECTEREN VAN FUZEON

**Tip:** Uw arts of verpleegkundige kan andere injectietechnieken voorstellen die voor u het beste werken.

### Waar injecteren



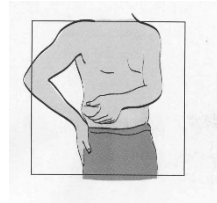
- Fuzeon wordt toegediend als een 1 ml injectie net onder de huid – dit wordt een subcutane injectie genoemd.
- U kunt injecteren in uw bovenarm, bovendijbeen of maagstreek (abdomen).
- Kies een andere plaats dan waar u uzelf de laatste keer injecteerde.
- Injecteer niet op een plaats waar nog een reactie van een eerdere injectie zit. Controleer op plaatsen waar u een reactie zou kunnen hebben door in uw huid te duwen om te voelen of er harde bulten zitten.
- Injecteer niet in gebieden waar irritatie door uw riem of de taille van uw kleding kan optreden.
- Injecteer niet in moedervlekken, littekenweefsel, blauwe plekken of in uw navel.

## Schoonmaken van de injectieplaats

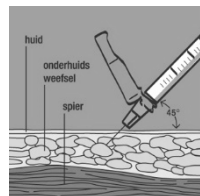
Maak de injectieplaats goed schoon met een alcoholdoekje. Maak gebruik van een draaibeweging waarbij gestart wordt in het midden en naar buiten toe gewerkt wordt. Laat het volledig drogen aan de lucht.

## De naald inbrengen en injecteren

1. Pak een zo groot mogelijke huidplooi beet - zonder dat het ongemakkelijk voelt.



2. Prik de naald onder een hoek van 45 graden in de huid.



3. Wanneer de naald erin zit:

- laat de huid los
- gebruik deze vrije hand om de spuit in het midden vast te houden – dit helpt om hem stil te houden en stopt het bewegen van de spuit.

4. Druk de zuiger met de duim van uw andere hand om te duwen op de zuiger om de vloeistof te injecteren.

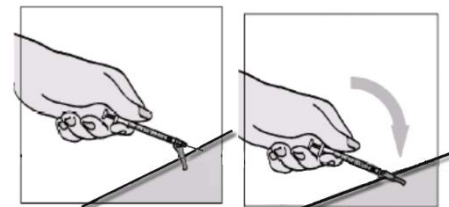
- Nadat de dosis volledig is geïnjecteerd, haal de naald uit de huid.

## Na het uittrekken van de naald

1. Houd het midden van de spuit met één hand vast

- druk dan zachtjes de gekleurde naaldbeschermhuls naar beneden op een **vlakke ondergrond** tot de huls de naald bedekt.
- U hoort een klik.

**Gebruik niet uw vrije hand om de beschermhuls over de naald te drukken.**



2. Gooi de spuit weg in een speciale afvalcontainer met een deksel.

3. Plak een pleister op de huid als er wat bloed zit op de plaats waar u de injectie heeft gegeven.

### **STAP E: Verwijderen van gebruikte materialen**

- Gooi alle gebruikte materialen meteen weg in de speciale afvalcontainer met een deksel. Doe dit zelfs als de injectieflacons nog ongebruikte hoeveelheden geneesmiddel of water voor injecties bevatten aangezien deze voor eenmalig gebruik bedoeld zijn.
- Houd de deksel van deze container goed gesloten en houd deze buiten het bereik van kinderen.
- Raadpleeg uw arts, apotheker of verpleegkundige over het op de juiste manier weggooien van de container.
- Als u vragen of zorgen heeft over de veilige verwijdering van deze materialen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.