

Fuzeon[®]

(enfuvirtida)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Pó liofilizado para solução injetável
90 mg/mL

Agente antirretroviral

APRESENTAÇÕES

Cada caixa de **Fuzeon®** pó liofilizado para solução injetável apresenta os componentes necessários à injeção do medicamento na forma de *kit*, com:

- 60 frascos-ampola com 108 mg de enfuvirtida;
- 60 frascos-ampola com 2,0 mL de água estéril para injeção;
- 60 seringas de 3 mL;
- 60 seringas de 1 mL;
- 180 sachês de algodão (embebidos em álcool);
- 1 recipiente para descartar seringas.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO

Princípio ativo: cada frasco-ampola contém 108 mg de enfuvirtida que após reconstituição com 1,1 mL de água estéril para injeção forma solução injetável contendo 90 mg/mL de enfuvirtida.

Excipientes: carbonato de sódio, manitol, hidróxido de sódio e ácido clorídrico.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Fuzeon® é indicado para o tratamento da infecção por HIV-1 em combinação com outros agentes antirretrovirais em pacientes com tratamento prévio e com evidência de replicação do HIV-1 a despeito da terapia antirretroviral. Não há estudos sobre o uso de **Fuzeon®** em pacientes virgens de tratamento antirretroviral.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos com pacientes submetidos ao tratamento antirretroviral prévio

Os estudos clínicos T20-301 (TORO-1) e T20-302 (TORO-2), randomizados, controlados, abertos e multicêntricos foram conduzidos com pacientes infectados com HIV-1, com, pelo menos, três a seis meses de tratamento prévio com inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos (ITRN) e não nucleosídeos (ITRNN) e inibidores da protease (IP). Todos os pacientes receberam regime otimizado de base (OB), consistindo em três a cinco agentes antirretrovirais selecionados com base no histórico do paciente e também nas avaliações basais de resistência viral genotípica e fenotípica. Os pacientes foram randomizados na proporção de 2:1 para **Fuzeon®** (90 mg, SC, duas vezes ao dia) + OB ou somente OB.

Os estudos TORO-1 e TORO-2 foram bastante similares em população de pacientes estudada, desenho, critérios de seleção de pacientes (com exceção da duração prévia de exposição aos antirretrovirais e do número de inibidores de protease), condução, monitoramento e planejamento das análises. Por isso, foi programada prospectivamente a análise conjunta dos dados dos dois estudos. Portanto, são apresentados resultados da análise de 48 semanas, de forma combinada, possibilitando a análise de uma amostra maior e uma estimativa mais precisa das diferenças entre tratamentos do grupo com e sem **Fuzeon®**.

As características demográficas combinadas da população de intenção de tratamento (ITT) dos estudos TORO-1 e TORO-2 são apresentadas na Tabela 1. Os pacientes foram previamente expostos a uma mediana de 12 antirretrovirais, pelo tempo mediano de sete anos.

Tabela 1. Estudo TORO-1 e TORO-2 – Demografia combinada dos pacientes (ITT)

	Fuzeon[®] + OB n = 661	OB n = 334
Sexo		
Masculino	90%	90%
Feminino	10%	10%
Etnia		
Branca	89%	89%
Negra	8%	7%
Idade média (anos)	42 (16 – 67)	44 (24 – 82)
Mediana basal do HIV-1 RNA (log ₁₀ cópias/mL)	5,2 (3,5 – 6,7)	5,1 (3,7 – 7,1)
Mediana basal do número de células CD4 (células / mm ³)	88 (1 – 994)	97 (1 – 847)

As mudanças na semana 48 em relação ao basal dos estudos TORO-1 e TORO-2 combinados estão resumidas na Tabela 2, e todas foram significativamente maiores no grupo de tratamento com **Fuzeon[®]**.

Tabela 2. Estudos TORO-1 e TORO-2 – Resultados combinados do tratamento controlado e randomizado na semana 48 (ITT†)

Resultados	Fuzeon[®] + OB (n = 661)	OB (n = 334)
Redução do HIV-1 RNA Mudança em log relativa ao valor basal (log ₁₀ cópias/mL)	-1,5	-0,6*
Pacientes com diminuição ≥ 1 log de HIV RNA em relação ao valor basal §	247 (37%)	57 (17%)*
Pacientes com HIV RNA < 400 cópias/mL§	201 (30%)	40 (12%)*
Pacientes com HIV RNA < 50 cópias/mL§	121 (18%)	26 (8%)*
Aumento do número de células CD4+ em relação ao valor basal (células/mm ³)‡	+91	+45*

†ITT – Recebeu tratamento e teve pelo menos um acompanhamento pós-RNA basal.

* Estatisticamente significativo p < 0,05.

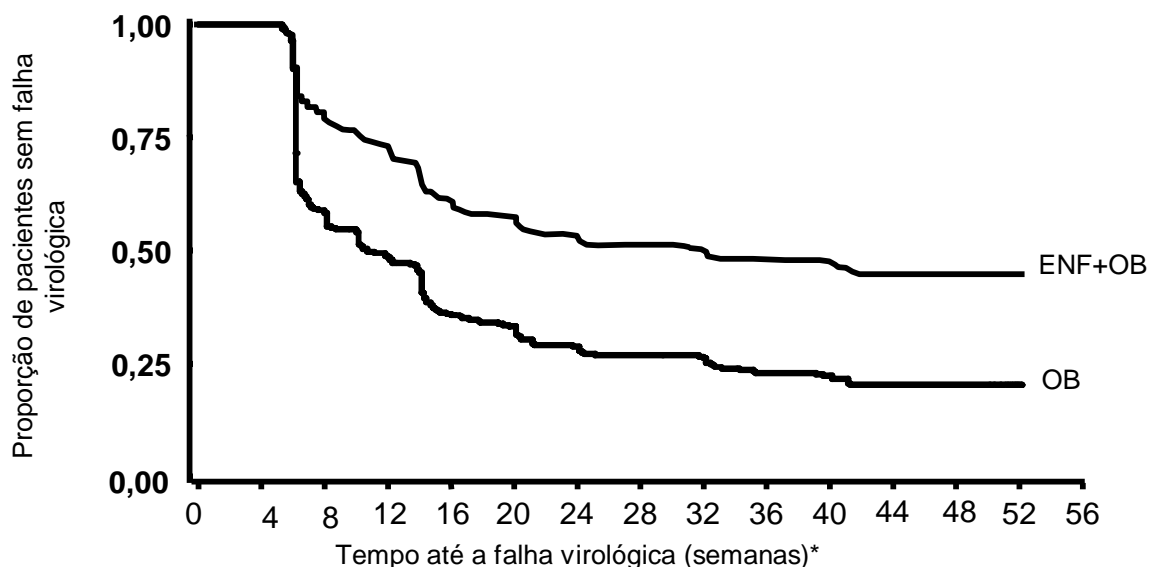
‡ Último valor observado.

§ Descontinuação e falha virológica = falha. Duas visitas consecutivas para confirmar a resposta virológica.

A porcentagem de pacientes que alcançaram carga viral menor que 400 cópias/mL até a semana 48 foi 30% entre os pacientes com o regime com **Fuzeon[®]** + OB, em comparação com 12% entre os pacientes que receberam apenas regime otimizado (Tabela 2).

A análise do tempo até a falha virológica é apresentada na Figura 1. O tempo médio até a falha virológica no grupo com **Fuzeon[®]** + OB foi de 32 semanas, significativamente maior que no grupo com OB apenas (11 semanas).

Figura 1 – Análise do tempo até a falha virológica nos estudos TORO-1 e 2 combinados até a semana 48 (população intenção de tratamento – ITT)



* Definição de falha virológica pelo protocolo (baseada em duas medidas consecutivas): redução menor que 0,5 \log_{10} HIV-1 RNA do período basal até a semana 8; redução menor que 1,0 \log_{10} HIV-1 RNA até a semana 16; aumento maior ou igual a 1,0 \log_{10} HIV-1 RNA após resposta de, pelo menos, 2,0 \log_{10} HIV-1 RNA.

Os resultados dos estudos também foram analisados em subgrupos, e a terapia com **Fuzeon**[®] foi associada à maior porcentagem de pacientes que atingiram HIV-1 RNA menor que 400 cópias/mL em todos os subgrupos, baseando-se no número de células CD4+ no período basal, no valor basal de HIV-1 RNA, no número prévio de antirretrovirais e no número de antirretrovirais ativos no regime otimizado. No entanto, pacientes com CD4+ > 100 células/mL, HIV-1 RNA inicial < 5,0 \log_{10} cópias/mL, experiência com menos de 10 antirretrovirais prévios e um ou mais fármacos ativos no regime antirretroviral, tiveram maior chance de atingir carga viral menor que 400 cópias/mL com os dois tratamentos (Tabela 3).

Tabela 3. Proporção de pacientes que atingiram HIV-1 RNA menor que 400 cópias/mL na semana 48 por subgrupo (estudos TORO-1 e TORO-2, ITT*)

Resultados	Fuzeon [®] + OB (n = 661)	OB (n = 334)
HIV-1 RNA basal < 5,0 \log_{10}^{\S} cópias/mL	118/269 (44%)	26/144 (18%)
HIV-1 RNA basal > 5,0 \log_{10}^{\S} cópias/mL	83/392 (21%)	14/190 (7%)
Exposição a < 10 antirretrovirais prévios ^{\S}	100/215 (47%)	29/120 (24%)
Exposição a > 10 antirretrovirais prévios ^{\S}	101/446 (23%)	11/214 (5%)
0 fármaco ativo no regime antirretroviral ^{\S‡}	9/112 (8%)	0/53 (0%)
1 fármaco ativo no regime antirretroviral ^{\S‡}	56/194 (29%)	7/95 (7%)
2 fármacos ativos no regime antirretroviral ^{\S‡}	130/344 (38%)	32/183 (18%)
CD4+ basal <= 50 células/mm ³	46/270 (17%)	6/122 (5%)
CD4+ basal 51-100 células/mm ³	20/77 (26%)	6/47 (13%)
CD4+ basal 101-200 células/mm ³	57/135 (42%)	12/88 (13%)
CD4+ basal > 200 células/mm ³	79/179 (44%)	17/74 (23%)

* ITT – Recebeu tratamento e teve, pelo menos, um acompanhamento pós-RNA basal.

\S Descontinuação e falha virológica = falha. Duas visitas consecutivas para confirmar a resposta virológica.

\‡ Baseado no escore GSS.

Uso pediátrico

Existem dados limitados de eficácia de **Fuzeon**[®] para crianças acima de três anos de idade.

O estudo T20-204 é aberto e multicêntrico, que avalia a atividade antiviral, a segurança e a farmacocinética de **Fuzeon**[®] em 14 pacientes pediátricos com idade de 3 à 12 anos e com experiência com, pelo menos, duas classes de antirretrovirais registrados⁽¹⁾.

No estudo T20-204, os pacientes receberam 30 ou 60 mg/m²/dose de **Fuzeon**[®], duas vezes ao dia, associados ao seu regime antirretroviral de base. Após sete dias, seus regimes de tratamento de base foram alterados para três antirretrovirais novos ou sensíveis e a dose de **Fuzeon**[®] foi mantida. Os pacientes tinham idade mediana de oito anos (variando de 3,7 a 11,9 anos). O valor basal mediano do número de células CD4 foi 523 células/μL, e o valor basal mediano de RNA HIV-1 foi 4,4 log₁₀ c/mL. Segundo análise da atividade antiviral, farmacocinética e segurança no dia 7, todos os pacientes, com exceção de um, mudaram para uma dose de **Fuzeon**[®] de 60 mg/m²/dose. A alteração mediana de RNA HIV-1 em relação ao valor basal dentro de sete dias foi - 1,15 log₁₀ cópias/mL para 10 crianças recebendo a dose de 60 mg/m².^{1,2}

Todos os pacientes, com exceção de três, completaram 48 semanas de terapia crônica. Na semana 48, 6/14 (43%) dos pacientes apresentaram declínio na RNA HIV-1 > 1 log₁₀ e 4/14 (29%) dos pacientes estavam abaixo de 400 cópias/mL de RNA HIV-1. As alterações medianas em relação ao valor basal do número de células CD4 e RNA HIV-1 (para a população considerada tratada) foram 237 células/μL e - 1,24 log₁₀ c/mL, respectivamente.³

Referências bibliográficas

1. Carlyon T. Paediatric Use summary of T-20 / Ro 29-9800. Research Report No. 1008730. 2002. MRN 9015.
2. Roberts N. Final Study Report - Preclinical virology / Pharmacology summary for Enfuvirtide. Research Report No. 1007534. 2002. MRN 9009.
3. Chen J, Hughes M. PACTG 1005: A Phase I/II Study of T-20, a Fusion Inhibitor, in HIV-1 Infected Children. Part B. Dose-escalating Chronic Dosing study. Final Statistical Report of Safety and Activity Data. Statistical and Data Management Center, Pediatric AIDS Clinical Trials Group. July 29, 2003; pp. 14-20.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Fuzeon[®] é o primeiro membro da classe terapêutica denominada inibidores de fusão. Trata-se de um peptídeo de 36 aminoácidos que se liga especificamente à cadeia de repetição heptavalente (HR1) da glicoproteína gp41 do HIV fora da célula, inibindo seu rearranjo estrutural e, dessa forma, bloqueando a entrada do vírus na célula. **Fuzeon**[®] não requer ativação intracelular.

Atividade antiviral *in vitro*:

A atividade antiviral *in vitro* de **Fuzeon**[®] foi demonstrada em infecção aguda de linhagens celulares T linfoblastoides, monócitos, macrófagos e células mononucleares primárias do sangue periférico (PBMC) através de isolados HIV-1 laboratoriais e clínicos. **Fuzeon**[®] demonstrou atividade seletiva anti-HIV-1 contra os dois isolados virais – o prototípico e o primário. A susceptibilidade dos isolados do vírus 130 PBMC à enfuvirtida no período basal de pacientes tratados com **Fuzeon**[®] foi determinada em um ensaio cMAGI (estudos clínicos fase II). **Fuzeon**[®] apresentou média geométrica de EC₅₀ de 0,016 mcg/mL (DP = 0,057) e variação de < 0,001 a 0,480 mcg/mL contra os isolados virais. **Fuzeon**[®] também inibiu a fusão célula-célula mediada pelo envelope HIV-1. Os estudos de combinação de **Fuzeon**[®] com membros representativos das diversas classes antirretrovirais (inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos, inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeos e inibidores da protease), incluindo zidovudina, lamivudina, nelfinavir, indinavir e efavirenz, demonstraram efeitos sinérgicos aditivos e ausência de antagonismo. A relação entre a susceptibilidade *in vitro* do HIV-1 para **Fuzeon**[®] e a inibição da replicação do HIV-1 em humanos não foram estabelecidas. Por causa dos diferentes alvos enzimáticos e, como se pode deduzir, pela atividade de **Fuzeon**[®] contra as cepas HIV que apresentam resistência a outras classes de antirretrovirais, os isolados HIV resistentes à enfuvirtida permanecerão sensíveis aos inibidores de transcriptase reversa (nucleosídeos e não nucleosídeos) e aos inibidores da protease.

Resistência *in vitro*:

Foram selecionados isolados HIV-1 com susceptibilidade reduzida a **Fuzeon**[®] *in vitro*. Esses isolados virais apresentavam substituições nos aminoácidos 36-38 do ectodomínio da gp41. Essas substituições foram correlacionadas com níveis variáveis de redução da susceptibilidade a **Fuzeon**[®] em HIV mutantes.

Resistência *in vivo*:

O aparecimento de resistência a **Fuzeon**[®] é influenciado pela eficácia de todo o regime do tratamento. As substituições nos aminoácidos 36-45 da gp41 foram observadas em vírus de pacientes recebendo **Fuzeon**[®] em estudos clínicos Fase II e III. Em ordem decrescente, as substituições observadas encontravam-se nas posições 38, 43, 36, 40, 42 e 45. Não foi estabelecida a relação dessas substituições com a eficácia *in vivo*.

Geralmente, as substituições em aminoácidos 36-45 da gp41 durante o tratamento implicaram redução da susceptibilidade fenotípica *in vitro* a **Fuzeon**[®] em isolados de vírus do paciente.

Resistência cruzada:

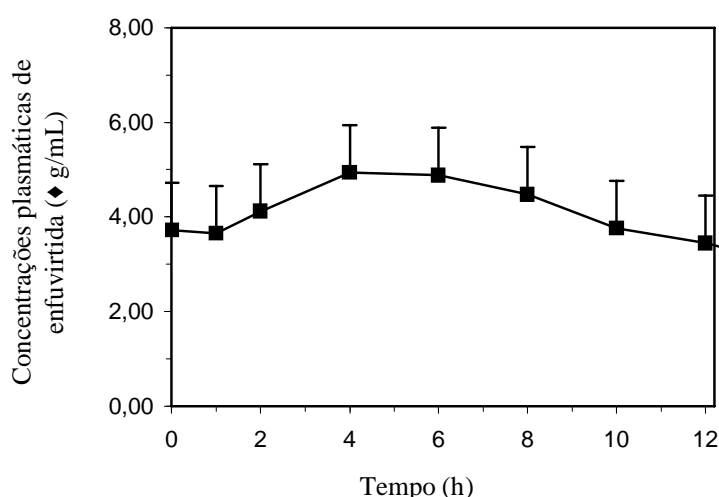
Fuzeon[®] é igualmente ativo *in vitro* contra os isolados laboratoriais e clínicos do tipo selvagem e contra aqueles com resistência genotípica a 0, 1, 2 ou 3 classes de antirretrovirais (inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos, inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeos e inibidores da protease). Esses isolados tiveram resistência genotípica identificada especificamente para: zidovudina, lamivudina, estavudina, didanosina, zalcitabina, abacavir, nevirapina, delavirdina, efavirenz, indinavir, saquinavir, nelfinavir, ritonavir e amprenavir. Todos esses foram sensíveis a **Fuzeon**[®]. Não se espera, entretanto, que mutações que induzam resistência a **Fuzeon**[®] apresentem resistência cruzada a outras classes de antirretrovirais.

Farmacocinética

Absorção

As propriedades farmacocinéticas da enfuvirtida foram avaliadas em adultos e em pacientes pediátricos infectados por HIV-1. Após uma dose subcutânea única de 90 mg de **Fuzeon**[®] no abdome de 12 pacientes infectados por HIV-1, a média de Cmáx foi de 4,59 mcg/mL \pm 1,5 mcg/mL, a ASC (área sob a curva) foi de 55,8 mcg/mL \pm 12,1 mcg.h/mL, e a biodisponibilidade absoluta foi de 84,3% \pm 15,5%, usando a dose intravenosa de 90 mg como referência. A absorção subcutânea de **Fuzeon**[®] é proporcional à dose administrada, na faixa de 45 a 180 mg. A absorção subcutânea com a dose de 90 mg é comparável quando injetada em abdome, coxa ou braço. As concentrações plasmáticas médias em estado de equilíbrio (*steady state*) de enfuvirtida 90 mg em 11 pacientes estão representadas na Figura 2.

Figura 2. Concentrações plasmáticas de enfuvirtida* 90 mg, duas vezes ao dia, em estado de equilíbrio dinâmico (*steady state*)



* Barra de erros = desvio padrão.

Em quatro estudos diferentes (n = 9 a 12), as concentrações plasmáticas médias de vale, em estado de equilíbrio (*steady state*), variaram de 2,6 a 3,4 mcg/mL.

Distribuição

A média do volume de distribuição no estado de equilíbrio (*steady state*), após administração de uma dose de 90 mg de **Fuzeon**[®] (n = 12), foi de $5,5 \pm 1,1$ L. **Fuzeon**[®] está 92% ligado às proteínas em plasma infectado por HIV para uma faixa de concentração de 2 a 10 mcg/mL. **Fuzeon**[®] se liga predominantemente à albumina e, em menor extensão, à α -1-glicoproteína ácida. **Fuzeon**[®] não foi deslocado de seus sítios de ligação pelo saquinavir, nelfinavir, lopinavir, efavirenz, nevirapina, amprenavir, itraconazol, midazolam ou varfarina. **Fuzeon**[®] não deslocou a varfarina, midazolam, amprenavir ou efavirenz de seus sítios de ligação.

Os níveis de enfuvirtida no fluido cerebrospinal, medidos em um pequeno número de pacientes infectados por HIV, mostraram-se insignificantes. A molécula pode ser grande demais para atravessar a barreira hematoencefálica.

Metabolismo

Por tratar-se de um peptídeo, espera-se que **Fuzeon**[®] sofra catabolismo de seus aminoácidos constituintes, com a subsequente reciclagem dos aminoácidos no estoque de aminoácidos do corpo como um todo. Estudos *in vitro* em microsomas humanos indicam que **Fuzeon**[®] não é um inibidor das enzimas do citocromo P450 (CYP). Observou-se em estudos microsossomais e em hepatócitos humanos realizados *in vitro*, que a hidrólise do grupo amido do aminoácido C-terminal fenilalanina resultou em um metabólito desamidado, e a formação desse metabólito não é NADPH dependente. Esse metabólito (M3) é detectado no plasma humano após administração de **Fuzeon**[®] com uma ASC, variando entre 2,4 e 15% da ASC de **Fuzeon**[®].

Eliminação

Os estudos de balanço de massa para determinar a(s) via(s) de eliminação de enfuvirtida não foram realizados em humanos. Porém, estudos realizados em roedores usando ³H-enfuvirtida indicaram recuperação incompleta da radioatividade administrada, sete dias após a dose, em urina e fezes. Houve retenção da radioatividade nos músculos esqueléticos. Após uma dose subcutânea de 90 mg (n = 12), a média da meia-vida de eliminação de **Fuzeon**[®] foi de $3,8 \pm 0,6$ horas, e a média da depuração foi de $1,7 \pm 0,4$ L/h.

Farmacocinética em situações clínicas especiais

Insuficiência hepática: a farmacocinética de **Fuzeon**[®] não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática.

Insuficiência renal: análises dos dados de concentração plasmática dos pacientes dos estudos clínicos indicaram que a depuração de **Fuzeon**[®] não é afetada de forma clinicamente relevante em pacientes com *clearance* de creatinina superior a 35 mL/min. Os resultados de um estudo de insuficiência renal indicaram que a depuração da enfuvirtida foi reduzida em, aproximadamente, 38% em pacientes com insuficiência renal grave e em, aproximadamente, 14 – 28% em pacientes com doença renal terminal em diálise comparados a pacientes com função renal normal. Os resultados estavam dentro da faixa observada em pacientes com função renal normal nos estudos principais. A hemodiálise não alterou significativamente a depuração da enfuvirtida. Portanto, não são necessários ajustes de doses para pacientes com insuficiência renal.

Sexo e peso: as análises dos dados de concentração plasmática de pacientes dos estudos clínicos indicaram que a depuração de enfuvirtida é 20% mais lenta nas mulheres que nos homens. O aumento de peso, independentemente do sexo, está relacionado à maior depuração de enfuvirtida (20% maior em paciente com peso corpóreo de 100 kg e 20% mais lento em paciente com peso corpóreo de 40 kg, em relação a um paciente de referência pesando 70 kg). Porém, essas mudanças não são clinicamente significativas e não exigem ajuste de dose.

Etnia: as análises dos dados de concentração plasmática de pacientes dos estudos clínicos indicaram que a depuração de **Fuzeon**[®] não foi diferente em negros em relação aos brancos. Outros estudos de farmacocinética sugerem que não há diferença entre amarelos (asiáticos) e brancos (caucasianos), após o ajuste da exposição de acordo com o peso corpóreo.

Idosos: estudos clínicos de **Fuzeon**[®] não incluíram um número suficiente de pacientes com 65 anos de idade ou mais para determinar se eles respondem de maneira diferente dos pacientes mais jovens.

Pacientes pediátricos: a farmacocinética da enfuvirtida foi estudada em 32 pacientes com idade de três a 16 anos, com doses variando de 0,5 a 2,5 mg/kg. A dose de 2 mg/kg, duas vezes ao dia (no máximo 90 mg, duas vezes ao dia), levou a concentrações plasmáticas de enfuvirtida similares às obtidas em pacientes adultos que receberam dose de 90 mg, duas vezes ao dia.

Em 25 pacientes, variando em idade de 5 a 16 anos e recebendo dose de 2 mg/kg duas vezes ao dia, a média de ASC foi de $54,3 \pm 23,5$ mcg.h/mL, $C_{\text{máx}}$ foi $6,14 \pm 2,48$ mcg/mL e C_{vale} foi $2,93 \pm 1,55$ mcg/mL.

Segurança pré-clínica

Carcinogênese: Não foram realizados estudos de carcinogenicidade a longo prazo de **Fuzeon**[®] em animais.

Mutagênese: **Fuzeon**[®] não foi mutagênico nem clastogênico em uma série de ensaios *in vivo* e *in vitro*, incluindo o ensaio de mutação reversa bacteriana de Ames, um ensaio de mutação genética sobre células de mamífero em células do ovário do Hamster Chinês AS52 ou em um ensaio de micronúcleos murinos *in vivo*.

Comprometimento da fertilidade: **Fuzeon**[®] não causou efeitos adversos sobre a fertilidade de ratos machos e fêmeas, com doses de enfuvirtida de 0,7; 2,5; e 8,3 vezes a dose diária máxima recomendada para humanos adultos, com base em mg/Kg, administrada através de injeção subcutânea.

Reações no local de aplicação da injeção: em macacos *cynomolgus* tratados com doses de enfuvirtida de 5 e 10 mg/kg duas vezes ao dia, durante nove meses, foram observadas alterações no local de aplicação da injeção, que incluíram inchaço, edema e formação de abscesso, aparecendo, geralmente, no mês 5. Por ocasião da necropsia, foram observados com destaque manchas, espessamento e cistos nos locais de aplicação da injeção de **Fuzeon**[®]. Observados ao microscópio, esses achados estão correlacionados com hemorragia subcutânea, edema e infiltrado inflamatório e se encontravam com incidência e severidade significativamente maiores nos locais de aplicação da injeção de **Fuzeon**[®]. O infiltrado inflamatório misto foi predominantemente linfocítico e formado, frequentemente, por folículos linfóides. Foi observado um componente substancial de plasmócitos, compatível com a observação de produção crônica de anticorpos anti-enfuvirtida e um componente eosinofílico polimorfonuclear do infiltrado, sugestivo de reação de hipersensibilidade. Em cobaias tratadas até duas semanas com **Fuzeon**[®] (com quatro injeções/dia de 50 mg/mL ou duas injeções/dia de 100 mg/mL), foram observadas massas subcutâneas no prazo de oito dias de injeções diárias repetidas. As observações ao microscópio de biópsias por punção coletadas nos locais de aplicação da injeção nos dias 8 e 15, incluíram edema, inflamação aguda e/ou crônica, necrose, fibrose e degeneração do colágeno na derme. Foram observadas mudanças significativas da derme e do subcutâneo, incluindo a presença de células gigantes e granulomas tipo corpo estranho.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Fuzeon[®] está contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à enfuvirtida ou a qualquer um de seus componentes.

Este medicamento é contraindicado a menores de seis anos.

Existem dados insuficientes para estabelecer recomendações de doses de **Fuzeon**[®] a crianças menores de 6 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Um pequeno número de casos de reações de hipersensibilidade sistêmica foi associado à terapia com **Fuzeon**[®]: rubor, febre, náuseas, vômitos, calafrios, tremores, hipotensão, elevação de enzimas hepáticas, reação primária de imunocomplexos, distúrbio respiratório e glomerulonefrite. Houve relato de um caso de síndrome de Guillain-Barré, observado nos estudos clínicos. Os pacientes devem ser orientados a descontinuar o tratamento com **Fuzeon**[®] e procurar avaliação médica imediatamente, caso desenvolvam sinais ou sintomas sugestivos de reação de hipersensibilidade. A terapia com **Fuzeon**[®] não deve ser reiniciada após o aparecimento de sinais e sintomas compatíveis com alguma reação de hipersensibilidade relacionada ao uso de **Fuzeon**[®].

A administração de **Fuzeon**[®] em indivíduos não infectados (em profilaxia pós-exposição, por exemplo) pode induzir à formação de anticorpos anti-enfuvirtida que reagem de forma cruzada com a gp41 do HIV. Isso pode resultar em falso positivo no teste anti-HIV ELISA.

Síndrome da Reconstituição Imune (também conhecida como Síndrome da Reativação Imune, Doença da Restauração Imune ou Síndrome da Inflamação Reconstituição Imune) tem sido relatada em pacientes tratados com terapia antirretroviral combinada, incluindo **Fuzeon**[®]. Durante a fase inicial do tratamento antirretroviral em combinação, pacientes com sistema imunológico responsivo podem desenvolver uma resposta inflamatória a infecções oportunistas residuais ou indolentes (tais como infecção por *Mycobacterium avium*, citomegalovírus, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* [PCP], tuberculose ou outras) e podem necessitar de avaliação e tratamento imediatos.

Distúrbios autoimunes, como doença de Graves e síndrome de Guillain-Barré, também foram relatados durante a reconstituição imunológica; entretanto, o tempo para o aparecimento dos sintomas é variável e pode ocorrer vários meses após o início do tratamento.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre a capacidade de dirigir veículos ou de operar máquinas durante a administração de **Fuzeon**[®]. Não há evidências de que **Fuzeon**[®] possa alterar a capacidade dos pacientes de dirigir veículos e operar máquinas, porém, o perfil de eventos adversos de **Fuzeon**[®] deve ser levado em conta.

O paciente deve ser sempre bem orientado pelo profissional da saúde quanto: aos cuidados e ao manuseio correto de seringas e agulhas, à importância do descarte desses materiais no recipiente adequado e ao local de retorno desse recipiente para que o mesmo seja submetido à destruição adequada.

Gestação e lactação

Categoria de risco na gravidez: B.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não há, até o momento, estudos adequados e controlados em mulheres grávidas. Portanto, **Fuzeon**[®] só deverá ser utilizado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco ao feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por lactantes.

Não se sabe se **Fuzeon**[®] é excretado no leite humano, entretanto, as mães devem ser instruídas a não amamentar, não somente por eventuais efeitos adversos sobre os lactentes, como também em função dos potenciais riscos de transmissão do HIV. Estudos de teratogenicidade realizados em ratos e coelhos com exposições de até 8,9 vezes as exposições terapêuticas humanas de **Fuzeon**[®] foram negativos. Níveis muito baixos de radioatividade no leite foram observados em estudos com ³H-enfuvirtida marcado em ratas lactantes.

Até o momento, não há informações de que enfuvirtida possa causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Fuzeon[®] não é um inibidor das enzimas CYP450 e, portanto, não altera o metabolismo dos fármacos metabolizados por elas. Em um estudo do metabolismo humano *in vivo*, **Fuzeon**[®], na dose recomendada, de 90 mg, duas vezes ao dia, não inibiu o metabolismo de substratos do CYP3A4 (dapsona), CYP2D6 (debrisoquina), CYP1A2 (cafeína), CYP2C19 (mefentoína) e CYP2E1 (clorzoxazona).

Em estudos isolados de interação farmacocinética, as coadministrações de ritonavir, saquinavir e rifampicina não resultaram em interações farmacocinéticas clinicamente significativas com **Fuzeon**[®].

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Os frascos não abertos de **Fuzeon**[®] devem ser conservados em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) e protegidos da luz. Se não for possível garantir o controle da temperatura, recomenda-se armazenar sob refrigeração de 2 a 8 °C.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 48 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Descarte de medicamentos não utilizados e/ou com data de validade vencida

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto, e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

Após preparo, manter Fuzeon® sob refrigeração de 2 a 8 °C por, no máximo, 24 horas.

O frasco-ampola de **Fuzeon®** contém pó branco a quase branco, estéril e liofilizado, que precisa ser reconstituído em solução com água estéril para injeção, que é apresentado no frasco-ampola com líquido transparente. A solução reconstituída é límpida e incolor a ligeiramente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O uso de **Fuzeon®** é feito por meio de aplicação de injeção subcutânea. O local de aplicação da injeção deve ser alternado, para evitar injeções repetidas na mesma área. Os locais mais comuns de aplicação de injeção são abdome, parte anterior da coxa e lateral externa do braço. Essas áreas tendem a apresentar mais gordura no subcutâneo e, por isso, reduzem o risco de se injetar inadvertidamente em local profundo demais (no músculo, em vez de sob a pele), o que poderia provocar reações mais severas. A área do abdome em torno da cicatriz umbilical e as áreas que já apresentem reações devem ser evitadas. Não é recomendável que **Fuzeon®** seja injetado na face.

As aplicações nos períodos da manhã e da noite nunca devem ser feitas no mesmo local.

Preparação

- **Aspiração da água para injeção**

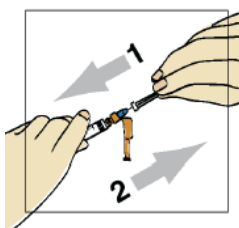
As mãos devem ser lavadas com água e sabão antes que os frascos sejam preparados. Devem ser usadas luvas descartáveis se outra pessoa estiver aplicando o medicamento para o paciente. Se **Fuzeon®** estiver sendo armazenado em geladeira, retire-o junto com o frasco-ampola de água para injeção e aguarde até que atinjam a temperatura ambiente. Após retirar as tampas plásticas dos frascos de **Fuzeon®** e de água, faça antisepsia nas tampas de borracha de cada frasco com o chumaço de algodão fornecido embebido em álcool e deixe secar naturalmente.

Retirada da água estéril com a seringa de 3 mL:



Usando o dedo indicador, empurre para trás o protetor da agulha colorido em direção à seringa de 3 mL (Figura 3).

Figura 3



Para remover a capa plástica incolor da agulha, empurre-a e puxe-a sem fazer muita força (Figura 4).

Figura 4

É preciso tomar cuidado durante os passos seguintes, para garantir que não se formem bolhas na solução e que não fique ar retido na seringa antes da injeção.



Aspirar inicialmente 1,1 mL de ar com a seringa de 3 mL. Introduza a agulha da seringa na tampa de borracha do frasco de água para injeção e aperte o êmbolo para injetar o ar da seringa (Figura 5).

Figura 5



Vire o frasco de água para baixo, mantendo a ponta da agulha abaixo do nível da água. Puxe o êmbolo de volta lentamente, até que a água chegue um pouco além da marca de 1,1 mL (Figura 6).

Figura 6

ATENÇÃO: O frasco contém 2 mL, ou seja, mais água que a quantidade necessária para diluição. Deve-se aspirar somente 1,1 mL do frasco, para que a medicação seja preparada adequadamente.

Bata levemente na seringa para fazer com que bolhas de ar, eventualmente presentes, subam para a superfície. Aperte suavemente o êmbolo para expelir o ar e certifique-se de que exatamente 1,1 mL de água estéril ficou na seringa.

Retire a agulha do frasco, tomando cuidado para não encostá-la nos dedos ou em qualquer outro objeto. Descarte o frasco de água com o restante que não foi aspirado. **A ÁGUA QUE SOBROU NO FRASCO DILUENTE NÃO DEVE SER REUTILIZADA.**

- **Injetando água no frasco de Fuzeon® em pó**

A água deve ser acrescentada ao frasco de **Fuzeon®**. Antes de injetá-la, bata levemente no frasco de **Fuzeon®** para que o pó se desprenda das paredes do frasco.



Introduza a agulha da seringa com uma leve inclinação através da tampa de borracha do frasco de **Fuzeon®**. Aperte lentamente o êmbolo fazendo com que a água escorra lentamente pela lateral interna do frasco, para evitar formação de espuma. Depois de acrescentar toda a água, retire a seringa do frasco (Figura 7).

Figura 7

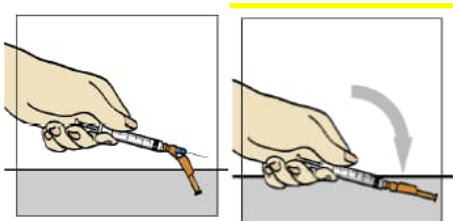


Figura 8

Para proteger a agulha, segure o corpo da seringa e pressione o protetor da agulha colorido contra a mesa (Figura 8). Você ouvirá um clique. Não use a outra mão para auxiliá-lo e não cubra a agulha com a capa incolor, pois você pode se machucar durante essa tentativa.

Despreze a seringa usada no recipiente fornecido para o seu descarte.

- **Misturando a água com o pó de Fuzeon[®]**

Para misturar, bata suavemente no frasco de **Fuzeon[®]** com um dedo, para ajudar a dissolver o pó. A solução não deve ser agitada nem virada para misturar, porque isso provoca formação de bolhas.

Rodar o frasco suavemente entre as duas mãos pode ajudar a misturar.

Aguarde até que o pó se dissolva completamente e que eventuais bolhas restantes desapareçam. Isso, habitualmente, demora de dez a 20 minutos, mas pode demorar até 45 minutos. É muito importante que todo o pó do medicamento se dissolva para que seja aplicada a dose. Avalie visualmente a solução e não a utilize, caso tenha material particulado. Não deve haver aderências sólidas nas paredes ou na base do frasco. Caso persistam bolhas na solução, bata ligeiramente no frasco.

Depois de reconstituído, **Fuzeon[®]** deve ser aplicado imediatamente. Pode-se preparar um frasco com antecedência ou preparar dois frascos ao mesmo tempo. Nesse caso, não esqueça de utilizar um *kit* diferente para cada frasco (água, seringas, agulhas e algodão). O frasco que será usado mais tarde deve ser colocado sob refrigeração de 2 a 8 °C logo após a reconstituição (nunca guarde **Fuzeon[®]** na seringa), que poderá ser utilizada em até 24 horas. Alguns minutos antes da aplicação, retire o frasco da geladeira, já que é necessário que ele fique em temperatura ambiente antes da aplicação da injeção.

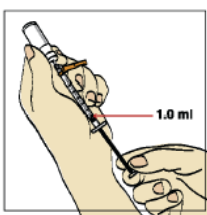
- **Uso de Fuzeon[®] diluído**

Proceda com a seringa de 1 mL da mesma forma que o orientado nas Figuras 3 e 4.

Aspire 1 mL de ar, utilizando a seringa de 1 mL.

Introduza a agulha na tampa de borracha do frasco de **Fuzeon[®]**, injete o ar da seringa e vire suavemente o frasco.

Mantenha a ponta da agulha abaixo da superfície da solução, para evitar bolhas de ar. Puxe o êmbolo lentamente até retirar o maior volume possível de solução de **Fuzeon[®]** (Figura 9).

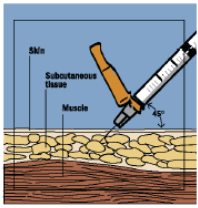


Bata suavemente na seringa para fazer com que as bolhas de ar subam para a superfície. Aperte o êmbolo para expelir o ar de volta para o frasco, certificando-se de deixar 1 mL de **Fuzeon[®]** no corpo da seringa (Figura 9).

Figura 9

Aplicação

Limpe a área de aplicação da injeção com o chumaço de algodão embebido em álcool e pegue uma prega de pele.



Introduza a agulha na pele fazendo um ângulo de 45° com a seringa. Ao introduzir metade da agulha na pele, solte a prega da pele e passe a segurar o corpo da seringa para evitar que se desloque. Pressione lentamente o êmbolo para baixo para injetar **Fuzeon**[®] (Figura 10).

Figura 10

Após o término da injeção de **Fuzeon**[®], para proteger a agulha, segure o corpo da seringa e pressione o protetor colorido contra a mesa, conforme figura 8. Você ouvirá um clique. Não use a outra mão para auxiliá-lo, tão pouco cubra a agulha com a capa incolor, pois você pode se machucar durante essa tentativa. Despreze a seringa usada no recipiente fornecido para o seu descarte.

Não é permitido misturar qualquer outra substância à solução com **Fuzeon**[®] para ser injetado conjuntamente.

ATENÇÃO: CUIDADO! DESCARTE AS SERINGAS NO RECIPIENTE FORNECIDO.

É expressamente proibido o descarte de seringas usadas e materiais sujos de sangue fora do recipiente plástico fornecidos, em função dos riscos de transmissão de HIV e de outras doenças transmissíveis a outras pessoas. O descarte das seringas deve ser feito no recipiente fornecido e, quando atingida a sua capacidade volumétrica, ele deve ser recolhido à unidade de saúde mais próxima, para sua completa destruição. Mantenha o recipiente de descarte e o material do kit fora do alcance de crianças.

Caso alguém que esteja auxiliando o paciente a aplicar a medicação se ferir com a agulha da seringa de aplicação (1 mL), deve-se procurar atendimento médico imediatamente

Os frascos, tanto de **Fuzeon**[®] quanto de água, devem ser utilizados uma única vez. O que sobrar em qualquer um dos frascos deve ser descartado.

Posologia

A dose recomendada de **Fuzeon**[®] é de 90 mg, duas vezes ao dia, injetada por via subcutânea.

Fuzeon[®] deve ser administrado em conjunto com outros antirretrovirais, para obter melhores resultados.

Instruções especiais de dosagem

Uso pediátrico: em pacientes pediátricos de seis a 16 anos de idade, a dose recomendada de **Fuzeon**[®] é de 2 mg/kg, duas vezes ao dia, até uma dose de, no máximo, 90 mg, duas vezes ao dia, injetada por via subcutânea.

Tabela 4. Direcionamento para as doses pediátricas

Peso (kg)	Dose (mg/dose) duas vezes ao dia	Volume de injeção (mL)*
11,0 – 15,5	27	0,3
15,6 – 20,0	36	0,4
20,1 – 24,5	45	0,5
24,6 – 29,0	54	0,6
29,1 – 33,5	63	0,7
33,6 – 38,0	72	0,8
38,1 – 42,5	81	0,9
≥ 42,6	90	1,0

* Baseado em 90 mg de enfuvirtida por mL.

Insuficiência renal: não são recomendados ajustes de dose para pacientes com insuficiência renal, incluindo pacientes submetidos à hemodiálise (vide item “Farmacocinética em situações clínicas especiais”).

Insuficiência hepática: não existem dados para estabelecer a recomendação de dose para pacientes com insuficiência hepática.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O perfil de segurança geral de **Fuzeon**[®] está baseado em 2.120 pacientes que receberam, pelo menos, uma dose de **Fuzeon**[®] em vários estudos clínicos. A população de segurança foi composta de 2.051 adultos (sendo 1.181 desses expostos à dose recomendada, durante mais de 24 semanas e 631 expostos durante mais de 48 semanas) e 69 pacientes pediátricos (sendo 44 desses expostos à dose recomendada, durante mais de 24 semanas, e 27 expostos durante mais de 48 semanas).

Adultos

A análise de segurança primária em adultos está baseada nos resultados combinados de 48 semanas de dois estudos controlados, randomizados, Fase III (TORO-1 e TORO-2) em adultos infectados pelo HIV-1 com experiência anterior e/ou resistência anterior documentada e/ou intolerância aos inibidores da protease, inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeos e nucleosídeos. **Fuzeon**[®] foi administrado por via subcutânea na dose de 90 mg, duas vezes ao dia, em combinação com terapia antirretroviral otimizada de base (OB) para 663 pacientes. Um total de 334 pacientes recebeu agentes antirretrovirais otimizados de base isoladamente, como braço de controle. Nos estudos TORO-1 e TORO-2, após a 8ª semana de tratamento, os pacientes que estavam no braço de controle e que cumprissem os critérios de falência virológica podiam ter o regime de antirretrovirais recomendado revisto e adicionar **Fuzeon**[®]. Na semana 48 do estudo, a exposição acumulada a **Fuzeon**[®] + OB era de 557 pacientes-ano e a exposição acumulada no braço de controle era de 162 pacientes-ano. Por causa dessa diferença na exposição, os resultados de segurança ajustados foram expressos pelo número de pacientes com um evento adverso por 100 pacientes-ano de exposição (com exceção das reações em local de aplicação da injeção).

Reações de hipersensibilidade

Um pequeno número de relatos de reações de hipersensibilidade sistêmica foi associado à terapia com **Fuzeon**[®], com sintomas como rubor, febre, náuseas, vômitos, calafrios, tremores, hipotensão, elevação de enzimas hepáticas, reação primária de imunocomplexos, distúrbio respiratório e glomerulonefrite. Houve relato de um caso de Síndrome de Guillain-Barré, observado nos estudos clínicos. A eosinofilia emergente com o tratamento não foi associada com eventos clínicos de hipersensibilidade.

Reações no local de aplicação da injeção

As reações adversas relatadas com maior frequência ($\geq 1/10$) após a administração de **Fuzeon**[®] foram reações no local de aplicação da injeção (RLIs), que ocorreram em 98% dos 663 pacientes nos estudos TORO-1 e TORO-2 (Tabela 5). Porém, somente 4% dos pacientes descontinuaram o uso de **Fuzeon**[®] devido a reações no local de aplicação da injeção. A grande maioria das reações no local de aplicação da injeção (85% nos estudos TORO-1 e TORO-2) ocorreu dentro da primeira semana de administração de **Fuzeon**[®] e foi descrita como dor leve a moderada ou desconforto no local de aplicação da injeção, sem limitação das atividades habituais. A severidade da dor e do desconforto associada às reações no local de aplicação da injeção não aumentaram com a manutenção do tratamento. Os sinais e sintomas que caracterizam as reações no local de aplicação da injeção geralmente duraram até sete dias, e o número de lesões evidentes em qualquer uma das visitas do estudo foi igual ou inferior a cinco dias em 72% dos pacientes que apresentavam lesões evidentes. As infecções no local de aplicação da injeção incluíram abscesso e celulite e ocorreram em menos de 1,5% dos pacientes.

Tabela 5. Resumo dos sinais e sintomas individuais caracterizando reações no local de aplicação da injeção nos estudos TORO-1 e TORO-2 combinados (% de pacientes)

	n = 663		
Taxa de descontinuação devido a reações no local de aplicação da injeção	4%		
Categoria do evento	Fuzeon® + OB ^a	% de eventos abrangendo reações grau 3	% de eventos abrangendo reações grau 4
Dor / desconforto ^b	96,1%	11%	0%
Eritema ^c	90,8%	23,8%	10,5%
Induração ^d	90,2%	43,5%	19,4%
Nódulos e cistos ^e	80,4%	29,1%	0,2%
Prurido ^f	65,2%	3,9%	NA
Equimose ^g	51,9%	8,7%	4,7%

^a Qualquer grau de severidade.

^b Grau 3 = dor severa, com necessidade de analgésicos (ou opioides por ≤ 72 horas) e/ou limitação das atividades habituais; grau 4 = dor severa, com necessidade de hospitalização ou prolongamento da hospitalização, resultando em morte ou em incapacidade / inabilidade persistente ou significativa ou em risco de morte clinicamente significativo.

^c Grau 3 = ≥ 50 mm, porém < 85 mm de diâmetro médio; grau 4 = ≥ 85 mm de diâmetro médio.

^d Grau 3 = ≥ 25 mm, porém < 50 mm de diâmetro médio; grau 4 = ≥ 50 mm de diâmetro médio.

^e Grau 3 = ≥ 3 cm; grau 4 = em caso de drenagem.

^f Grau 3 = refratária ao tratamento tópico ou requerendo tratamento oral ou parenteral; grau 4 = não definido.

^g Grau 3 = > 3 cm, porém ≤ 5 cm; grau 4 = > 5 cm.

Foram conduzidos dois subestudos para avaliar os achados anatomopatológicos nos locais de aplicação da injeção. Um dos estudos (Ball R.A. *et al*) envolveu sete pacientes HIV-1+ que aplicaram **Fuzeon**® em si mesmos e foram submetidos a biópsias excisionais dos locais de aplicação. Desses sete pacientes, quatro apresentavam nódulos, um eritema e leve induração, outro somente induração e um paciente não apresentou reação visível no local de aplicação da injeção. Todas as biópsias mostraram eosinofilia e degeneração do colágeno. Uma resposta típica de granuloma anular ocorreu em dois pacientes, que apresentavam nódulos. Não foram evidenciados casos de vasculite. O segundo estudo (Myers SA *et al*) apresentou como achado de biópsia um leve infiltrado linfocitário perivascular e intersticial em todos os locais de aplicação da injeção de **Fuzeon**®, inclusive nos tecidos em que não houve aplicação da injeção de **Fuzeon**®. Não houve, nesse estudo, evidência de vasculite ou de granuloma. Enfermeiros aplicaram **Fuzeon**® durante o dia, o que sugere que a técnica de injeção pode ter influência no perfil das reações locais.

Outros eventos adversos

Os eventos adversos mais frequentes reportados em pacientes recebendo **Fuzeon**® (n = 663), excluindo as reações no local de aplicação da injeção, foram diarreia (38 pacientes com o evento por 100 pacientes-ano) e náuseas (27 pacientes com o evento por 100 pacientes-ano). Esses eventos também foram observados em pacientes que receberam apenas o regime otimizado – OB isolado – (diarreia em 73 pacientes por 100 pacientes-ano e náuseas em 50 pacientes por 100 pacientes-ano). A adição de **Fuzeon**® à terapia antirretroviral prévia geralmente não aumentou a frequência ou gravidade da maioria dos eventos adversos.

A Tabela 6 mostra os eventos que foram mais comuns nos pacientes que receberam **Fuzeon**® + regime otimizado (OB) que nos pacientes do braço de controle (regime otimizado apenas), excluindo as reações no local de aplicação da injeção, que apresentaram índice de, pelo menos, dois pacientes com o evento por 100 pacientes-ano de exposição. As taxas de eventos adversos em pacientes que mudaram para **Fuzeon**® após falha virológica foram semelhantes. No entanto, os únicos eventos adversos que foram, com significado estatístico, mais comuns no braço com **Fuzeon**® que no braço de controle, são pneumonia e linfadenopatia. A maioria dos eventos adversos foi de intensidade leve ou moderada.

Tabela 6. Eventos adversos que ocorreram nos pacientes recebendo Fuzeon® + regime otimizado e nos pacientes do braço de controle (regime otimizado apenas), excluindo as reações no local de aplicação da injeção, que apresentaram índice de, pelo menos, 2 pacientes com o evento por 100 pacientes-ano de exposição

Eventos adversos (por classe de sistema de órgãos)	Fuzeon® + OB por 100 ptes/ano	OB Por 100 ptes/ano
Exposição total (em pacientes-ano)	557,0	162,1
INFECCÕES E INFESTAÇÕES		
Sinusites	9,5	6,2
Gripe (<i>influenza</i>)	6,5	6,2
Papiloma cutâneo	6,6	3,1
Pneumonia	3,6	0,6
Otitis	2,2	1,2
DISTÚRBIOS DO SANGUE E SISTEMA LINFÁTICO		
Linfoadenopatia	5,9	1,2
DISTÚRBIOS DO SISTEMA IMUNOLÓGICO		
Hipersensibilidade	2,0	1,9
DISTÚRBIOS DO METABOLISMO E NUTRIÇÃO		
Apetite diminuído	8,6	4,9
Anorexia	3,8	3,1
Hipertrigliceridemia	2,0	1,9
Diabetes mellitus	2,0	0,6
DISTÚRBIOS PSIQUIÁTRICOS		
Ansiedade	7,5	6,8
Pesadelos	2,3	1,2
Irritabilidade	2,3	1,9
DISTÚRBIOS DO SISTEMA NERVOSO		
Neuropatia periférica	15,4	13,6
Hipoestesia	2,9	1,9
Distúrbios de atenção	2,3	1,9
Tremores	2,2	1,9
DISTÚRBIOS OCULARES		
Conjuntivite	4,1	2,5
DISTÚRBIOS DO OUVIDO E LABIRINTO		
Vertigens	3,6	0,6
DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS, TORÁDICOS E DO MEDIASTINO		
Congestão nasal	3,1	2,5
DISTÚRBIOS GASTRINTESTINAIS		
Pancreatite	3,6	2,5
Doença do refluxo gastroesofágico	2,7	2,5

Eventos adversos (por classe de sistema de órgãos)	Fuzeon® + OB por 100 pacientes /ano	OB Por 100 pacientes/ano
Exposição total (em pacientes-ano)	557,0	162,1
DISTÚRBIOS DA PELE E TECIDO SUBCUTÂNEO		
Pele seca	5,0	4,3
Eczema seborreico	2,3	1,9
Eritema	2,2	1,2
Acne	2,0	0,6
DISTÚRBIOS MUSCULOESQUELÉTICOS E DO TECIDO CONJUNTIVO		
Mialgia	7,0	5,6
DISTÚRBIOS DO RIM E VIAS URINÁRIAS		
Cálculo renal	2,3	1,2
DISTÚRBIOS GERAIS E CONDIÇÕES DO LOCAL DE ADMINISTRAÇÃO		
Síndrome <i>influenza like</i>	4,5	3,7
Fraqueza	2,7	0,6
INVESTIGAÇÕES		
Perda de peso	11,1	10,5
Aumento da trigliceridemia	2,9	1,9
Hematúria	2,2	1,9

Outras reações adversas ao fármaco

Além disso, foi observado um pequeno número de reações de hipersensibilidade atribuídas a **Fuzeon®** e, em casos raros, ocorreu recorrência após a reintrodução do tratamento.

Foi observado maior índice de pneumonia bacteriana, incluindo broncopneumonia e eventos relacionados, entre os indivíduos tratados com o regime Fuzeon+OB nos estudos TORO 1 e TORO 2 comparados com o braço de controle do regime OB (6,6 pacientes com eventos de pneumonia por 100 pacientes-ano *versus* 0,6 pacientes com eventos de pneumonia por 100 pacientes-ano, respectivamente). Os fatores de risco para pneumonia incluíram baixo número inicial de linfócitos CD4, elevada carga viral inicial, uso de drogas intravenosas, tabagismo e história pulmonar prévia. Devido ao fato de não estar claro se a incidência aumentada de pneumonia estava relacionada ao uso de **Fuzeon®**, um estudo observacional em pacientes infectados por HIV (braço **Fuzeon®** com 2.047 pacientes-anos de observação e população de comparação com 3.501 pacientes-anos de observação) foi conduzido para avaliar cuidadosamente o risco de pneumonia com o uso de **Fuzeon®** enquanto se controlava outros fatores de risco conhecidos. Este amplo estudo observacional não demonstrou diferença significativa no risco de pneumonia em pacientes tratados com **Fuzeon®** comparados com pacientes não tratados, quando comparações foram ajustadas com relação aos efeitos de fatores de risco desequilibrados. A razão do risco ajustada à incidência de pneumonia foi de 0,989 somente para pneumonia confirmada e 1,228 para pneumonia confirmada ou provável, com limite inferior de 95% e intervalo de confiança de 0,437 e 0,862, respectivamente.

Anormalidades laboratoriais

A maioria dos pacientes não apresentou mudança do grau de toxicidade de nenhum parâmetro laboratorial durante o estudo. A Tabela 7 mostra as anormalidades laboratoriais decorrentes do tratamento, que ocorreram em, pelo menos, 2 pacientes por 100 pacientes-ano de exposição e que foram mais frequentemente (como graus 3 ou 4) em pacientes recebendo **Fuzeon**[®], nas avaliações dos estudos TORO-1 e TORO-2, após 48 semanas. A eosinofilia decorrente do tratamento (contagem de eosinófilos maior que o limite superior da normalidade de $0,7 \times 10^9/L$) ocorreu com incidência maior em pacientes com **Fuzeon**[®] + OB (12,9 pacientes por 100 pacientes-ano) em relação ao braço de controle OB (5,6 pacientes por 100 pacientes-ano). Quando analisada apenas eosinofilia importante ($> 1,4 \times 10^9/L$), o índice de exposição ajustado é similar nos dois grupos (2,2 e 1,8 pacientes com o evento por 100 pacientes-ano no braço com **Fuzeon**[®] e no braço de controle, respectivamente).

Tabela 7. Anormalidades laboratoriais graus 3 e 4 que ocorreram em pacientes tratados com **Fuzeon[®] e com OB apenas, que ocorreram em, pelo menos, dois pacientes por 100 pacientes-ano de exposição, na avaliação combinada dos estudos TORO-1 e TORO-2**

Classificação dos parâmetros laboratoriais	Fuzeon [®] + OB n = 663 (por 100 pacientes-ano)	Regime OB somente n = 334 (por 100 pacientes-ano)
Exposição total	557,0	162,1
ALT		
Gr. 3 ($> 5-10 \times$ LSN)	4,8	4,3
Gr. 4 ($> 10 \times$ LSN)	1,4	1,2
Creatina fosfoquinase (U/L)		
Gr. 3 ($> 5-10 \times$ LSN)	8,3	8,0
Gr. 4 ($> 10 \times$ LSN)	3,1	8,6
Hemoglobina (g/dL)		
Gr. 3 (6,5-7,9 g/dL)	2,0	1,9
Gr. 4 ($< 6,5$ g/dL)	0,7	1,2

Eventos adversos adicionais

Os seguintes eventos adversos ou anormalidades laboratoriais foram reportados nas análises de 24 semanas dos estudos TORO-1 e TORO-2 como ocorrendo em mais de 2% dos pacientes e mais frequentemente nos pacientes recebendo **Fuzeon**[®] que naqueles do grupo controle: candidíase oral, herpes simples, foliculite, insônia, depressão, tonturas (excluindo vertigem), distúrbios no paladar, cefaleia, tosse, dor na região superior do abdome, constipação, dor de garganta, prurido, sudorese noturna, sudorese excessiva, artralgia, dor nas costas, dor em membros, câimbras musculares, astenia, aumentos da gama GT, amilase, lipase e AST. A relação causal desses eventos com **Fuzeon**[®] não foi estabelecida.

Pediátricos

Fuzeon[®] foi estudado em 69 pacientes pediátricos, entre 4 e 16 anos de idade, com duração de exposição ao **Fuzeon**[®] variando de 1 dose para > 48 semanas. As reações adversas observadas durante os estudos clínicos foram similares às observadas em adultos submetidos ao tratamento.

Os eventos adversos listados nas Tabelas 5, 6 e 7 podem ser classificados de acordo com a seguinte convenção:

Frequência dos eventos adversos

$> 1/10$ ($> 10\%$)	muito comum
$> 1/100$ e $< 1/10$ ($> 1\%$ e $< 10\%$)	comum
$> 1/1.000$ e $< 1/100$ ($> 0,1\%$ e $< 1\%$)	incomum

> 1/10.000 e < 1/1.000 (> 0,01% e < 0,1%) rara

< 1/10.000 (< 0,01%) muito rara

Experiência pós-comercialização

DISTÚRBIOS DA PELE E TECIDO SUBCUTÂNEO: amiloidose cutânea no local da injeção.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há antídoto específico para superdosagem de **Fuzeon**[®], e o tratamento deve consistir de medidas gerais de suporte. Não há relatos de superdosagem de **Fuzeon**[®] em seres humanos.

A maior dose administrada foi de 180 mg em estudo clínico para 12 pacientes, como dose única subcutânea. Esses pacientes não apresentaram evento adverso que não fosse observado com a dose recomendada. Em estudos de acesso expandido, um paciente fez uso de uma dose de 180 mg. Ele também não apresentou nenhum evento adverso novo.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS – 1.0100.0617

Farm. Resp.: Liana Gomes de Oliveira – CRF-SP n° 32.252

Fabricado por Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha

Embalado por F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Suíça

Importado por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691 – CEP 04730-903 – São Paulo – SP

CNPJ 33.009.945/0001-23

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO**

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 29/04/2022.

CDS 6.0E_Prof_MS



Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)*	Apresentações relacionadas
26/06/2014	0504049/14-3	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/06/2014	0504049/14-3	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/06/2014	<p>VP:</p> <ul style="list-style-type: none"> - O que devo saber antes de usar este medicamento?; - Quais os males que esse medicamento pode me causar?; - Dizeres legais. <p>VPS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Advertências e precauções; - Características farmacológicas; - Reações adversas; - Dizeres legais. 	VP e VPS	Pó liofilizado para solução injetável de 90 mg/mL.
28/10/2015	0948035/15-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/10/2015	0948035/15-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/10/2015	<p>VP:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Quando não devo usar este medicamento?; - Quais os males que esse medicamento pode me causar?. <p>VPS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Contraindicações; - Reações adversas 	VP e VPS	Pó liofilizado para solução injetável de 90 mg/mL.

20/06/2016	1953364/16-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/06/2016	1953364/16-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/06/2016	Dizeres legais	VP e VPS	Pó liofilizado para solução injetável de 90 mg/mL.
22/03/2017	0461240/17-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/03/2017	0461240/17-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/03/2017	Dizeres legais	VP e VPS	Pó liofilizado para solução injetável de 90 mg/mL.
12/06/2020	1863558/20-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/05/2020	1494688/20-2	Exclusão de local de embalagem secundária do medicamento	13/05/2020	- Reações Adversas - Dizeres legais	VP e VPS	Pó liofilizado para solução injetável de 90 mg/mL.

19/03/2021	1069629/21-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/03/2021	1069629/21-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/03/2021	Reações adversas	VPS	Pó liofilizado para solução injetável de 90 mg/mL.
29/04/2022	Não disponível	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	29/04/2022	Não disponível	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	29/04/2022	VP: - Dizeres legais VPS: - Dizeres legais	VP e VPS	Pó liofilizado para solução injetável de 90 mg/mL

*VP = versão de bula do paciente / VPS = versão de bula do profissional da saúde