

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fuzeon 90 mg/ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen injektiopullo sisältää 108 mg enfuvirtidia.
Jokainen millilitra käyttövalmista Fuzeon-liuosta sisältää 90 mg enfuvirtidia.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Valkoinen tai melkein valkoinen kylmäkuivattu jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Fuzeon on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa HIV-1-tartunnan saaneille potilaille, joita on hoidettu vähintään yhdellä lääkkeellä kustakin seuraavasta antiretroviraalilääkeryhmästä: proteaasinestäjät, ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät ja nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät, tai potilaille, joiden hoito vähintään yhdellä lääkkeellä yllä mainituista lääkeaineryhmistä on ollut tehoton tai potilaille, joilla on sietokyvyttömyys aikaisemmille antiretroviraalilääkehoidoille (ks. kohta 5.1).

Päätettäessä uudesta hoidosta potilaalle, jolla jokin antiretroviraalilääkitys on ollut tehoton, erityistä huomiota on kiinnitettävä yksittäisen potilaan aiempaan hoitoon ja erilaisten lääkkeiden aiheuttamaan mutaatioiden kirjoon. Mikäli mahdollista, resistenssimääritys on syytä tehdä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Fuzeonia saa määrätä vain HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Fuzeonia saa annostella vain ihonalaisena injektiona.

Aikuiset ja nuoret (≥ 16 vuotta): Fuzeonin suositusannos on 90 mg kahdesti päivässä ihonalaisena injektiona olkavarteen, reiden etuosaan tai vatsanseutuun.

Läkkäät: Lääkkeen käytöstä yli 65-vuotiaille potilaille ei ole kokemusta.

Lapset (≥ 6 vuotta) ja nuoret: Kokemus valmisteiden käytöstä lapsilla on rajallinen (ks. kohta 5.2).
Kliinisissä tutkimuksissa käytettiin taulukossa 1 esitettyjä annoksia:

Taulukko 1: Annostus lapsilla

Paino (kg)	Annos/injektio (2 x päivässä) (mg/annos)	Injektion tilavuus (90 mg enfuvirtidia/ml)
11,0 – 15,5	27	0,3 ml
15,6 – 20,0	36	0,4 ml
20,1 – 24,5	45	0,5 ml
24,6 – 29,0	54	0,6 ml
29,1 – 33,5	63	0,7 ml
33,6 – 38,0	72	0,8 ml
38,1 – 42,5	81	0,9 ml
³ 42,6	90	1,0 ml

Fuzeonia ei suositella alle 6-vuotiaille lapsille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat puutteelliset (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta: Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintapotilailla eikä dialyysipotilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta: Tietoja annossuosituksen määrittämiseksi maksan vajaatoiminnasta kärsiville potilaille ei ole käytettävissä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Fuzeonia on käytettävä osana yhdistelmähoitoa. Muiden yhdistelmähoidossa käytettyjen antiretroviraalilääkkeiden annossuositukset on esitetty kyseisten lääkkeiden valmisteyhteenvedoissa. Kuten muillakin antiretroviraalilääkkeillä, parhaimman vasteen saavuttamiseksi enfuvirtidia tulisi yhdistää sellaisiin antiretroviraalilääkkeisiin, joille potilaan viruskanta on herkkä (ks. kohta 5.1).

Potilaita tulisi varoittaa siitä, että antiretroviraaliset lääkehoidot, enfuvirtidi mukaan lukien, eivät vähennä HIV-tartunnan vaaraa sukupuoliyhteydessä eivätkä veriteitse. Potilaiden tulisi jatkossakin noudattaa asianmukaisia varotoimia. Potilaille tulisi myös kertoa, että Fuzeon ei paranna HIV-1-infektiota.

Eläintutkimukset ovat osoittaneet, että enfuvirtidi saattaa heikentää tiettyjä immuunijärjestelmän toimintoja (ks. kohta 5.3). Kliinisisä tutkimuksissa Fuzeonilla hoidetuilla potilailla on havaittu enemmän joitakin bakteri-infektioita, varsinkin enemmän keuhkokuumeita. Epidemiologiset tiedot eivät sittemmin kuitenkaan ole vahvistaneet Fuzeonin käyttöön liittyvän bakteriperäisen keuhkokuumeen kohonnutta riskiä.

Enfuvirtidihoitoa aikana on satunnaisesti ilmaantunut yliherkkyysreaktioita ja harvoissa tapauksissa yliherkkyys on ilmaantunut uudelleen hoitoa uusittaessa. Haittatapahtumina on raportoitu ihottumaa, kuumetta, pahoinvointia ja oksentelua, vilunväreitä, kankeutta, matalaa verenpainetta, maksaperäisten transaminaasiarvojen kohoamista seerumissa ja edellä mainittuja eri yhdistelminä. Lisäksi voi esiintyä primaarisia immunokompleksireaktioita, hengitysvaikeuksia ja glomerulonefriittia. Systeemisen yliherkkyysreaktion saaneiden potilaiden enfuvirtidihoito on lopetettava, ja heidän on hakeuduttava lääkärin tutkittavaksi. Enfuvirtidihoitoa ei saa aloittaa uudelleen, jos ilmenee yliherkkyysreaktion viittaavia systeemisiä vaikutuksia ja oireita, joiden epäillään johtuvan enfuvirtidista. Enfuvirtidin yliherkkyysreaktion esiintyvyyttä tai vaikeusastetta ennakoivia riskitekijöitä ei tunneta.

Maksasairaus: Enfuvirtidin turvallisuutta ja tehoa ei ole erikseen tutkittu potilailla, joilla on taustasairautena merkittävä maksan toimintahäiriö. Antiretroviraalista lääkehoitoa saavilla, kroonista hepatiitti B:tä tai C:tä sairastavilla potilailla on lisääntynyt riski saada vakavia ja mahdollisesti

fataaleja, maksaan liittyviä haittatapahtumia. Muutama faasin III tutkimukseen osallistunut HIV-potilas sairasti myös hepatiitti B:tä ja/tai C:tä. Fuzeonin lisääminen hoitoon ei lisännyt maksahaittojen esiintyvyyttä tässä potilasryhmässä. Jos potilas saa samanaikaisesti muita antiviraalilääkkeitä hepatiitti B:n tai C:n hoitoon, on hyvä tutustua myös näiden valmisteiden valmisteyhteenvetoihin.

Fuzeonin käyttö henkilöille, joilla ei ole HIV-1-infektiota, saattaa aiheuttaa enfuvirtidin vasta-aineiden muodostumisen. Vasta-aineet reagoivat ristiin HI-virusproteiini gp41:n kanssa, minkä seurauksena anti-HIV ELISA-määritys voi antaa väärän positiivisen tuloksen.

Lääkkeen käytöstä ei ole kokemusta potilailla, joilla on heikentynyt maksantoiminta. Tutkimustietoa on rajallisesti saatavilla potilaista, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta tai jotka saavat dialyysihoitoa. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä Fuzeonia näissä potilasryhmissä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä: Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis carinii* aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito.

Immuunireaktivaation yhteydessä on raportoitu myös autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia). Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen.

Osteonekroosi:

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Enfuvirtidin ja samanaikaisesti annosteltujen CYP450-entsyymien kautta metaboloivien lääkevalmisteiden välillä ei ole odotettavissa kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

Enfuvirtidin vaikutus samanaikaisesti annosteltujen lääkkeiden metaboliaan: Ihmisillä tehdyssä *in vivo* -metaboliatutkimuksessa suositusannoksella 90 mg kahdesti päivässä enfuvirtidi ei estänyt seuraavien entsyymien kautta metaboloituvien substraattien metaboliaa: CYP3A4:n (dapsoni), CYP2D6:n (debrisokiini), CYP1A2:n (kofeiini), CYP2C19:n (mefenytioini) ja CYP2E1:n (klortsoksatsoni).

Samanaikaisesti annosteltujen lääkkeiden vaikutus enfuvirtidin metaboliaan: Erillisissä farmakokineettisissä yhteisvaikutustutkimuksissa havaittiin, etteivät samanaikaisesti annetut ritonaviiri (tehokas CYP3A4-estäjä), rifampisiini (tehokas CYP3A4-induktori) eikä sakinaviiri yhdistettynä tehostettuun ritonaviiriannokseen kliinisesti merkittävästi muuttaneet enfuvirtidin farmakokinetiikkaa.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaana olevilla naisilla ei ole tehty riittäviä eikä hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Eläintutkimuksissa ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia sikiön kehitykseen. Enfuvirtidia tulisi käyttää raskauden aikana vain, jos mahdollinen hyöty ylittää sikiöön kohdistuvan mahdollisen riskin.

Enfuvirtidin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Jos naisille annetaan enfuvirtidia, heitä tulee kehottaa olemaan imettämättä lapsen kohdistuvan HIV-tartuntariskin ja mahdollisten haittavaikutusten takia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Enfuvirtidin vaikutuksesta potilaan ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole näyttöä, mutta enfuvirtidin haittavaikutusprofiili tulee ottaa huomioon (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuustiedot perustuvat pääasiallisesti tietoihin, jotka on kerätty kahdesta kliinisestä tutkimuksesta (TORO 1 ja TORO 2) 48 hoitoviikon ajalta (ks. kohta 5.1). Haittavaikutusten esiintymistiheys ilmoitetaan potilasmääränä 100 käyttövuotta kohti (pistoskohdan reaktioita lukuun ottamatta).

Pistoskohdan reaktiot

Useimmiten raportoituja haittavaikutuksia olivat paikalliset pistoskohdan reaktiot, joita esiintyi 98 %:lla potilaista (taulukko 2). Suurin osa paikallisista pistoskohdan reaktioista ilmeni ensimmäisen Fuzeon-hoitoviikon aikana. Niihin liittyi lievää tai kohtalaista kipua tai epämukavuuden tunnetta pistoskohdassa, mutta ne eivät rajoittaneet potilaan normaalitoimintoja. Kivun voimakkuus ja epämukavuuden tunne pistoskohdassa eivät lisääntyneet hoidon jatkuessa. Pistoskohdan reaktio ja sen oireet kestivät yleensä 7 päivää tai vähemmän. Pistoskohdan infektoita paiseet ja selluliitit mukaan lukien esiintyi 1,5 %:lla potilaista.

Taulukko 2: Yhteenveto pistoskohdan paikallisten reaktioiden tyypillisistä yksittäisistä merkeistä/oireista, jotka raportoitiin tutkimuksista TORO 1 ja TORO 2 (% potilaista)

	N = 663		
Keskeyttämisprosentti pistoskohdan reaktion takia	4 %		
Tapahtuma	Fuzeon + OB^a (= optimised background therapy)	% tapahtumista, joissa oli 3. asteen reaktioita	% tapahtumista, joissa oli 4. asteen reaktioita
Kipu / epämukavuuden tunne	96,1 %	11,0 % ^b	0 % ^b
Eryteema	90,8 %	23,8 % ^c	10,5 % ^c
Kovettuma	90,2 %	43,5 % ^d	19,4 % ^d
Kyhmyt ja kystat	80,4 %	29,1 % ^e	0,2 % ^e
Kutina	65,2 %	3,9 % ^f	NA
Ekkymoosi	51,9 %	8,7 % ^g	4,7 % ^g

^aKaikki vaikeusasteet

^b3. aste = kova kipu, joka vaatii kipulääkitystä (tai huumaavaa kipulääkitystä ≤ 72 tuntia) ja/tai joka rajoittaa normaalitoimintoja; 4. aste = kova kipu, joka vaatii sairaalahoitoa tai sairaalahoidon pitkittämistä, johtaa kuolemaan tai pitkittyneeseen tai merkittävään vammautumiseen/työkyvyttömyyteen tai joka on henkeä uhkaava tai lääketieteellisesti merkittävä.

^c3. aste = ≥ 50 mm, mutta keskihalkaisija < 85 mm; 4. aste = keskihalkaisija ≥ 85 mm

^d3. aste = ≥ 25 mm, mutta keskihalkaisija < 50 mm; 4. aste = keskihalkaisija ≥ 50 mm

^e3. aste = ≥ 3 cm; 4. aste = jos dreneerattu

^f3. aste = ei reagoi paikallishoidolle tai vaatii oraalista tai parenteraalista hoitoa; 4. aste = ei määritelty.

^g3. aste = > 3 cm, mutta ≤ 5 cm; 4. aste = > 5 cm.

Muita haittavaikutuksia

Fuzeonin lisääminen aiempaan antiretroviraaliseen lääkitykseen ei yleensä lisännyt useimpien haittavaikutusten esiintyvyyttä tai vaikeusastetta. Tutkimuksista TORO 1 ja TORO 2 useimmiten raportoidut haittatapahtumat olivat ripuli ja pahoinvointi. Haittatapahtumien esiintymistiheys on ilmoitettu potilasmääränä 100 käyttövuotta kohti. Ripulin sai 38 potilasta, jotka saivat yhdistelmää

Fuzeon + OB, ja 73 potilasta, jotka saivat pelkkää OB-lääkitystä (OB = optimised background therapy). Pahoinvointia koki 27 potilasta, jotka saivat yhdistelmää Fuzeon + OB, ja 50 potilasta, jotka saivat pelkkää OB-lääkitystä.

Alla on lueteltu haittatapahtumia, joita esiintyi useammin potilailla, jotka saivat yhdistelmää Fuzeon + OB kuin pelkkää OB-lääkitystä (altistuksen perusteella laskettu esiintyvyys vähintään 2 tapausta sataa potilasvuotta kohti). Haittatapahtumat luokitellaan esiintyvyyden mukaan ("hyvin yleinen" ($\geq 1/10$) tai "yleinen" ($\geq 100, < 1/10$)). Keuhkokuume- ja lymfadenopatiatapausten määrän kasvu oli tilastollisesti merkitsevää. Useimmat haittavaikutukset olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia.

Infektiot

Yleinen: Sinuiitti, ihopapillooma, influenssa, keuhkokuume, korvatulehdus.

Veri ja imukudos

Yleinen: Lymfadenopatia.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen: Ruokahalun lasku, anoreksia, hypertriglyseridemia, diabetes mellitus.

Psyykkiset häiriöt

Yleinen: Ahdistuneisuus, painajaisunet, ärtyneisyys.

Hermosto

Hyvin yleinen: Perifeerinen neuropatia.

Yleinen: Hypestesia, huomiokyvyn häiriöt, vapina.

Silmät

Yleinen: Konjunktiviitti.

Kuulo ja tasapainoelin

Yleinen: Huimaus.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleinen: Nenän kongestio.

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Pankreatiitti, gastroesofageaalinen refluksi.

Iho ja ihonalainen kudος

Yleinen: Kuiva iho, seborrooinen ihottuma, eryteema, akne.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: Lihaskipu.

Munuaiset ja virtsatiet

Yleinen: Munuaiskivet.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: Influenssan kaltainen sairaus, heikkous.

Tutkimukset

Hyvin yleinen: Painonlasku.

Yleinen: Kohonneet veren triglyseridiarvot, verivirtsaisuus.

Lisäksi esiintyi jonkin verran enfuvirtidin yliherkkyysoireita. Joissakin tapauksissa ne ilmenivät uudelleen altistuksen toistuessa (ks. kohta 4.4).

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla voi antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen antiretroviraalinen yhdistelmähoito (CART). Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Laboratorioarvojen poikkeamat

Suurimmalla osalla potilaista laboratorioarvojen poikkeavuuksissa ei todettu olennaisia muutoksia tutkimuksen aikana taulukossa 3 lueteltuja arvoja lukuun ottamatta. Tutkimuksessa, joka kesti 48 hoitoviikkoa eosinofilia (ylitti normaalin ylärajan $0,7 \times 10^9/l$) oli yleisempi potilailla, jotka saivat yhdistelmää Fuzeon + OB (12,4 tapausta 100 potilasvuotta kohti) kuin pelkkää OB-lääkitystä saaneiden ryhmässä (5,6 tapausta 100 potilasvuotta kohti). Kun eosinofiliaalle käytettiin korkeampaa viitearvoa ($> 1,4 \times 10^9/l$), tapausten esiintyvyys oli yhtä suuri molemmissa ryhmissä (1,8 tapausta 100 potilasvuotta kohti).

Taulukko 3: Altistuksen perusteella laskettu laboratorioarvojen poikkeamien esiintyvyys (luokka 3 ja 4) potilailla, jotka saivat joko yhdistelmää Fuzeon + OB tai pelkkää OB-lääkitystä (vähintään 2 tapausta 100 potilasvuotta kohti).

Laboratorioparametrit Luokka	Fuzeon + OB-lääkitys 100 potilasvuotta kohti	Pelkkä OB-lääkitys 100 potilasvuotta kohti
n (Kokonaisaltistus potilasvuosina ilmaistuna)	663 (557,0)	334 (162,1)
ALAT		
Luokka 3 ($> 5-10 \times \text{ULN}$)	4,8	4,3
Luokka 4 ($> 10 \times \text{ULN}$)	1,4	1,2
Hemoglobiini		
Luokka 3 (6,5-7,9 g/dl)	2,0	1,9
Luokka 4 ($< 6,5 \text{ g/dl}$)	0,7	1,2
Kreatiniinifosfokinaasi		
Luokka 3 ($> 5-10 \times \text{ULN}$)	8,3	8,0
Luokka 4 ($> 10 \times \text{ULN}$)	3,1	8,6

OB = Optimised background therapy (= paras mahdollinen lääkitys), ULN = Upper Limit Normal (= viitealueen yläraja)

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu. Suurin, kliinisessä tutkimuksessa 12 potilaalle annettu annos oli 180 mg ihonalaisena kerta-annoksena. Näillä potilailla ei esiintynyt mitään sellaisia haittavaikutuksia, joita ei olisi todettu jo suositusannoksilla. Potilas, joka osallistui kliiniseen tutkimukseen juuri ennen myyntiluvan myöntämistä (Early Access Program study), otti 180 mg Fuzeonia kerta-annoksena, mutta annos ei aiheuttanut hänelle haittavaikutuksia.

Enfuvirtidin yliannostukselle ei ole olemassa mitään spesifistä vastalääkettä vaan yliannostustapaukset tulisi hoitaa normaalin käytännön mukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut viruslääkkeet, ATC-koodi: J05AX07

Vaikutusmekanismi: Enfuvirtidi on fuusionestäjien terapeuttiseen ryhmään kuuluva lääke. Se estää HIV-1-proteiinin gp41-rakenteen uudelleenjärjestäytymisen ja vaikuttaa solunulkoisesti sitoutumalla spesifisesti tähän viruksen proteiiniin. Enfuvirtidi pysäyttää siten viruksen ja kohdesolun välisen fuusion solukalvolla ja estää viruksen RNA:n pääsyn kohdesoluun.

Antiviraalinen vaikutus *in vitro*: Faasi III:n tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ennen hoidon aloittamista otetuista HIV RNA -näytteistä tehtyjen env-geenin sisältävän 612 HIV-rekombinantin enfuvirtidiherkkyyden EC₅₀:n geometriseksi keskiarvoksi saatiin 0,259 µg/ml (geometrinen keskiarvo + 2SD = 1,96 µg/ml, SD = keskihajonta), kun tutkittiin HIV:n soluun tunkeutumista fenotyyppisellä kokeella. Enfuvirtidi esti myös HI-1-viruksen vaipan välittämän solufuusion toiseen soluun. Enfuvirtidilla ja eri antiretroviraaliluokkia edustavilla lääkkeillä suoritettujen yhdistelmätutkimukset osoittivat additiivisesta synergistiseen olevia vaikutuksia. Antagonismia ei ole todettu. HIV-1:n enfuvirtidiherkkyyden *in vitro* ja HIV-1:n monistumisen eston välistä suhdetta ihmisellä ei ole selvitetty.

Resistenssi antiretroviraalilääkkeille: Hoidossa käytetylle yhdelle tai useammalle lääkkeelle voi syntyä resistenssiä virussuppression ollessa riittämätön.

In vitro -resistenssi enfuvirtidille: *In vitro* -tutkimuksessa valikoitiin HIV-1-isolaatteja, joilla on alentunut enfuvirtidiherkkyys ja substituutiota virusproteiini gp41:n aminohappokohdissa 36-38. Nämä substituutiot korreloivat vaihtelevasti HIV-mutantivirusten heikentyneen enfuvirtidiherkkyyden kanssa.

In vivo -resistenssi enfuvirtidille: Faasin III tutkimuksissa analysoitiin env-geenejä sisältäviä HI-rekombinantiviruksia, joita oli kerätty 24 viikon aikana 187 tutkimuspotilaan HIV RNA -näytteistä. Rekombinantivirukset osoittivat nelinkertaisen laskun enfuvirtidiherkkyydessä verrattuna ennen tutkimuksen alkua kerättyihin viitenäytteisiin. Näistä 185 env-geenissä (98,9 %) oli spesifisiä substituutioita virusproteiini gp41:n aminohappokohdissa 36–45. Substituutioita oli alenevassa yleisyysjärjestyksessä lueteltuina aminohappokohdissa 38, 43, 36, 40, 42 ja 45. Lähtötason tilanteeseen verrattuna jokainen tietty yksittäinen substituutio näissä gp41:n aminohappokohdissa aiheutti lineaarisen laskun rekombinantivirusten enfuvirtidiherkkyydessä. Geometrinen keskiarvo vaihteli 15,2-kertaisesta (V38M) 41,6-kertaiseksi (V38A). Kerrannaissubstituutioista ei ole riittävästi esimerkkejä määrittämään niiden johdonmukaista substituutiokaavaa eikä vaikutusta enfuvirtidiherkkyyteen. Näiden substituutioiden suhdetta enfuvirtidin *in vivo* -tehokkuuteen ei ole tutkittu. Virusherkkyyden heikkeneminen korreloi virusten kehittyneeseen resistenssiin peruslääkitykselle ennen tutkimuksen alkua (ks. Taulukko 5).

Ristiresistenssi: Uuden viruskohteen ansiosta enfuvirtidi on yhtä tehokas *in vitro* sekä ”wild type” laboratorio- ja kliinisiä isolaatteja vastaan että niitä isolaatteja vastaan, jotka ovat resistenttejä yhdelle, kahdelle tai kolmelle muulle antiretroviraalilääkeluokalle (nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät, ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät ja proteaasimestäjät). Enfuvirtidiresistenssiä aiheuttavien gp41:n mutaatioiden aminohappokohdissa 36-45 ei oleteta aiheuttavan ristiresistenssiä muuntotyypisille antiretroviraalilääkkeille.

Kliininen farmakodynamiikka

Tutkimukset antiretroviraalilääkkeillä hoidetuilla potilailla: Fuzeonin kliinistä tehoa (yhdistelmähoidossa muiden antiretroviraalilääkkeiden kanssa) plasman HIV RNA -tasoon ja CD4-määrään on tutkittu kahdessa satunnaistetussa, kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (TORO-1 ja TORO-2), joissa Fuzeonia annosteltiin 48 viikon ajan. 995 potilasta muodosti ITT (intent-to-treat)-aineiston. ITT-ryhmän keskimääräinen lähtötason HIV-1 RNA oli 5,2 log₁₀ kopiota/ml

(yhdistelmä Fuzeon + OB) ja 5,1 log₁₀ kopiota/ml (pelkkä OB-lääkitys). Keskimääräinen lähtötason CD4-solujen määrä oli 88 solua/mm³ (Fuzeon + OB) ja 97 solua/mm³ (pelkkä OB-lääkitys). Potilaat olivat aikaisemmin saaneet keskimäärin 12 antiretroviraalista lääkettä keskimäärin 7 vuoden ajan. Kaikki potilaat saivat OB-lääkityksenä (optimised background therapy) 3–5 antriretroviraalista lääkevalmistetta, jotka oli valittu potilaan aikaisemman hoitohistorian sekä lähtötason genotyypin ja fenotyypin virusresistenssimäärityksen perusteella.

48 viikon kohdalla 30,4 % yhdistelmää Fuzeon + OB saavista potilaista saavutti virusmäärän, joka oli alle 400 kopiota/ml, kun vastaava luku oli 12 % pelkkää OB-lääkitystä saavien ryhmässä. Keskimääräinen CD4-määrä nousi enemmän yhdistelmää Fuzeon + OB saavien ryhmässä verrattuna pelkkää OB-lääkitystä saavien ryhmään (ks. Taulukko 4).

Taulukko 4 Tulokset satunnaistetusta hoidosta viikolla 48 (poolitutkimukset TORO-1- ja TORO 2, ITT)

Tulokset	Fuzeon + OB 90 mg x 2 (N = 661)	OB (N = 334)	Hoitojen ero	95 %:n luottamus- väli	P-arvo
HIV-1 RNA Log-muutos lähtötasosta (log ₁₀ kopiota/ml)*	- 1,48	- 0,63	LSM -0,85	-1,073, - 0,628	< 0,0001
CD4+ solumäärä Muutos lähtötasosta (solua/mm ³)#	+ 91	+ 45	LSM 46,4	25,1, 67,8	< 0,0001
HIV RNA \geq 1 log alle lähtötason**	247 (37,4 %)	57 (17,1 %)	Riskisuhde (Odds ratio) 3,02	2,16, 4,20	< 0,0001
HIV RNA < 400 kopiota/ml**	201 (30,4 %)	40 (12,0 %)	Riskisuhde (Odds ratio) 3,45	2,36, 5,06	< 0,0001
HIV RNA < 50 kopiota/ml**	121 (18,3 %)	26 (7,8 %)	Riskisuhde (Odds ratio) 2,77	1,76, 4,37	< 0,0001
Keskeytyksen häiritsevien/ akuutin sairauden/ laboratorioarvojen takia†	9 %	11 %			
Keskeytyksen pistospaikan reaktioiden takia†	4 %	N/A			
Keskeytyksen muun syyn takia†f§	13 %	25 %			

* 48 viikon tulokset kahdesta tutkimuksesta (TORO 1 ja TORO 2, ITT) LOCF-potilasaineistosta (LOCF = Last Observation Carried Forward)

Last value carried forward

** M-H test: Keskeytyksiä tai virologinen epäonnistuminen

† Prosenttiluvut perustuvat potilasaineistoon Fuzeon + OB (N = 663) ja OB (N = 334). Nimittäjä potilaille, jotka eivät vaihtaneet hoitoa (N = 112)

f Tutkijan arvion mukaan

§ Sisältää keskeytykset, jotka johtuvat hoidon vastustamisesta, "loss to follow-up" -tilanteesta tai muista syistä

LSM = least squares mean (pienimmän neliösumman keskiarvo)

Fuzeon + OB -hoitoa saavat potilaat saavuttivat useammin < 400 kopiota/ml (tai < 50 kopiota/ml) olevan virusmäärän kaikissa alaryhmissä, kun huomioitiin lähtötason CD4-määrä ja HIV-1 RNA -taso sekä aikaisemmin tai OB-lääkityksessä käytettyjen antriretroviraalisten lääkevalmisteiden määrä. On kuitenkin todennäköisempää, että potilaat saavuttavat HIV-1 RNA -tason < 400 kopiota/ml (tai < 50 kopiota/ml) kummallakin hoidolla, jos seuraavat kriteerit täyttyvät: lähtötason CD4-määrä > 100 solua/mm³, lähtötason HIV-1 RNA < 5,0 log₁₀ kopiota/ml, aikaisemmin tai OB-lääkityksessä käytettyjen antriretroviraalisten lääkevalmisteiden määrä \leq 10 (ks. Taulukko 5).

Taulukko 5 Virusmäärän < 400 kopiota/ml ja < 50 kopiota/ml saavuttaneiden potilaiden osuus 48 viikon kohdalla alaryhmittäin esitettynä (TORO 1 ja TORO 2, ITT)

Alaryhmä	HIV-1 RNA < 400 kopiota/ml		HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	
	Fuzeon + OB 90 mg x 2 (N = 661)	OB (N = 334)	Fuzeon + OB 90 mg x 2 (N = 661)	OB (N = 34)
Lähtötason HIV-1 RNA < 5,0 log ₁₀ ¹ kopiota/ml	118/269 (43,9 %)	26/144 (18,1 %)	77/269 (28,6 %)	18/144 (12,5 %)
Lähtötason HIV-1 RNA ≥ 5,0 log ₁₀ ¹ kopiota/ml	83/392 (21,2 %)	14/190 (7,4 %)	44/392 (11,2 %)	8/190 (4,2 %)
Aikaisemmin käytettyjen antiretroviraalilääkkeiden kokonaismäärä ≤ 10 ¹	100/215 (46,5 %)	29/120 (24,2 %)	64/215 (29,8 %)	19/120 (15,8 %)
Aikaisemmin käytettyjen antiretroviraalilääkkeiden kokonaismäärä > 10 ¹	101/446 (22,6 %)	11/214 (5,1 %)	57/446 (12,8 %)	7/214 (3,3 %)
OB-lääkityksessä ei aktiivista antiretroviraalilääkettä ^{1,2}	9/112 (8,0 %)	0/53 (0 %)	4/112 (3,5 %)	0/53 (0 %)
OB-lääkityksessä 1 aktiivinen antiretroviraalilääke ^{1,2}	56/194 (28,9 %)	7/95 (7,4 %)	34/194 (17,5 %)	3/95 (3,2 %)
OB-lääkityksessä ³ 2 aktiivista antiretroviraalilääkettä ^{1,2}	130/344 (37,8 %)	32/183 (17,5 %)	77/334 (22,4 %)	22/183 (12,0 %)

¹Hoidon keskeytystä tai virologista epäonnistumista pidettiin hoidon epäonnistumisena

²Perustuu GSS-pisteisiin (Genotypic Sensitivity Score)

5.2 Farmakokinetiikka

Enfuvirtidin farmakokinetiikkaa on tutkittu HIV-1-tartunnan saaneilla aikuisilla ja lapsilla.

Imeytyminen: Vatsanseutuun ihonalaisesti annostellun enfuvirtidin 90 mg:n kerta-annoksen jälkeen absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli $84,3 \pm 15,5$ %. C_{max} -arvon keskiarvo (\pm SD) oli $4,59 \pm 1,5$ µg/ml ja AUC $55,8 \pm 12,1$ µg*h/ml. Enfuvirtidin ihonalainen imeytyminen on suoraan verrannollinen annoksen suuruuteen annosvälillä 45-180 mg. Vatsanseutuun, reiteen tai olkavarteen pistetty 90 mg:n annos imeytyy ihonalaisesti samalla tavalla pistoskohdasta riippumatta. Neljässä erillisessä tutkimuksessa (n = 9-12) plasman vakaan tason jäännöspitoisuus oli 2,6-3,4 µg/ml.

Jakautuminen: Laskimonsisäisesti annetun 90 mg:n enfuvirtidiannoksen vakaan tilan jakautumistilavuus oli $5,5 \pm 1,1$ l. HIV-infektoituneessa plasmassa enfuvirtidi sitoutuu 92-prosenttisesti plasman proteiineihin plasmapitoisuuden ollessa 2-10 µg/ml. Se sitoutuu pääasiassa albumiiniin ja vähemmässä määrin α-1-happoglykoproteiiniin. *In vitro* -tutkimuksissa muut lääkkeet eivät syrjäyttäneet enfuvirtidia sen sitoutumispaikoista. Enfuvirtidi ei myöskään syrjäyttänyt muita lääkkeitä niiden sitoutumispaikoista. HIV-potilailla raportoidut aivo-selkäydinnesteen enfuvirtidipitoisuudet ovat merkityksettömiä.

Metabolia: Peptidinä enfuvirtidin oletetaan pilkkoutuvan aminohapoiksi, jotka elimistö käyttää uudelleen. Ihmisen mikrosomin *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimukset viittaavat siihen, että enfuvirtidi ei ole CYP450-entsyymien estäjä. *In vitro* tehdyissä ihmisen mikrosomi- ja hepatosyyttitutkimuksissa C-terminaalien aminohapon fenyylialaniinin amidiryhmän hydrolyysi muodostaa deamidoidun metaboliitin eikä tämän metaboliitin muodostuminen ole NADPH:sta riippuvainen. Tätä metaboliittia löytyy ihmisen plasmasta enfuvirtidin annon jälkeen, ja sen AUC-arvo on 2,4-15 % enfuvirtidin AUC-arvosta.

Eliminaatio: Enfuvirtidin puhdistuma 90 mg:n laskimonsisäisen annoksen jälkeen oli $1,4 \pm 0,28$ l/h ja eliminaation puoliintumisaika $3,2 \pm 0,42$ h. Enfuvirtidin 90 mg:n ihonalaisen annoksen jälkeen eliminaation puoliintumisaika on $3,8 \pm 0,6$ h. Jakautumistutkimuksia enfuvirtidin poistumisreittein/reittien selvittämiseksi ei ole tehty ihmisillä.

Maksan vajaatoiminta: Enfuvirtidin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta: Analysoitaessa kliinisiin tutkimuksiin osallistuneiden potilaiden plasmapitoisuuksia on saatu viitteitä siitä, ettei enfuvirtidin puhdistuma muutu kliinisesti merkittäväällä tavalla potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten vajaatoimintatutkimuksessa enfuvirtidin AUC nousi keskimäärin 43–62 %:lla potilailla, joilla oli vaikea tai loppuvaiheen munuaistauti verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta oli normaali. Hemodialyysi ei merkittävästi muuttanut enfuvirtidin puhdistumaa. Vähemmän kuin 13 % annoksesta poistui hemodialyysin aikana. Annosta ei ole tarpeen muuttaa munuaisten vajaatoimintapotilailla.

Iäkkäät potilaat: Enfuvirtidin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla.

Sukupuoli ja paino: Kliinisiin tutkimuksiin osallistuneiden potilaiden plasmapitoisuuksien analyysi osoittaa, että enfuvirtidin puhdistuma on 20 % alhaisempi naisilla kuin miehillä painosta riippumatta ja se suurenee painon nousun myötä sukupuolesta riippumatta (20 % korkeampi 100 kg painavalla potilaalla ja 20 % alhaisempi 40 kg painavalla potilaalla verrattuna 70 kg painavaan verrokkipotilaaseen). Nämä muutokset eivät kuitenkaan ole kliinisesti merkittäviä eivätkä vaadi annoksen muuttamista.

Rotu: Kliinisiin tutkimuksiin osallistuneiden potilaiden plasmapitoisuuksien analyysi osoittaa, että enfuvirtidin puhdistumassa ei ollut eroavuuksia afroamerikkalaisten ja kaukasialaisten välillä. Muut farmakokineettiset tutkimukset eivät osoita eroavuuksia aasialaisten ja valkoihoisten välillä, kun altistus on suhteutettu kehon painoon.

Lapsipotilaat: Enfuvirtidin farmakokinetiikkaa on tutkittu 37 lapsipotilaalla. Annoksella 2 mg/kg kahdesti päivässä (maksimissaan 90 mg kahdesti päivässä) enfuvirtidin plasmapitoisuudet olivat samat kuin aikuispotilailla annostuksella 90 mg kahdesti päivässä. Kahdellakymmenelläviidellä iältään 5-16-vuotiaalla lapsipotilaalla, jotka saivat enfuvirtidia kahdesti päivässä 2 mg/kg olkavarteen, reiden etuosaan tai vatsanseutuun, vakaan tilan AUC:n keskiarvo oli $54,3 \pm 23,5$ $\text{ng}^*\text{h/ml}$, C_{max} oli $6,14 \pm 2,48$ ng/ml ja C_{min} $2,93 \pm 1,55$ ng/ml .

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tulokset tavanomaisista prekliinisistä tutkimuksista, joissa tutkittiin turvallisuusfarmakologiaa, toistuvien annosten toksisuutta, geenitoksisuutta sekä sikiön myöhäistä kehitystä, eivät viittaa mihinkään erityiseen riskiin ihmisillä. Pitkäaikaisia enfuvirtidin karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty eläimillä.

Marsuilla tehdyt tutkimukset antavat viitteitä siitä, että enfuvirtidi voisi aiheuttaa viivästynyttä kontaktiallergiaa. Rottakokeessa, jossa tutkittiin influenssainfektion resistenssiä, havaittiin IFN-gamma tuotannon heikkenemistä. Näiden löydösten kliininen merkitys on tuntematon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine

Natriumkarbonaatti

Mannitoli

Natriumhydroksidi

Suolahappo

Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa kohdassa 6.6 mainittuja aineita lukuun ottamatta.

6.3 Kestoaika

Injektiokuiva-aine

4 vuotta

Liuotin

4 vuotta

Käyttövalmiin liuoksen kesto aika

Käyttövalmis injektioeste on säilytettävä jääkaapissa (2 °C – 8 °C:ssa).

Käytön aikana valmiste säilyy kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 48 tuntia +5 °C:ssa valolta suojassa säilytettynä.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi. Ellei valmistetta käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eikä niiden tulisi tavallisesti ylittää 24:ää tuntia 2 °C – 8 °C:ssa säilytettynä, ellei valmiiksi saattaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.4 Säilytys

Injektiokuiva-aine

Injektiopullo on pidettävä ulkopakkauksessa valolta suojassa. Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Liuotin

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Injektiokuiva-aine

Injektiopullo: 3 ml injektio-pullo, väritön tyyppi 1 lasi

Tulppa: kylmäkuivaustulppa, kumia (ei sisällä lateksia)

Tulpan suojus: repäistävä alumiinisineti

Liuotin

Injektiopullo: 2 ml injektio-pullo, väritön tyyppi 1 lasi

Tulppa: kumitulppa, (ei sisällä lateksia)

Tulpan suojus: repäistävä alumiinisineti

Pakkauskoost

Pakkaus 1

60 injektiopulloa injektiokuiva-ainetta, liuosta varten
60 injektiopulloa liuotinta
60 3 ml:n ruiskua
60 1 ml:n ruiskua
180 alkoholilla kostutettua puhdistustyynyä

Pakkaus 2

60 injektiopulloa injektiokuiva-ainetta, liuosta varten
60 injektiopulloa liuotinta

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Terveystieteiden ammattilaisen tulisi neuvota potilaita Fuzeonin käytössä ja annostelussa ennen ensimmäistä käyttökertaa.

Fuzeonia saa sekoittaa vain 1,1 ml:aan steriiliä, injektioneiteisiin käytettävää vettä. Potilaita on neuvottava lisäämään injektioneiteisiin käytettävää vettä ja koputtamaan injektiopulloa varovasti sormenpäällään, kunnes injektiokuiva-aine alkaa liueta. **Potilas ei saa koskaan ravistella pulloa eikä kääntää sitä ylösalaisin jauheen sekoittamiseksi - tämä aiheuttaisi voimakkaan vaahtoamisen.** Kun jauhe alkaa liueta, injektiopullo asetetaan syrjään ja annetaan jauheen liueta täydellisesti. Liukeneminen voi kestää jopa 45 minuuttia. Potilas voi varovasti pyörittellä injektiopulloa käsissään, sen jälkeen kun injektioneiteisiin käytettävä vesi on lisätty. Pyörittelyä voidaan jatkaa, kunnes jauhe on kokonaan liuennut. Toimenpide nopeuttaa mahdollisesti jauheen liukenemistä. Ennen kuin liuosta vedetään ruiskuun annostelua varten, potilaan tulee tarkastaa injektiopullo silmämääräisesti varmistaakseen, että sisältö on täysin liuennut ja että liuos on kirkas eikä sisällä kuplia tai hiukkasia. Jos näyttää siltä, että liuoksessa on hiukkasia, injektiopulloa ei saa käyttää, vaan se tulee hävittää tai palauttaa apteekkiin.

Liuotinpullot sisältävät 2 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä, josta 1,1 ml käytetään injektiokuiva-aineen liuottamiseen. Potilaita tulisi neuvota hävittämään injektiopulloon jäljelle jäänyt liuotin.

Fuzeon ei sisällä säilöntäainetta. Valmis liuos tulee käyttää välittömästi. Jos valmista liuosta ei voida pistää välittömästi, se täytyy säilyttää jääkaapissa käyttöön asti ja käyttää 24 tunnin kuluessa. Jääkaapissa ollut valmis liuos on pidettävä huoneenlämmössä ennen pistämistä.

Valmis liuos (1 ml) tulee pistää ihonalaisesti olkavarteen, vatsanseutuun tai reiden etuosaan. Pistos tulee antaa eri paikkaan kuin edellinen pistos ja sellaiseen paikkaan, jossa ei ole pistoskohdan reaktiota. Injektiopullo on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Jäljelle jäänyt lääke on hävitettävä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/252/001-002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 27. toukokuuta 2003

Uudistamispäivämäärä: 27. toukokuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28. toukokuuta 2013

Lisätietoa tästä lääkevalmisteiden säilytyksestä on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta:

<http://www.ema.europa.eu>