МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ФУЗЕОН® (FUZEON®)

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-000270- 25 05 16
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер

ЛС-000270

Торговое наименование

Фузеон®

Международное непатентованное название

Энфувиртид

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения

Состав

1 флакон с препаратом содержит:

активное вещество: энфувиртид – 108 мг;

вспомогательные вещества: натрия карбонат (безводный) – 2.87 мг, маннитол – 27.05 мг, натрия гидроксид – q.s., хлористоводородная кислота – q.s.

1 флакон с растворителем содержит:

вода для инъекций – 2 мл.

Описание

Лиофилизат белого или белого со слегка желтоватым оттенком цвета.

Растворитель: прозрачная бесцветная жидкость.

Восстановленный раствор: прозрачный, бесцветный или слегка желтоватого цвета раствор.

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусное [ВИЧ] средство

Код АТХ [J05AX07]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Ингибитор слияния

Энфувиртид – первый представитель класса терапевтических средств, называемых ингибиторами слияния. Специфически связываясь с гликопротеидом gp41 вируса иммунодефицита человека 1 (ВИЧ-1) вне клетки и ингибируя его структурную реаранжировку, блокирует проникновение вируса внутрь клетки. Не требует внутриклеточной активации. Противовирусная активность энфувиртида обусловлена его взаимодействием с первым участком, содержащим гептадные повторы (HR1) в природном gp41 на поверхности вируса.

Противовирусная активность in vitro: была продемонстрирована с использованием лабораторных и клинических ВИЧ-1 изолятов на примере острой инфекции в культуре клеток Т-лимфобластов, клеток моноцитов/макрофагов и первичных мононуклеаров периферической крови (ПМПК). Выявлена селективная анти-ВИЧ-1 активность как в отношении прототипных, так и в отношении первичных вирусных изолятов. При определении чувствительности к энфувиртиду на 612 рекомбинантных образцах ВИЧ, содержащих env гены рибонуклеиновой кислоты (РНК) вируса, с помощью рекомбинантного метода фенотипирования с использованием переноса ВИЧ среднее геометрическое EC_{50} (концентрация, при которой достигается половина максимального эффекта) энфувиртида составляло 0.259 мкг/мл (среднее геометрическое ± 2SD = 1.96, мкг/мл). Данные образцы были получены до начала терапии у пациентов, участвовавших в клинических исследованиях III фазы. Исследования энфувиртида в комбинации с другими противовирусными средствами различных классов (нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы, ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы и ингибиторами протеаз), включая зидовудин, ламивудин, нелфинавир, индинавир и эфавиренз, показали наличие аддитивного и синергичного эффектов и отсутствие антагонизма. Взаимосвязи между чувствительностью ВИЧ-1 к энфувиртиду *in vitro* и ингибированием репликации ВИЧ-1 у человека не установлено. Из-за различных ферментов-мишеней и, как предполагается, за счет активности энфувиртида в отношении ВИЧ штаммов, устойчивых к другим классам противовирусных средств, ВИЧ изоляты, устойчивые к энфувиртиду, должны оставаться чувствительными к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы, ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы и ингибиторам протеаз.

Резистентность in vitro: выделены ВИЧ-1 изоляты со сниженной чувствительностью к энфувиртиду и заменами в последовательности аминокислот (аа) 36-38 эктодомена gp41. Эти замены коррелировали с различными уровнями сниженной чувствительности к энфувиртиду ВИЧ-мутантов с сайт-направленными мутациями.

Резистентность in vivo: в клинических исследованиях III фазы ВИЧ рекомбинанты, содержащие env гены РНК ВИЧ из образцов, полученных у 187 пациентов на 24 неделе лечения, продемонстрировали более чем 4-кратное снижение чувствительности к энфувиртиду по сравнению с образцами, взятыми до начала терапии. Из исследованных в данном эксперименте образцов 185 (98.9%) содержали специфические замены в аа 36-45 gp41 вирусов. Эти замены, возникавшие с уменьшающейся частотой, происходили в аа в положениях 38, 43, 36, 40, 42 и 45. Специфичные единичные замены в аминокислотных остатках gp41 в разной степени приводили к снижению вирусной чувствительности к энфувиртиду по сравнению с исходным уровнем. Отклонения от показателя среднего геометрического для чувствительности колебались от 15.2-кратного снижения для V38M до 41.6-кратного снижения для V38A. Недостаточное количество образцов, содержащих множественные замены, не позволяет отследить закономерность этих замен, равно как и их воздействие на вирусную чувствительность к энфувиртиду. Взаимосвязь этих замен с эффективностью *in vivo* не установлена. Степень снижения вирусной чувствительности к энфувиртиду коррелировала с устойчивостью к базовой антиретровирусной терапии до инициации лечения (см. Таблица 1).

Перекрестная резистентность: благодаря новой вирусной мишени энфувиртид одинаково активен *in vitro* в отношении диких типов лабораторных изолятов, клинических изолятов и изолятов с генотипической устойчивостью к 1, 2 или 3 классу противовирусных средств (нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы, ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы и ингибиторам протеаз). И, наоборот, предполагается, что мутации в gp41 аа 36-45, которые вызывают устойчивость к энфувиртиду, не должны вызывать перекрестной чувствительности к другим классам антиретровирусных средств.

Эффективность

Через 48 недель терапии неопределяемый уровень РНК ВИЧ-1 (менее 400 копий/мл) отмечен у 30% пациентов, получавших Фузеон® в комбинации с оптимизированной базовой (ОБ) антиретровирусной терапией (АРТ), по сравнению с 12% у пациентов, получавших только оптимизированную базовую АРТ. Более часто неопределяемый уровень РНК ВИЧ-1 отмечен у всех пациентов при терапии препаратом Фузеон®, независимо от исходного уровня РНК ВИЧ-1, количества CD4 клеток, числа предшествующих или получаемых в настоящий момент компонентов АРТ. В то же время у пациентов с количеством CD4 бо-

лее 100 клеток/мл, исходной вирусной нагрузкой менее 5 log_{10} копий/мл, получавших ранее менее 10 препаратов АРТ и 1 или более препаратов, входящих в ОБ в настоящее время, было больше шансов достичь неопределяемого уровня РНК ВИЧ-1 (см. Таблица 1). Фузеон® в комбинации с оптимизированным базовым лечением при сравнении с применением только базовой терапии у ВИЧ-1 инфицированных пациентов достоверно лучше и статистически значимо изменял уровни РНК ВИЧ-1 в плазме в log_{10} копий/мл (-1.5 против -0.6), количество CD4 клеток (+91 против +45), процент пациентов со снижением РНК ВИЧ в ≥1 log и более по сравнению с исходным уровнем (37% против 17%), <400 копий/мл (30% против 12%), <50 копий/мл (18% против 8%), через 48 недель. [По результатам исследований TORO1 и TORO2, ITT].

Таблица 1. Доля пациентов с уровнем копий РНК ВИЧ-1 менее 400 копий/мл и менее 50 копий/мл через 48 недель в подгруппах (объединенные данные TORO1 и TORO2, ITT).

Подгруппы	Уровень копий РНК ВИЧ-1 менее 400 копий/мл		Уровень копий РНК ВИЧ-1 менее 50 копий/мл	
	Фузеон® + ОБ антиретровирусная терапия 90 мг 2 раза в сутки (N=661)	ОБ антиретровирусная терапия (N=334)	Фузеон® + ОБ антиретровирусная терапия 90 мг 2 раза в сутки (N=661)	ОБ антиретровирусная терапия (N=334)
Исходный уровень РНК ВИЧ-1 <5.0 log_{10} [1] копий/мл	118/269 (43.9%)	26/144 (18.1%)	77 /269 (28.6%)	18/144 (12.5%)
Исходный уровень РНК ВИЧ-1 >5.0 log_{10} [1] копий/мл	83/392 (21.2%)	14/190 (7.4%)	44/392 (11.2%)	8/190 (4.2%)
Общее количество пациентов, ранее получавших ≤10[1] препаратов АРТ	100/215 (46.5%)	29/120 (24.2%)	64/215 (29.8%)	19/120 (15.8%)
Общее количество	101/446	11/214	57/446	7/214

пациентов, ранее получавших >10[1] препаратов АРТ	(22.6%)	(5.1%)	(12.8%)	(3.3%)
0 активных препаратов АРТ исходно[1,2]	9/112 (8.0%)	0/53 (0%)	4/112 (3.5%)	0/53 (0%)
1 активный препарат АРТ исходно[1,2]	56/194 (28.9%)	7/95 (7.4%)	34/194 (17.5%)	3/95 (3.2%)
≥2 активных препаратов АРТ исходно[1,2]	130/344 (37.8%)	32/183 (17.5%)	77/334 (22.4%)	22/183 (12.0%)

[1] Прекращение лечения или отсутствие вирусологического ответа рассматривались как неудача терапии.

[2] На основании индекса генотипической чувствительности (GSS).

Применение у детей

Данные об эффективности препарата Фузеон® у детей старше 3 лет ограничены.

При проведении комбинированной терапии препаратом Фузеон® 60 мг/м^2 с основной антиретровирусной терапией у пациентов в возрасте от 3 и до 12 лет к 48 неделе у 43% пациентов отмечалось снижение >1 $\log_{10}$ РНК ВИЧ-1 и у 29% пациентов уровень РНК ВИЧ-1 был ниже 400 копий/мл. Средние изменения РНК ВИЧ-1 и количества CD4 клеток составляли 1.24 $\log_{10}$ копий/мл и 237 клеток/мкл, соответственно.

Данные доклинического изучения безопасности

Канцерогенез: долговременные исследования канцерогенности энфувиртида на животных не проводились.

Мутагенез: энфувиртид не проявил мутагенных и кластогенных свойств в сериях анализов *in vivo* и *in vitro*, включая Ames тест обратной мутации в бактериях, анализ ранней генной мутации в линии AS52 клеток яичника китайского хомячка и *in vivo* микронуклеарный анализ на мышах.

Нарушение фертильности: энфувиртид не оказывал нежелательных эффектов на фертильность у самцов и самок крыс в дозах, превосходящих в 0.7, 2.5 и 8.3 раз максимальную рекомендованную суточную дозу для человека и рассчитанных в мг/кг подкожно.

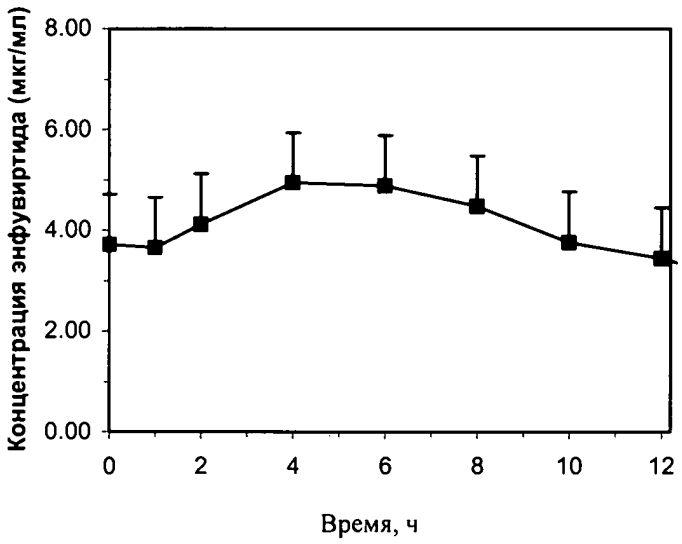
Фармакокинетика

Всасывание

После однократного подкожного (п/к) введения в область передней брюшной стенки 90 мг энфувиртида ВИЧ-1 инфицированным пациентам максимальная концентрация (C_{max}) составляет 4.59±1.5 мкг/мл, площадь под кривой «концентрация - время» (AUC) – 55.8±12.1 мкг х ч/мл и абсолютная биодоступность 84.3±15.5%. При п/к введении в дозе от 45 до 180 мг биодоступность энфувиртида пропорциональна вводимой дозе. Абсорбция не зависит от места введения.

Средняя равновесная концентрация в плазме при введении 90 мг энфувиртида представлена на Рисунке 1.

Рисунок 1. Равновесная концентрация в плазме при введении 90 мг энфувиртида* два раза в сутки (N=11)



* Полоса ошибки = стандартное отклонение

Средняя минимальная равновесная концентрация энфувиртида в плазме между двумя введениями 2.6-3.4 мкг/мл.

Распределение

Средний объем распределения при равновесном состоянии после внутривенного введения 90 мг составляет 5.5±1.1 л. В ВИЧ-инфицированной плазме энфувиртид в концентрации от 2-10 мкг/мл на 92% связан с белками плазмы, в основном с альбумином и в меньшей степени с α_1-кислым гликопротеином.

У ВИЧ-инфицированных пациентов уровень содержания энфувиртида в спинномозговой жидкости незначителен. Вероятно, молекулы препарата слишком велики для преодоления гематоэнцефалического барьера.

Метаболизм

Энфувиртид, являясь пептидом, подвергается катаболизму до аминокислот, входящих в его состав, с последующим метаболизмом последних в организме.

Энфувиртид не является ингибитором ферментов семейства цитохрома CYP450.

In vitro гидролиз амидной группы С-конца аминокислоты фенилаланина приводит к образованию дезаминированного метаболита и образование этого метаболита не зависит от НАДФН. Этот метаболит обнаруживается в плазме человека после введения энфувиртида с AUC 2.4-15% от AUC энфувиртида.

Выделение

Меченный ^{3}H-энфувиртид не полностью обнаруживается в экскрементах грызунов в течение 7 дней после введения дозы. Задержка радиоактивности отмечена в скелетных мышцах.

После подкожного введения 90 мг энфувиртида период полувыведения равен 3.8±0.6 ч, а клиренс составляет 1.7±0.4 л/ч.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью: фармакокинетика энфувиртида у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась.

Пациенты с почечной недостаточностью: анализ плазменных концентраций у пациентов в клинических исследованиях показал, что клиренс энфувиртида не демонстрировал зависимости от клиренса креатинина у пациентов с клиренсом креатинина более 35 мл/мин. По данным клинического исследования, посвященного изучению пациентов с почечной недостаточностью, клиренс энфувиртида снижался на 38% у пациентов с тяжелым нарушением функции почек и на 14-28% - у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе, а AUC энфувиртида увеличивалась в среднем на 43-62% в обеих группах по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Полученные результаты находились в пределах, которые были зафиксированы в рамках широкомасштабных исследований, проводившихся на пациентах с нормальной функцией почек. Гемодиализ не влиял существенно на клиренс энфувиртида. Коррекции дозы для пациентов с нарушениями функции почек не требуется.

Пол и масса тела: клиренс энфувиртида на 20% ниже у женщин, чем у мужчин и увеличивается с увеличением массы тела независимо от пола (на 20% выше у пациентов с массой тела 100 кг и на 20% ниже у пациентов с массой тела 40 кг относительно пациента сравнения с массой тела 70 кг). Эти изменения не являются клинически значимыми и не требуют коррекции дозы.

Раса: не выявлено расовых различий клиренса препарата между представителями негроидной, монголоидной расы по сравнению с представителями европеоидной расы после соответствующей коррекции воздействия с учетом массы тела.

Пациенты старческого возраста: фармакокинетика энфувиртида у пациентов в возрасте 65 лет и старше не изучалась.

Дети: у детей от 3-х до 16 лет при назначении в дозе 2 мг/кг два раза в сутки (не более 90 мг два раза в сутки) отмечена концентрация энфувиртида в плазме, аналогичная той, которая достигается у взрослых пациентов, получавших препарат в дозе 90 мг два раза в сутки.

У детей в возрасте от 5 и до 16 лет, получавших энфувиртид в дозе 2 мг/кг два раза в сутки, AUC в равновесном состоянии составляет 54.3±23.5 мкг·ч/мл, C_{max} – 6.14±2.48 мкг/мл и C_{min} между введениями составляет 2.93±1.55 мкг/мл.

Показания к применению

Лечение ВИЧ-1 инфекции в комбинации с другими антиретровирусными препаратами при неэффективности режимов предыдущей терапии, содержащих как минимум один из препаратов каждой следующей группы: ингибиторы протеазы, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы или при непереносимости ранее применяемых режимов антиретровирусной терапии.

Противопоказания

Гиперчувствительность к энфувиртиду или к любому компоненту препарата.

Период грудного вскармливания.

Дети с массой тела менее 11 кг.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Энфувиртид не оказывал тератогенного действия в исследованиях, проведенных на животных (крысы и кролики), в дозе в 8.9 раз превышающей терапевтическую для человека. Исследования по применению препарата Фузеон® у беременных женщин не проводились. Применения препарата Фузеон® во время беременности следует избегать. Применение возможно только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

При введении радиомеченного H^3-энфувиртида крысам в период лактации в молоке присутствует очень низкий уровень радиоактивности. Выделяется ли энфувиртид с грудным

молоком у человека, неизвестно. Кормление грудью следует прекратить до начала терапии, в т.ч. и во избежание передачи ВИЧ ребенку.

Способ применения и дозы

Подкожно.

Стандартный режим дозирования

Ежедневно, подкожно (п/к) в область плеча, переднюю поверхность бедра или переднюю брюшную стенку. Необходимо менять место каждой последующей инъекции и вводить препарат туда, где в настоящее время нет местной реакции на инъекцию.

Взрослые и дети старше 16 лет: по 90 мг два раза в сутки.

Дозирование в особых случаях

Дети до 6 лет: данные для определения рекомендаций по режиму дозирования препарата Фузеон® у детей в возрасте до 6 лет ограничены.

Дети 6-16 лет: по 2 мг/кг два раза в сутки. Максимальная доза по 90 мг два раза в сутки (см. Таблица 2).

Таблица 2. Дозы, рекомендуемые в педиатрической практике.

Вес (кг)	Доза (мг/доза) два раза в сутки	Вводимый объем (мл) (90 мг энфувиртида в мл)
11 – 15.5	27	0.3
15.6 – 20	36	0.4
20.1 – 24.5	45	0.5
24.6 – 29	54	0.6
29.1 – 33.5	63	0.7
33.6 – 38	72	0.8
38.1 – 42.5	81	0.9
≥42.6	90	1.0

Почечная недостаточность: коррекции дозы для пациентов с нарушениями функции почек не требуется.

Печеночная недостаточность: данные относительно дозы для пациентов с печеночной недостаточностью не представлены.

Пациенты старше 65 лет: режим дозирования у пациентов старше 65 лет не установлен.

Фузеон® не содержит консервантов. Лиофилизированный порошок следует разводить стерильной водой для инъекций для получения раствора. Если готовый раствор сразу не ис-

пользуется, его необходимо хранить в холодильнике (2-8°С) и использовать в течение 24 часов. Перед введением готовый раствор из холодильника доводят до комнатной температуры (например, удерживая в руке в течение около 5 минут) и проверяют полностью ли растворилось содержимое флакона. Восстановленный раствор не используют, если он содержит механические включения.

Информация для пациента

Перед первым использованием препарата врач должен проинструктировать пациентов и лиц, ухаживающих за ними, о правилах подготовки к инъекции, проведении инъекции и утилизации использованных шприцев и игл.

Лица, осуществляющие уход за пациентами, должны немедленно обратиться к врачу при случайном уколе иглой после проведения инъекции больному.

Шприцы

Шприцы, поставляемые с данным лекарственным препаратом, имеют цветное защитное приспособление, прикрепленное к игле, которое закрывает ее после использования шприца и снижает риск ранений иглой.

Необходимо уничтожать использованные шприцы правильно и в соответствии с рекомендациями врача.

ТРЕБОВАНИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ

- Тщательно мыть руки для снижения риска бактериальных инфекций. Не дотрагиваться до любых предметов, кроме препарата и сопутствующих материалов.
- Не прикасаться к игле и верхней части пробки флакона после того, как они обработаны спиртовой салфеткой.
- Убедиться в том, что целостность упаковки всех предметов, необходимых для инъекции не нарушена. Нельзя использовать материалы при нарушении целостности упаковки.
- Нельзя использовать шприц с изогнутой или поврежденной иглой.
- Нельзя растворять лекарственный препарат обычной водой.
- Нельзя вводить Фузеон® вместе с другими инъекционными лекарственными препаратами.
- Препарат вводится только подкожно. Раствор препарата Фузеон® ***нельзя*** вводить внутривенно (непосредственно в вену) или внутримышечно (непосредственно в мышцу).
- Не вводить препарат в место, где осталась реакция после предыдущей инъекции, менять места для инъекций.
- Не пропускать инъекцию, перерыв в лечении приводит к устойчивости вируса.

- После использования поместить шприц в отдельный закрывающийся контейнер с целью безопасного уничтожения материала. По вопросам безопасного уничтожения использованных материалов следует обращаться к врачу.

ПОДГОТОВКА К ИНЪЕКЦИИ

Необходимые материалы

Для подготовки и самостоятельного проведения инъекции необходимы:

- один флакон с препаратом Фузеон®;
- один флакон с водой для инъекций;
- один шприц 3 мл с иглой 25 мм;
- один шприц 1 мл с иглой 13 мм;
- 3 спиртовые салфетки;
- закрывающийся контейнер для безопасного уничтожения использованных материалов.

В случае необходимости приобретения воды для инъекций, шприцев по 3 мл и 1 мл, спиртовых салфеток, обращайтесь к врачу.

Вскрыть упаковку со шприцем и удалить крышки с флаконов

- Упаковку и крышки флаконов следует выбросить в урну для мусора.
- Положить шприцы и поставить флаконы на чистую поверхность.

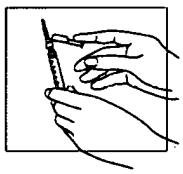
Тщательно вымыть руки!

- После мытья рук не следует ни к чему прикасаться, за исключением места для инъекции и необходимых средств.
- Протереть резиновые пробки каждого флакона одной отдельной новой спиртовой салфеткой. Дать им высохнуть на воздухе.
- Не дотрагивайтесь до резиновых пробок, в противном случае их необходимо протереть снова.

ПОДГОТОВКА ПРЕПАРАТА ФУЗЕОН® /разведение/

Набор в шприц воды для инъекций

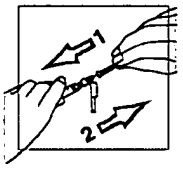
- Взять ***большой шприц 3 мл***. Указательным пальцем отогнуть цветное защитное устройство иглы в сторону шприца.



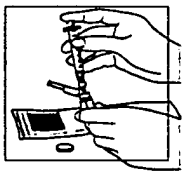
- Убедиться в том, что игла плотно насажена на шприц. Для этого, удерживая прозрачный пластиковый колпачок пальцами, закрепить иглу, осторожно повернув колпачок

по часовой стрелке. Не следует прикладывать слишком бо́льшое усилие, поскольку крепление иглы может нарушиться.

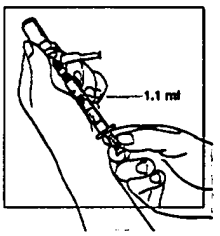
- Для удаления прозрачного пластикового колпачка необходимо сначала нажать на колпачок в направлении шприца, а затем снять его, потянув в противоположном направлении.



- Набрать в шприц 1.1 мл воздуха.
- Проткнуть иглой шприца резиновую пробку флакона с водой для инъекций и ввести воздух из шприца во флакон, нажав на поршень.



- Перевернуть флакон вверх дном. Убедиться в том, что конец иглы постоянно находится в воде, чтобы избежать образования пузырьков воздуха в шприце.
- Медленно оттягивать поршень, пока в шприце не окажется несколько больше, чем 1.1 мл воды.

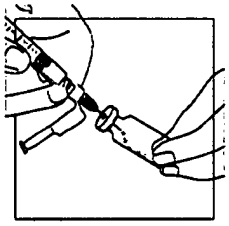


- Удерживая шприц иглой вверх, осторожно постучать пальцем по шприцу, чтобы пузырьки воздуха собрались в верхней части шприца.
- Осторожно надавить на поршень, чтобы удалить остатки воздуха из шприца, при этом в нем должно остаться 1.1 мл воды для инъекций.
- Вынуть иглу из флакона, ***не дотрагиваясь до нее пальцами или другими предметами.***
- Флакон с водой для инъекций выбросить в мусорную корзину, так как он предназначен только для однократного использования.

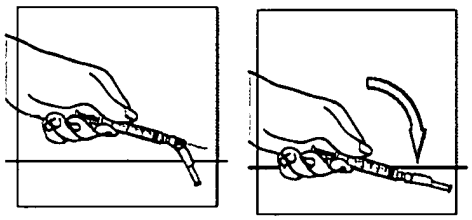
Добавление воды для инъекций к порошку препарата Фузеон®

- Осторожно постучать по флакону с препаратом Фузеон®, чтобы разрыхлить порошок.

- Проткнуть резиновую пробку флакона с препаратом Фузеон® (предварительно обработанную спиртовой салфеткой) иглой шприца с водой для инъекций под небольшим углом.
- Медленно и осторожно нажимая на поршень шприца ввести воду во флакон. ***Не вводить воду быстро и не направлять сильную струю воды на порошок, так как это может вызвать образование пены и потребовать больше времени для полного растворения порошка.***



- После введения всей воды во флакон с препаратом Фузеон® вынуть иглу из флакона.
- Удерживая шприц в одной руке, несильно нажать на ***плоскую поверхность*** цветным защитным приспособлением иглы до тех пор, пока оно не закроет иглу. Вы должны услышать щелчок. ***Не нажимать рукой на защитное устройство для иглы.***



- Поместить шприц в отдельный закрывающийся контейнер для отходов.

РАСТВОРЕНИЕ ПРЕПАРАТА ФУЗЕОН®

- Слегка постучать кончиком пальца по флакону до начала растворения порошка. Осторожно покрутить флакон между ладонями. Поставить флакон. ***Нельзя встряхивать или переворачивать флакон, так как при этом образуется пена***. Для полного растворения порошка и получения раствора может потребоваться до 45 минут.
- Если Вы случайно прикоснулись к резиновой пробке, то ее необходимо опять протереть новой спиртовой салфеткой.
- Убедитесь в том, что порошок полностью растворился. В нем не должно быть каких-либо частиц или пузырьков воздуха. Если пузырьки воздуха сохраняются, необходимо осторожно постучать по флакону.
- Если в растворе определяются посторонние частицы или пузырьки, не пользуйтесь этим флаконом. Следует поместить данный флакон в отдельный закрывающийся контейнер для отходов или обратиться в аптеку, где вы его приобрели.
- Повторить процедуру разведения с новым флаконом препарата Фузеон®.

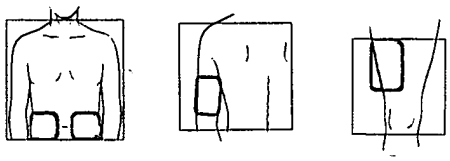
- Приготовленный раствор необходимо сразу же использовать или хранить в холодильнике не более 24 часов. В последнем случае, раствор перед введением необходимо довести до комнатной температуры.
- Если Вы готовите сразу обе суточные дозы, то для приготовления каждой дозы необходимо использовать отдельные шприцы, флаконы с водой для инъекций и флаконы с препаратом Фузеон®.

ПОДГОТОВКА К ИНЪЕКЦИИ

Инъекции производят под кожу в области живота, бедра и плеча.

Необходимо выполнять инъекции ежедневно в одно и то же время и распределять их равномерно в течение суток (утром и вечером с интервалом в 12 часов).

Места для инъекции



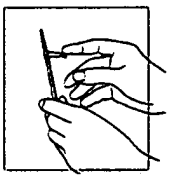
Следует каждый раз менять места инъекции. Не вводить лекарственный препарат в родимые пятна, ткани рубцов, гематомы или в пупок, в места с уплотнениями и/или реакцией после предшествующих введений препарата. Также следует избегать участков, которые могут подвергаться раздражению ремнем или поясом одежды.

Подготовка места инъекции

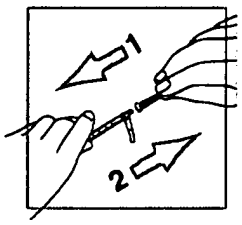
- Тщательно протереть кожу в месте инъекции спиртовой салфеткой круговыми движениями от центра к периферии. Подождать пока обработанный участок подсохнет.

Набор препарата Фузеон® в шприц 1 мл

- Снова протереть пробку флакона с препаратом Фузеон® спиртовой салфеткой.
- Взять в руку ***шприц 1 мл***. Указательным пальцем отогнуть цветное защитное устройство иглы в сторону шприца.



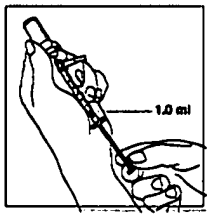
- Убедиться в том, что игла плотно насажена на шприц. Для этого, удерживая прозрачный пластиковый колпачок пальцами, закрепить иглу вместе с колпачком, осторожно повернув колпачок по часовой стрелке.
- Для снятия прозрачного пластикового колпачка с иглы на него сначала необходимо надавить в направлении шприца, а затем в обратном направлении снять колпачок.



- Набрать в шприц 1 мл воздуха. Не вытягивать поршень слишком быстро, поскольку он может пройти через метку 1 мл и/или выскочить из шприца.
- Иглой шприца проткнуть резиновую пробку флакона (предварительно обработанную спиртовой салфеткой) с препаратом Фузеон® и, нажав на поршень, вытолкнуть воздух из шприца. Осторожно перевернуть флакон вверх дном.

Убедитесь в том, что конец иглы постоянно находится в растворе, чтобы избежать образования пузырьков воздуха в шприце.

- Медленно оттянуть поршень и набрать в шприц немного больше 1.0 мл раствора. Не вытягивать поршень слишком быстро, поскольку он может пройти через метку 1 мл и/или выскочить из тела шприца.



- Осторожно постучать по шприцу, чтобы пузырьки воздуха собрались в верхней части шприца.
- Плавно нажать на поршень, чтобы удалить воздух из шприца во флакон, при этом в шприце должно остаться 1.0 мл раствора или тот объем, который назначен врачом.
- Вынуть иглу из флакона.

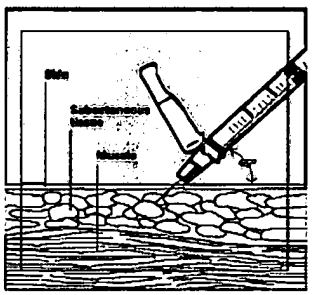
ВВЕДЕНИЕ ПРЕПАРАТА

Не пропускать инъекцию! Перерыв в лечении приводит к устойчивости вируса!

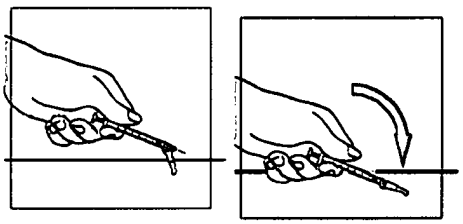
Врач поможет подобрать удобную лично для вас технику введения препарата.



- Одной рукой соберите кожу в складку.



- До конца введите иглу под кожу под углом 45° градусов, отпустите складку кожи и расположите эту руку на шприце, чтобы зафиксировать его в неподвижном положении и предупредить смещение.
- Нажать большим пальцем руки, удерживающей шприц, на поршень и ввести лекарственный препарат.
- После введения всей дозы вынуть иглу из кожи.
- Удерживая шприц в одной руке, несильно нажать на ***плоскую поверхность*** цветным защитным приспособлением иглы до тех пор, пока оно не закроет иглу. Вы должны услышать щелчок. ***Не следует нажимать на защитное устройство для иглы рукой.***



- В случае появления крови в месте инъекции использовать пластырь.

УНИЧТОЖЕНИЕ ИСПОЛЬЗОВАННЫХ МАТЕРИАЛОВ

Все использованные шприцы необходимо помещать в отдельный закрывающийся контейнер. Крышку контейнера держите всегда плотно закрытой, контейнер следует хранить в месте, недоступном для детей.

Флаконы с препаратом Фузеон® предназначены только для однократного использования. Использованные салфетки и флаконы, в том числе с остатками препарата или воды для инъекций, необходимо уничтожать с соблюдением мер предосторожности.

Использованные материалы (салфетки и пустые флаконы), за исключением шприцев, можно выбросить в мусорное ведро при отсутствии видимых следов крови.

При наличии следов крови такие материалы следует поместить в закрывающийся контейнер.

По вопросам безопасного уничтожения использованных материалов следует обращаться к врачу.

Побочное действие

Местные реакции

Боль, дискомфорт в месте инъекции, уплотнение, эритема, узел, киста, зуд, экхимоз; у 1.5% пациентов – абсцесс и флегмона.

Таблица 3. Местные реакции (% пациентов).

	n = 663		
Частота отмены лечения из-за развития местных реакций	4%		
Реакция	Фузеон® + ОБ антиретровирусная терапия[a]	% реакций с 3 степенью тяжести	% реакций с 4 степенью тяжести
Боль/дискомфорт [b]	96.1%	11%	0%
Эритема [c]	90.8%	23.8%	10.5%
Уплотнение [d]	90.2%	43.5%	19.4%
Узлы и кисты [e]	80.4%	29.1%	0.2%
Зуд [f]	65.2%	3.9%	не указано
Экхимоз [g]	51.9%	8.7%	4.7%

[a] Любая степень тяжести.

[b] Степень 3 = сильная боль, требующая применения анальгетиков (или наркотических анальгетиков в течение ≤72 часов) и/или ограничение обычной деятельности; Степень 4 = сильная боль, требующая госпитализации или увеличения ее продолжительности, приводящая к смерти, или к устойчивой или значимой нетрудоспособности/неспособности обслуживать себя, угрожающая жизни, или клинически значимая.

[c] Степень 3 = средний диаметр ≥50 мм, но средний диаметр <85 мм; Степень 4: средний диаметр ≥85 мм.

[d] Степень 3 = средний диаметр ≥25 мм, но средний диаметр <50 мм; Степень 4: средний диаметр ≥50 мм.

[e] Степень 3 = ≥3 см; Степень 4 = если проводится дренаж.

[f] Степень 3 = рефрактерный к местному лечению или требующий перорального или парентерального лечения; Степень 4 = не определена.

[g] Степень 3 = >3 см, но <5 см; Степень 4 = >5 см.

Другие нежелательные явления, отмечавшиеся не менее чем у 2 взрослых пациентов с нежелательным явлением на 100 пациентов-лет, получавших комбинированное лечение препаратом Фузеон® с оптимизированной базовой (ОБ) АРТ.

Со стороны нервной системы: головная боль, периферическая невропатия, головокружение, нарушение вкуса, бессонница, депрессия, тревога, кошмарные сновидения, раздражительность, гипестезия, нарушения внимания, тремор.

Со стороны органов дыхания: кашель.

Инфекции: кандидоз слизистой ротовой полости, простой герпес, папиллома кожи, грипп, синусит, фолликулит, отит, пневмония, гайморит, инфекции уха.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: зуд, ночная потливость, сухость кожи, повышенная потливость, себорейная экзема, эритема, акне.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: миалгия, артралгия, боль в спине, боли в конечностях, мышечный спазм.

Со стороны мочеполовой системы: конкременты в почках, гематурия.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: заложенность носа.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, боль в верхнем отделе живота, запор, диарея, панкреатит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Со стороны органа зрения: конъюнктивит.

Со стороны органа слуха: вертиго.

Со стороны системы кроветворения: лимфоаденопатия.

Со стороны обмена веществ и питания: гипертриглицеридемии, снижение аппетита, анорексия, сахарный диабет.

Реакции гиперчувствительности: сыпь, зуд, лихорадка, тошнота и рвота, озноб, дрожь, снижение АД, повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке, первичная реакция иммунных комплексов, респираторный дистресс-синдром, гломерулонефрит.

Прочие: слабость, снижение веса, астения, боль в горле, гриппоподобный синдром.

Лабораторные показатели

У большинства пациентов степень тяжести изменения любого лабораторного показателя не менялась в течение исследования.

В течение 48 недель терапии эозинофилия (выше верхней границы нормы (ВГН) $0.7x10^9$/л) встречалась чаще у пациентов, получавших комбинированную терапию препаратом Фузеон® с оптимизированной базовой терапией, по сравнению с теми, кто получал только оптимизированную базовую терапию (12.9 пациентов по сравнению с 5.6 пациентами на 100 пациентов-лет).

Таблица 4. Лабораторные нарушения 3 и 4 степени тяжести, встречавшиеся у 2 пациентов с побочным действием на 100 пациентов-лет, получавших комбинацию препарата Фузеон® с оптимизированной базовой терапией или только оптимизированную базовую терапию.

ПОКАЗАТЕЛЬ	ФУЗЕОН® + ОБ	ОБ
Полная экспозиция (пациентов-лет)	n=557	n=162.1
Аланинаминотрансфераза		
3 степень тяжести (более 5-10 х ВГН)	4.8	4.3
4 степень тяжести (более 10 х ВГН)	1.4	1.2
Креатининфосфокиназа		
3 степень тяжести (более 5-10 х ВГН)	8.3	8.0
4 степень тяжести (более 10 х ВГН)	3.1	8.6
Гемоглобин		
3 степень тяжести (6.5-7.9 г/л)	2.0	1.9
4 степень тяжести (менее 6.5 г/л)	0.7	1.2

Лабораторные нарушения без установленной причинно-следственной связи с препаратом Фузеон®, наблюдавшиеся у >2% больных, а также чаще в группе пациентов, получавших препарат Фузеон® + ОБ, по сравнению с группой пациентов, получавших только ОБ: повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, амилазы, липазы, аспартатаминотрансферазы.

Дети

Профиль побочных эффектов у детей сходен с таковым у взрослых.

Пострегистрационное применение

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: амилоидоз кожи в месте инъекции.

Передозировка

Сведений о передозировке препарата Фузеон® у человека нет.

Максимальная доза составила 180 мг в виде однократного подкожного введения. Побочные действия, отличные от возникающих, при введении рекомендованной дозы, не отмечены. Специфического антидота при передозировке препарата Фузеон® нет. Лечение симптоматическое.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между энфувиртидом и лекарственными средствами, метаболизм которых протекает с участием ферментов семейства Р450, не установлено.

Энфувиртид в рекомендованной дозе 90 мг 2 раза в день не ингибирует метаболизм субстратов изофермента CYP3A4 (дапсон), CYP2D6 (дебризохин), CYP1A2 (кофеин), CYP2C19 (мефенитоин) и CYP2E1 (хлорзоксазон).

Введение препарата Фузеон® в сочетании с ритонавиром, саквинавиром и рифампицином не приводило к клинически значимым фармакокинетическим взаимодействиям.

Энфувиртид не вытесняется из мест своего связывания с белком саквинавиром, нелфинавиром, лопинавиром, эфавирензом, невирапином, ампренавиром, итраконазолом, мидазоламом или варфарином. Энфувиртид не замещает варфарин, мидазолам, ампренавир или эфавиренз в их местах связывания с белком.

Препарат Фузеон® не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением поставляемого растворителя (вода для инъекций).

Особые указания

Фузеон® назначают только в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Пациенты с симптомами предположительной системной реакции гиперчувствительности должны прекратить лечение и немедленно пройти медицинское обследование. Не следует возобновлять лечение после возникновения системных реакций, возможно связанных с приемом препарата. Факторы риска, которые могут предопределять развитие или тяжесть реакции гиперчувствительности к препарату Фузеон®, не установлены.

При терапии препаратом Фузеон® отмечена повышенная частота возникновения бактериальной пневмонии (6.6 пациентов с пневмонией по сравнению с 0.6 на 100 пациентов-лет в группах, получавших комбинированную терапию препарата Фузеон® и ОБ и только ОБ, соответственно; в анализ включены бронхопневмония и связанные явления).

Факторы риска для развития пневмонии включают низкое исходное количество CD4 лимфоцитов, высокую исходную вирусную нагрузку, внутривенное введение лекарственных средств, курение и заболевание легких в анамнезе.

Поскольку причинно-следственная связь между повышением частоты возникновения бактериальной пневмонии и терапией препаратом Фузеон® не была установлена, проведено наблюдательное исследование с участием ВИЧ-1 инфицированных пациентов (наблюдение в группе терапии препаратом Фузеон® составило 2045 пациентов-лет, а в контрольной группе 3501 пациентов-лет).

Данное исследование позволило оценить риск возникновения пневмонии при терапии препаратом Фузеон®, одновременно контролируя другие известные факторы риска.
В результате этого обширного исследования значительных отличий в частоте возникновения пневмонии у пациентов, получавших терапию препаратом Фузеон®, по сравнению с пациентами, не получавшими ее, не выявлено (при сравнении были скорректированы эффекты несбалансированных факторов риска). Скорректированное отношение рисков для возникновения пневмонии составило 0.989 в случае подтвержденного диагноза пневмонии, 1.228 – в случае подтвержденного диагноза или подозрения на пневмонию, с нижней границей 95% доверительного интервала 0.437 и 0.862, соответственно.
Наиболее частыми побочными явлениями (по результатам исследований TORO1 и TORO2) при терапии препаратом Фузеон® были реакции в месте введения (98%). Отмена терапии потребовалась только у 4% пациентов. Подавляющее большинство местных реакций (85%) легкой и средней степени тяжести наблюдается в течение первой недели лечения и не приводит к ограничению обычной деятельности. Степень тяжести болевого синдрома и дискомфорт при продолжении лечения не увеличиваются. Количество местных поражений, наблюдавшихся при запланированном посещении врача во время клинического исследования, составляло менее 5 у 72% пациентов с такими явлениями.
Введение препарата Фузеон® лицам, неинфицированным ВИЧ-1 (например, после проведения профилактики), может вызывать появление анти-энфувиртид антител, имеющих перекрестную реакцию с ВИЧ gp41. Это может привести к ложноположительному ВИЧ-тесту при проведении ИФА с ВИЧ-антителами.
При выборе нового режима терапии необходимо тщательно оценить предшествующую терапию, наличие возможных мутаций, ассоциированных с предшествующим лечением. По возможности провести исследование резистентности.
Синдром иммунной реактивации (синонимы – синдром реактивации иммунитета, болезнь восстановления иммунитета, синдром воспалительного восстановления иммунитета) наблюдался у пациентов, которые получали комплексную антиретровирусную терапию, включавшую препарат Фузеон®. В начале комплексной антиретровирусной терапии у пациентов может развиться воспалительный ответ на оппортунистические инфекции (такие как инфекция, вызванная *Mycobacterium avium*; цитомегаловирусная инфекция; пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*; туберкулез и другие), которые могут потребовать немедленной диагностики и лечения.
Синдром иммунной реактивации также может проявляться развитием аутоиммунных нарушений (например, болезнь Грейвса и синдром Гийена Барре), которые развиваются в различные сроки терапии. Развитие аутоиммунных нарушений возможно спустя много

месяцев после начала терапии. У пациентов с поздней стадией ВИЧ инфекции и/или длительным применением комплексной антиретровирусной терапии отмечались случаи развития остеонекроза (несмотря на различную этиологию развития остеонекроза (например, применение глюкокортикостероидов, потребление алкоголя, тяжелая иммуносупрессия, высокий индекс массы тела)). При возникновении болей в суставах, чувства ломоты, скованности и ограничения движения, пациентам рекомендуется обратиться к лечащему врачу.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Не существует доказательств того, что препарат Фузеон® может влиять на способность управлять автомобилем и работать с механизмами, однако необходимо принимать во внимание побочные действия, возникающие при введении препарата Фузеон® (см. раздел «Побочное действие»).

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 90 мг/мл

Лиофилизат: по 108 мг энфувиртида (соответствует концентрации энфувиртида в восстановленном растворе 90 мг/1 мл) во флакон бесцветного стекла гидролитического класса 1 (ЕФ), укупоренный пробкой из бутилкаучука, ламинированной пленкой из фторполимера, обжатый алюминиевым колпачком с пластмассовой крышкой.

По 60 флаконов с лиофилизатом помещают в картонную пачку с перегородками.

Растворитель: по 2 мл воды для инъекций во флакон бесцветного стекла гидролитического класса 1 (ЕФ), укупоренный пробкой из бутилкаучука, ламинированной пленкой из фторполимера, обжатый алюминиевым колпачком с пластмассовой крышкой.

По 60 флаконов с растворителем помещают в картонную пачку с перегородками.

Комплект:

1 картонная пачка с 60 флаконами лиофилизата;

1 картонная пачка с 60 флаконами растворителя;

1 картонная пачка с 60 стерильно упакованными одноразовыми шприцами вместимостью 3 мл;

1 картонная пачка с 60 стерильно упакованными одноразовыми шприцами вместимостью 1 мл;

180 стерильных салфеток, пропитанных спиртом, упакованных по одной в пакет (саше) из алюминиевой фольги с полиэтиленовым покрытием и ламинированной бумаги с инструкциями по применению в картонной коробке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°С.

После восстановления раствор хранится при температуре 2-8°С в течение 24 часов в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец Регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Производитель лиофилизата

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Рош Диагностикс ГмбХ, Германия

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Производитель растворителя

Хамелн Фармасьютикалз ГмбХ, Германия

Hameln Pharmaceuticals GmbH, Langes Feld 13, 31789 Hameln, Germany

Претензии потребителей направлять по адресу Представительства Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.:

107031, Россия, Москва, Трубная площадь, д. 2

тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99

Н. Назарова

Руководитель Отдела регистрации и обеспечения качества ЛС