

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fuzeon 90 mg/ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda fiolka zawiera 108 mg enfuwirtydu.

Każdy ml przygotowanego roztworu zawiera 90 mg enfuwirtydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: zawiera mniej niż 1 milimol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Liofilizowany proszek w kolorze od białego do białawego.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Fuzeon jest wskazany, w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, w leczeniu pacjentów zakażonych wirusem HIV-1, u których dotychczas stosowane leczenie, zawierające co najmniej jeden produkt leczniczy z następujących grup leków przeciwretrowirusowych: inhibitorów proteazy, nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy i nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy – zakończyło się niepowodzeniem lub związane było z nietolerancją wcześniej stosowanych schematów leczenia (patrz punkt 5.1).

U pacjentów, u których stosowany dotychczas schemat leczenia przeciwretrowirusowego okazał się nieskuteczny, przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu nowego schematu leczenia należy dokładnie przeanalizować dotychczasową historię leczenia i wzorce mutacji związane z poszczególnymi lekami. Odpowiednie może być wykonanie testów oporności, jeśli badanie to jest dostępne (patrz punkty 4.4 i 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Fuzeon powinien być przepisywany przez lekarzy, którzy mają doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV.

#### Dawkowanie

*Dorośli i młodzież w wieku  $\geq 16$  lat:* Zalecaną dawką produktu Fuzeon jest 90 mg dwa razy na dobę, wstrzykiwane podskórnym w górną część ramienia, przednią powierzchnię uda lub w brzuch.

Należy poinstruować pacjenta, że w przypadku pominięcia dawki produktu Fuzeon należy przyjąć dawkę tak szybko, jak to możliwe. Jeżeli jednak do przyjęcia kolejnej dawki pozostało mniej niż 6 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki.

*Osoby w podeszłym wieku:* Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania leku u pacjentów w wieku  $> 65$  lat.

*Dzieci w wieku  $\geq 6$  lat i młodzież:* Doświadczenie dotyczące stosowania leku u dzieci jest ograniczone (patrz punkt 5.2). W badaniach klinicznych stosowane było dawkowanie przedstawione w Tabeli 1.

**Tabela 1: Dawkowanie u dzieci**

Masa ciała (kg)	Dawka – do wstrzyknięcia 2 razy na dobę (mg/dawkę)	Objętość jednego wstrzyknięcia (90 mg enfuwirtydu w ml)
11,0 do 15,5	27	0,3 ml
15,6 do 20,0	36	0,4 ml
20,1 do 24,5	45	0,5 ml
24,6 do 29,0	54	0,6 ml
29,1 do 33,5	63	0,7 ml
33,6 do 38,0	72	0,8 ml
38,1 do 42,5	81	0,9 ml
≥ 42,6	90	1,0 ml

Fuzeon nie jest zalecany do podawania dzieciom w wieku poniżej 6 lat z powodu niedostatecznej ilości danych na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku w tej grupie wiekowej (patrz punkt 5.2).

*Zaburzenia czynności nerek:* Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, w tym u pacjentów dializowanych (patrz punkty 4.4 i 5.2).

*Zaburzenia czynności wątroby:* Brak danych pozwalających na ustalenie zalecanego dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### Sposób podawania

Fuzeon należy podawać jedynie we wstrzyknięciu podskórnym. Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Fuzeon należy przyjmować jako jeden ze składników terapii skojarzonej. Należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego pozostałych leków przeciwretrowirusowych stosowanych w danym skojarzeniu. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwretrowirusowych, optymalne stosowanie enfuwirtydu powinno polegać na skojarzeniu z takimi lekami przeciwretrowirusowymi, na które wirus pacjenta jest wrażliwy (patrz punkt 5.1).

Pacjenci należy poinformować, że Fuzeon nie powoduje wyleczenia zakażenia wirusem HIV-1. Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwretrowirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Badania na zwierzętach wykazały, że enfuwirtyd może zaburzać niektóre czynności układu immunologicznego (patrz punkt 5.3). W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem Fuzeon obserwowano zwiększony odsetek występowania niektórych zakażeń bakteryjnych, w szczególności zapalenia płuc; jednakże zwiększone ryzyko bakteryjnego zapalenia płuc związanego z przyjmowaniem produktu Fuzeon nie zostało potwierdzone przez późniejsze dane epidemiologiczne.

W pojedynczych przypadkach terapia enfuwirtydem związana była z wystąpieniem reakcji nadwrażliwości, a w rzadkich przypadkach reakcje nadwrażliwości powracały po ponownym podaniu leku. Obserwowane objawy obejmowały (w różnych kombinacjach): wysypkę, gorączkę, nudności i wymioty, dreszcze, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi i zwiększenie aktywności aminotransferaz, a być może również pierwotną reakcją kompleksów immunologicznych, niewydolność oddechową i kłębuszkowe zapalenie nerek. Pacjenci, u których rozwinęły się objawy podmiotowe i przedmiotowe ogólnoustrojowej reakcji nadwrażliwości, powinni przerwać stosowanie enfuwirtydu i niezwłocznie zgłosić się do lekarza. Nie należy wznawiać leczenia enfuwirtydem po wystąpieniu objawów podmiotowych i przedmiotowych ogólnoustrojowej reakcji nadwrażliwości, wskazujących na związek z enfuwirtydem. Nie zidentyfikowano czynników ryzyka, które pozwalałyby przewidzieć wystąpienie i stopień nasilenia reakcji nadwrażliwości na enfuwirtyd.

Choroby wątroby: Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność enfuwirtydu nie były szczegółowo oceniane u pacjentów ze współistniejącymi chorobami wątroby. U chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B i C, u których stosuje się leczenie przeciwtretowirusowe występuje zwiększone ryzyko ciężkich i potencjalnie śmiertelnych działań niepożądanych związanych z dekompensacją czynności wątroby. U kilku pacjentów włączonych do III fazy badań klinicznych współistniało zakażenie wirusami zapalenia wątroby B lub C. W tych przypadkach, dodanie preparatu Fuzeon, nie zwiększyło częstości występowania działań niepożądanych ze strony wątroby. W przypadku jednoczesnego stosowania preparatu Fuzeon i terapii przeciwwirusowej skierowanej przeciw wirusom zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednią informacją dotyczącą stosowanych produktów leczniczych.

Podawanie preparatu Fuzeon osobom niezakażonym wirusem HIV-1 może indukować powstawanie przeciwciał przeciwko enfuwirtydowi, wykazujących krzyżową reakcję z glikoproteiną 41 (gp-41) HIV. Skutkiem tego może być fałszywie dodatni wynik testu ELISA z przeciwciałami anti-HIV.

Brak doświadczeń u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z zaburzeniem czynności nerek stopnia umiarkowanego do ciężkiego oraz pacjentów dializowanych. W tych populacjach pacjentów Fuzeon należy stosować z ostrożnością (patrz punkty 4.2 i 5.2)

Zespół reaktywacji immunologicznej: U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwwirusowej (CART, ang. combination antiretroviral therapy) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

#### Martwica kości:

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwtretowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzono tylko z udziałem osób dorosłych.

Nie należy oczekiwać znaczących interakcji farmakokinetycznych pomiędzy enfuwirtydem a jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez enzymy cytochromu CYP450.

Wpływ enfuwirtydu na metabolizm jednocześnie stosowanych produktów leczniczych: W badaniu *in vivo* metabolizmu enfuwirtydu u ludzi, enfuwirtyd w zalecanej dawce 90 mg dwa razy na dobę, nie hamował metabolizmu substratów CYP3A4 (dapson), CYP2D6 (debryzochina), CYP1A2 (kofeina), CYP2C19 (mefenytoina) i CYP2E1 (chlorzoksazon).

Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na metabolizm enfuwirtydu: W odrębnych badaniach interakcji farmakokinetycznych, jednoczesne podawanie rytonawiru (silnego inhibitora CYP3A4) lub sakwinawiru w skojarzeniu z dawką przypominającą rytonawiru lub ryfampicyny (silnego induktora CYP3A4), nie powodowało klinicznie istotnych zmian w farmakokinetyce enfuwirtydu.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

**Ciąża:** Brak odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań u ciężarnych kobiet. Badania na zwierzętach nie wskazują na szkodliwe oddziaływania na rozwój płodu. U kobiet ciężarnych enfuwirtyd należy stosować jedynie wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu.

**Karmienie piersią:** Nie wiadomo, czy enfuwirtyd przenika do mleka matki. Należy poinstruować matki, aby w czasie leczenia enfuwirtydem nie karmiły piersią ze względu na możliwość przeniesienia zakażenia wirusem HIV i inne możliwe niepożądane działania, które mogą wystąpić u dzieci karmionych piersią.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem preparatu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie ma dowodów na to, że enfuwirtyd może zmieniać zdolność do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, jednakże profil działań niepożądanych enfuwirtydu należy wziąć pod uwagę (patrz punkt 4.8).

#### 4.8 Działania niepożądane

##### *a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku odnoszą się głównie do łącznych danych z 48-tygodniowego okresu obserwacji w badaniach TORO 1 i TORO 2 (patrz punkt 5.1). Wyniki bezpieczeństwa stosowania leku są wyrażone jako liczba pacjentów z działaniem niepożądanym na 100 pacjento-lat ekspozycji (z wyjątkiem reakcji w miejscu wstrzyknięcia).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, biegunka i nudności. Dodanie produktu Fuzeon do optymalnego tła leczenia (OTL) lekami przeciwretrowirusowymi zazwyczaj nie zwiększało częstości lub ciężkości większości działań niepożądanych.

##### *b. Tabularyczne podsumowanie działań niepożądanych*

Tabela 2 przedstawia działania niepożądane obserwowane z większą częstością wśród pacjentów otrzymujących Fuzeon i OTL niż w grupie leczonej tylko OTL i ze zwiększeniem stopnia ekspozycji wynoszącym co najmniej 2 pacjentów na 100 pacjento-lat. Znaczące statystycznie zwiększenie obserwowano w przypadku zapalenia płuc i uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych. Nasilenie większości działań niepożądanych było łagodne do umiarkowanego. Działania niepożądane są

wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz kategorii częstości występowania. Kategorie częstości występowania są określone z zastosowaniem następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 2: Działania niepożądane przypisywane leczeniu produktem Fuzeon w badaniach TORO 1 i TORO 2 łącznie**

<b><i>Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)</i></b> <b>Częstość występowania</b>	<b><i>Działanie niepożądane</i></b>
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i> Często	zapalenie zatok obocznych nosa, brodawczaki skóry, grypa, zapalenie płuc, zakażenie ucha
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i> Często	limfadenopatia
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i> Często	zmniejszenie łaknienia, anoreksja, hipertriglicydemia, zwiększone stężenie triglicerydów we krwi, cukrzyca
<i>Zaburzenia psychiczne</i> Często	niepokój, koszmary nocne, rozdrażnienie
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i> Bardzo często Często	neuropatia obwodowa hipoestezja, zaburzenia uwagi, drżenie
<i>Zaburzenia oka</i> Często	zapalenie spojówek
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i> Często	zawroty głowy
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i> Często	przekrwienie błony śluzowej nosa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i> Często	zapalenie trzustki, refluks żołądkowo-przełykowy
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i> Często	suchość skóry, wyprysk łojotokowy, rumień, trądzik
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości</i> Często	bóle mięśni
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i> Często	kamica nerkowa, krwimocz
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i> Bardzo często Często	zmniejszenie masy ciała objawy grypopodobne, osłabienie

### c. Opis wybranych działań niepożądanych

#### Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia były najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym i wystąpiły u 98% pacjentów (Tabela 3). Zdecydowana większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia wystąpiła w ciągu pierwszego tygodnia podawania produktu Fuzeon i polegała na wystąpieniu bólu o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego lub dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia bez ograniczenia normalnej aktywności. Nasilenie bólu i dyskomfort nie zwiększały się w czasie trwania leczenia. Objawy przedmiotowe i podmiotowe utrzymywały się zazwyczaj przez 7 dni lub krócej. U 1,5% pacjentów wystąpiły zakażenia w miejscu wstrzyknięcia, w tym ropnie i zapalenie tkanki łącznej.

**Tabela 3: Podsumowanie objawów przedmiotowych/podmiotowych charakteryzujących reakcje w miejscu wstrzyknięcia w badaniach TORO 1 i TORO 2 łącznie (% pacjentów)**

	n=663		
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia jako powód przerwania leczenia	4%		
Rodzaj zdarzenia	Fuzeon + optymalne tło leczenia <sup>a</sup>	% zdarzeń o nasileniu odpowiadającemu stopniowi 3	% zdarzeń o nasileniu odpowiadającemu stopniowi 4
Ból lub dyskomfort	96,1%	11,0% <sup>b</sup>	0% <sup>b</sup>
Rumień	90,8%	23,8% <sup>c</sup>	10,5% <sup>c</sup>
Stwardnienie	90,2%	43,5% <sup>d</sup>	19,4% <sup>d</sup>
Guzki i torbiele	80,4%	29,1% <sup>e</sup>	0,2% <sup>e</sup>
Świąd	65,2%	3,9% <sup>f</sup>	b.d.
Wybroczyna	51,9%	8,7% <sup>g</sup>	4,7% <sup>g</sup>

<sup>a</sup>o jakimkolwiek nasileniu

<sup>b</sup>stopień 3 = silny ból wymagający podania leków przeciwbólowych (lub opioidowych leków przeciwbólowych  $\leq 72$  godziny) i (lub) ograniczający zwykłą aktywność; stopień 4 = silny ból wymagający hospitalizacji lub przedłużający hospitalizację, prowadzący do zgonu lub trwałej bądź znaczącej niepełnosprawności/niezdolności do pracy, lub zagrażający życiu, lub istotny medycznie.

<sup>c</sup>stopień 3 = średnica  $\geq 50$  mm, lecz  $< 85$  mm; stopień 4 = średnica  $\geq 85$  mm

<sup>d</sup>stopień 3 = średnica  $\geq 25$  mm, lecz  $< 50$  mm; stopień 4 = średnica  $\geq 50$  mm

<sup>e</sup>stopień 3 =  $\geq 3$  cm; stopień 4 = jeśli sączy

<sup>f</sup>stopień 3 = oporny na leczenie miejscowe lub wymagający leczenia doustnego lub pozajelitowego; stopień 4 = nie określono

<sup>g</sup>stopień 3 =  $> 3$  cm, lecz  $\leq 5$  cm; stopień 4 =  $> 5$  cm

Ponadto stwierdzono niewielką liczbę reakcji nadwrażliwości związanych z enfuwirtydem i nawrót tej reakcji w kilku przypadkach po ponownym podaniu leku (patrz punkt 4.4).

#### Inne działania niepożądane

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwwirusowej (CART), wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Podobnie jak peptyd, enfuwirtyd może powodować amyloidozę skóry w miejscu wstrzyknięcia.

## Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

U większości pacjentów, w czasie trwania badania, nie obserwowano zmian stopnia toksyczności żadnego z określanych parametrów laboratoryjnych z wyjątkiem podanych w tabeli 4. Podczas 48 tygodni eozynofilia [większa od górnej granicy normy (GGN) wynoszącej  $0,7 \times 10^9/l$ ] występowała częściej u pacjentów leczonych preparatem Fuzeon i OTL (12,4 przypadków na 100 pacjento-lat) niż w grupie otrzymującej jedynie OTL (5,6 przypadków na 100 pacjento-lat). W przypadku zastosowania wyższego progu dla eozynofilii ( $> 1,4 \times 10^9/l$ ) stopień narażenia chorych na eozynofilię był taki sam w obu grupach (1,8 przypadków na 100 pacjento-lat).

**Tabela 4: Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych 3. i 4. stopnia z uwzględnieniem ekspozycji wśród pacjentów otrzymujących Fuzeon z OTL w porównaniu do pacjentów otrzymujących samo OTL, zgłaszane z częstością większą niż 2 pacjentów na 100 pacjento-lat**

Parametry laboratoryjne Stopień	Fuzeon + OTL Na 100 pacjento-lat	Wyłącznie OTL Na 100 pacjento-lat
<b>n</b> (całkowita ekspozycja pacjento-lat)	<b>663</b> (557,0)	<b>334</b> (162,1)
AIAT		
St 3 ( $> 5-10$ x powyżej GGN)	4,8	4,3
St 4 ( $> 10$ x powyżej GGN)	1,4	1,2
Hemoglobina		
St 3 (6,5-7,9 g/dl)	2,0	1,9
St 4 ( $< 6,5$ g/dl)	0,7	1,2
Fosfokinaza kreatynowa		
St 3 ( $> 5-10$ x powyżej GGN)	8,3	8,0
St 4 ( $> 10$ x powyżej GGN)	3,1	8,6

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

## 4.9 Przedawkowanie

Nie opisano żadnego przypadku przedawkowania. Największa dawka podana 12 pacjentom w badaniu klinicznym wynosiła 180 mg podskórnie, w pojedynczej dawce. U tych pacjentów nie wystąpiły żadne inne działania niepożądane, niż obserwowane w przypadku stosowania dawki zalecanej.

W Programie Wczesnego Dostępu (ang. Early Access Program) podano jednemu pacjentowi 180 mg preparatu Fuzeon w pojedynczej dawce. U pacjenta nie wystąpiły żadne działania niepożądane.

W przypadku przedawkowania enfuwirtydu nie ma swoistego antidotum. Należy stosować wówczas ogólne postępowanie objawowe.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwwirusowe, kod ATC: JO5AX07

Mechanizm działania: Enfuwirtyd należy do grupy terapeutycznej zwanej inhibitorami fuzji. Jest on inhibitorem strukturalnego przekształcenia gp41 HIV-1 i działa poprzez specyficzne pozakomórkowe wiązanie tego białka wirusowego. W rezultacie blokuje fuzję pomiędzy błonami komórkowymi wirusa i komórki docelowej, zapobiegając tym samym wniknięciu wirusowego RNA do komórki docelowej.

Aktywność przeciwwirusowa *in vitro*: Wrażliwość na enfuwirtyd 612 rekombinantów wirusa HIV zawierających geny env, pochodzące z próbek wirusa HIV RNA pobranych od pacjentów na początku badania III fazy, oceniana jako średnia geometryczna EC<sub>50</sub> w teście rekombinowanego fenotypowania, wynosiła 0,259 µg/ml (średnia geometryczna + 2SD = 1,96 µg/ml). Enfuwirtyd hamuje również, przebiegającą z udziałem otoczki wirusa HIV-1, fuzję pomiędzy komórkami. Badania nad enfuwirtydem w skojarzeniu z reprezentantami różnych grup leków przeciwretrowirusowych wykazały addycję lub synergizm w działaniu przeciwwirusowym, bez cech antagonizmu. Zależność pomiędzy wrażliwością HIV-1 na enfuwirtyd *in vitro*, a zdolnością do hamowania replikacji wirusa HIV-1 u ludzi nie została ustalona.

Oporność na leki przeciwretrowirusowe: Niepełna supresja wirusa może doprowadzić do rozwoju oporności na jeden lub więcej ze składników stosowanego schematu leczenia.

Oporność na enfuwirtyd *in vitro*: Wyselekcjonowano *in vitro* izolowane wirusy HIV-1 o zmniejszonej wrażliwości na enfuwirtyd, z podstawieniem aminokwasów w pozycji 36-38 zewnątrzkomórkowej części (ektodomeny) gp41. To podstawienie aminokwasów związane było z różnego stopnia zmniejszeniem wrażliwości mutantów wirusa HIV na enfuwirtyd.

Oporność na enfuwirtyd *in vivo*: W badaniu klinicznym III fazy rekombinanty wirusa HIV zawierające geny env pochodzące z próbek HIV RNA pobranych do 24 tygodnia, od 187 pacjentów, wykazywały ponad 4-krotne zmniejszenie wrażliwości na enfuwirtyd w porównaniu z odpowiednimi próbkami pobranymi przed leczeniem. W 185 (98,9%) próbkach, zawierających geny env, stwierdzono swoiste podstawienie aminokwasów w regionie 36-45 gp41. Podstawienie aminokwasów obserwowano, ze zmniejszającą się częstością, w pozycjach: 38, 43, 36, 40, 42 i 45. Każde pojedyncze podstawienie aminokwasów w tych obszarach gp41 powodowało zmniejszenie wrażliwości na enfuwirtyd. Średnia geometryczna zmian wynosiła od 15,2-krotnego dla mutacji V38M do 41,6-krotnego zmniejszenia wrażliwości dla mutacji V38A. Brak było dostatecznej liczby przykładów mutacji aminokwasów do określenia spójnego wzorca wpływu licznych podstawień aminokwasów na wrażliwość wirusa na enfuwirtyd. Nie ustalono zależności pomiędzy istnieniem podstawień aminokwasów, a skutecznością enfuwirtydu *in vivo*. Zmniejszenie wrażliwości wirusa było skorelowane ze stopniem oporności wobec wcześniej prowadzonego leczenia (patrz Tabela 6).

Oporność krzyżowa: Dzięki temu, że enfuwirtyd ma nowy punkt uchwytu w procesie replikacji wirusa, to *in vitro* jest równie aktywny przeciw dzikim laboratoryjnym i klinicznym szczepom wirusa, jak i przeciw opornym na jedną, dwie lub trzy różne grupy leków przeciwretrowirusowych (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, inhibitory proteazy). Również na odwrót, mutacje aminokwasów w pozycjach 36-45 gp41, powodujące oporność na enfuwirtyd, nie powinny powodować powstawania oporności krzyżowej wobec innych grup leków przeciwretrowirusowych.

#### Rezultat działania farmakodynamicznego

Badania u pacjentów wcześniej leczonych przeciwretrowirusowo: Kliniczna aktywność preparatu Fuzeon (w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi) wobec poziomu HIV RNA w osoczu krwi i liczby limfocytów CD<sub>4</sub> oceniana była w dwóch randomizowanych, wielośrodkowych, kontrolowanych badaniach (TORO 1 i TORO 2), w których stosowano Fuzeon przez 48 tygodni. Populacja zakwalifikowana do leczenia (ang. ITI - intent-to-treat) objęła 995 pacjentów. Wyjściowe parametry grupy obejmowały medianę wyjściowego poziomu HIV-1 RNA wynoszącą 5,2 log<sub>10</sub> kopii/ml i 5,1 log<sub>10</sub> kopii/ml, a mediana wyjściowa liczby limfocytów CD<sub>4</sub> - 88 kom/mm<sup>3</sup> i 97 kom/mm<sup>3</sup>, odpowiednio dla grupy otrzymującej Fuzeon i OTL i tylko OTL.



Mediana liczby uprzednio stosowanych leków przeciwretrowirusowych wynosiła 12, natomiast mediana czasu leczenia wynosiła 7 lat. Wszyscy pacjenci otrzymali optymalne tło leczenia (OTL) składające się z 3-5 leków przeciwretrowirusowych wybranych na podstawie dotychczasowej historii leczenia, jak również pomiarów oporności genotypowej i fenotypowej wirusa.

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali poziom wirerii < 400 kopii/ml w 48 tygodniu wynosił 30,4% wśród pacjentów otrzymujących Fuzeon i OTL w porównaniu do 12% wśród pacjentów otrzymujących tylko OTL. Średnie zwiększenie liczby limfocytów CD4 było większe u pacjentów otrzymujących Fuzeon i OTL niż u pacjentów leczonych tylko OTL (patrz Tabela 5).

**Tabela 5: Wyniki 48-tygodniowego randomizowanego leczenia (łącznie dane z badania TORO 1 i TORO 2 - analiza ITT)**

Wyniki	Fuzeon i OTL 90 mg 2 razy na dobę (N=661)	OTL (N=334)	Różnice pomiędzy grupami	95% przedział ufności	Wartość P
HIV-1 RNA Log zmian w stosunku do wartości początkowych (log <sub>10</sub> kopii/ml)*	-1,48	-0,63	LSM -0,85	-1,073; -0,628	<0,0001
Liczba komórek CD4+ zmiana w stosunku do wartości początkowych (komórki/mm <sup>3</sup> )#	+91	+45	LSM 46,4	25,1; 67,8	<0,0001
Zmniejszenie HIV RNA ≥1 log w stosunku do wartości początkowych**	247 (37,4%)	57 (17,1%)	Iloraz szans 3,02	2,16; 4,20	<0,0001
HIV RNA < 400 kopii/ml**	201(30,4%)	40 (12,0%)	Iloraz szans 3,45	2,36; 5,06	<0,0001
HIV RNA < 50 kopii/ml**	121 (18,3%)	26 (7,8%)	Iloraz szans 2,77	1,76; 4,37	<0,0001
Przerwane terapie z powodu działań niepożądanych/współistnieją cych chorób/wyników laboratoryjnych†	9%	11%			
Przerwane terapie z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia†	4%	Nie dotyczy			
Przerwane terapie z innych powodów†φ§	13%	25%			

\* na podstawie wspólnych wyników z badań TORO 1 i TORO 2 w populacji ITT, wirurgia w 48 tygodniu dla pacjentów, którzy nie dokończyli okresu obserwacji lub mieli niepowodzenie lecznicze w ostatnim punkcie obserwacji (LOCF – średnia z min. dwóch wartości)

# Ostatnia wartość przeniesiona do przodu

\*\* Test M-H: przerwanie leczenia lub niepowodzenie lecznicze określane jako niepowodzenie terapii

† Odsetek oparty na bezpieczeństwie populacji otrzymującej Fuzeon i OTL (n=663) i OTL (n=334). Mianownik pacjentów, którzy nie byli „przetawieni”: n=112

φ w ocenie badacza

§ w tym przerwanie leczenia z powodu braku danych z okresu obserwacji, odmowa leczenia i inne powody

Terapia preparatem Fuzeon i OTL wiązała się z większym odsetkiem pacjentów, którzy osiągnęli HIV-1 RNA poniżej 400 kopii/ml (lub poniżej 50 kopii/ml) we wszystkich podgrupach w oparciu o wyjściową liczbę limfocytów CD4, wyjściowy poziom HIV-1 RNA, liczbę wcześniej stosowanych leków przeciwretrowirusowych lub aktywnych leków przeciwretrowirusowych w schemacie OTL. Jakkolwiek, pacjenci z wyjściową liczbą limfocytów CD4 większą niż 100 komórek/mm<sup>3</sup>, wyjściowym poziomem HIV-1 RNA poniżej 5,0 log<sub>10</sub> kopii/ml, liczbie stosowanych uprzednio leków przeciwretrowirusowych równej lub mniejszej niż 10 i/lub innych aktywnych leków

przeciwwretrowirusowych w schemacie OTL częściej uzyskiwali poziom HIV-1 RNA poniżej 400 kopii/ml (lub poniżej 50 kopii/ml) (patrz Tabela 6).

**Tabela 6: Odsetek pacjentów, którzy uzyskali poziom HIV-1 RNA poniżej 400 kopii/ml i poniżej 50 kopii/ml w 48 tygodniu leczenia przedstawiony w podgrupach (wspólne dane z badań TORO 1 i TORO 2, analiza ITT)**

Podgrupy	HIV-1 RNA < 400 kopii/ml		HIV-1 RNA < 50 kopii/ml	
	Fuzeon i OTL 90 mg 2 x dobę (n=661)	OTL (n=334)	Fuzeon i OTL 90 mg 2 x dobę (n=661)	OTL (n=334)
Początkowe miano HIV-1 RNA < 5,0 log <sub>10</sub> <sup>1</sup> kopii/ml	118/269 (43,9%)	26/144 (18,1%)	77/269 (28,6%)	18/144 (12,5%)
Początkowe miano HIV-1 RNA ≥ 5,0 log <sub>10</sub> <sup>1</sup> kopii/ml	83/392 (21,2%)	14/190 (7,4%)	44/392 (11,2%)	8/190 (4,2%)
Liczba wcześniej stosowanych leków przeciwwretrowirusowych ≤ 10 <sup>1</sup>	100/215 (46,5%)	29/120 (24,2%)	64/215 (29,8%)	19/120 (15,8%)
Liczba wcześniej stosowanych leków przeciwwretrowirusowych > 10 <sup>1</sup>	101/446 (22,6%)	11/214 (5,1%)	57/446 (12,8%)	7/214 (3,3%)
Liczba aktywnych leków przeciwwretrowirusowych w schemacie OTL – 0 <sup>1,2</sup>	9/112 (8,0%)	0/53 (0%)	4/112 (3,5%)	0/53 (0%)
Liczba aktywnych leków przeciwwretrowirusowych w schemacie OTL – 1 <sup>1,2</sup>	56/194 (28,9%)	7/95 (7,4%)	34/194 (17,5%)	3/95 (3,2%)
Liczba aktywnych leków przeciwwretrowirusowych w schemacie OTL ≥ 2 <sup>1,2</sup>	130/344 (37,8%)	32/183 (17,5%)	77/334 (22,4%)	22/183 (12,0%)

<sup>1</sup> przerwanie leczenia lub niepowodzenie leczenia określane wspólnie jako niepowodzenie

<sup>2</sup> na podstawie wskaźnika wrażliwości genotypowej (ang. GSS)

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne enfuwirtydu były oceniane zarówno u dorosłych, jak i u dzieci zakażonych wirusem HIV-1.

**Wchłanianie:** Całkowita biodostępność po podskórnym podaniu 90 mg enfuwirtydu w brzuch wynosiła 84,3 ± 15,5%. Średnie (± SD) C<sub>max</sub> wynosiło 4,59 ± 1,5 µg/ml, AUC wynosiło 55,8 ± 12,1 µg x h/ml. Podskórne wchłanianie enfuwirtydu jest proporcjonalne do podanej dawki w przedziale od 45 do 180 mg. Podskórne wchłanianie dawki 90 mg jest porównywalne w przypadku wstrzyknięcia w brzuch, udo lub ramię. W czterech oddzielnych badaniach (N= 9 do 12) średnie najmniejsze stężenie w stanie równowagi w osoczu krwi wynosiło od 2,6 do 3,4 µg/ml.

**Dystrybucja:** Po dożylnym podaniu dawki 90 mg enfuwirtydu objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła 5,5 ± 1,1 l. Enfuwirtyd jest w 92% wiązany z białkami osocza u pacjentów zakażonych wirusem HIV, podczas gdy stężenie w surowicy wynosi od 2 do 10 µg/ml. Głównie wiąże się z albuminami, a w mniejszym stopniu z kwaśną glikoproteiną α-1. W badaniach *in vitro*, enfuwirtyd nie był wypierany z miejsc wiązania przez inne produkty lecznicze, ani nie wypierał innych produktów leczniczych z ich miejsc wiązania. U pacjentów zakażonych wirusem HIV, stężenie enfuwirtydu w płynie mózgowo-rdzeniowym było nieistotne.

**Metabolizm:** Należy spodziewać się, że jako peptyd, enfuwirtyd ulega rozkładowi do składających się nań aminokwasów, a następnie, że aminokwasy te ulegną ponownemu wykorzystaniu w puli organizmu. Badania *in vitro* na ludzkich mikrosomach i badania *in vivo* wskazują, że enfuwirtyd nie

jest inhibitorem enzymów układu cytochromu CYP450. W badaniach *in vitro* na ludzkich mikrosomach i hepatocytach, hydroliza grupy amidowej C-końcowego aminokwasu, fenyloalaniny, doprowadziła do powstania deaminowanego metabolitu, którego proces tworzenia jest niezależny od NADPH. W następstwie podania enfuwirtydu, metabolit ten jest wykrywany w surowicy u ludzi i jego AUC wynosi od 2,4 do 15% AUC enfuwirtydu.

Eliminacja: Po dożylnym podaniu 90 mg enfuwirtydu klirens leku wynosił  $1,4 \pm 0,28$  l/h, a okres półtrwania  $3,2 \pm 0,42$  h. W następstwie podskórnego podania dawki 90 mg enfuwirtydu okres półtrwania wynosi  $3,8 \pm 0,6$  h. Badania uwzględniające różnicę masy, określające drogę (drogi) eliminacji enfuwirtydu nie zostały przeprowadzone u ludzi.

Zaburzona czynność wątroby: Farmakokinetyka enfuwirtydu nie była badana u chorych z zaburzeniem czynności wątroby.

Zaburzona czynność nerek: Analiza danych pochodzących z badań klinicznych, dotyczących stężenia leku w surowicy, wskazywała, że u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek stopnia łagodnego do umiarkowanego klirens enfuwirtydu nie ulega zmianie w zakresie posiadającym znaczenie kliniczne. W badaniu dotyczącym niewydolności nerek AUC enfuwirtydu wzrosło o średnio 43–62% u pacjentów z ciężką lub schyłkową niewydolnością nerek w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Hemodializa nie zmieniała znacząco klirensu enfuwirtydu. Mniej niż 13% dawki zostało usunięte podczas hemodializy. Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

Osoby w podeszłym wieku: Nie badano farmakokinetyki enfuwirtydu u pacjentów powyżej 65. roku życia.

Płeć i masa ciała: Analiza danych dotyczących stężenia leku w surowicy u pacjentów w badaniach klinicznych wykazała, że klirens enfuwirtydu u kobiet jest o 20% mniejszy niż u mężczyzn, niezależnie od masy ciała oraz, że zwiększa się on wraz ze zwiększeniem masy ciała, niezależnie od płci (jest o 20% większy u osoby ważącej 100 kg i o 20% mniejszy u osoby ważącej 40 kg w odniesieniu do wzorcowego pacjenta o masie ciała 70 kg). Jednakże różnice te nie mają znaczenia klinicznego i dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Rasa: Analiza danych dotyczących stężenia leku w surowicy u pacjentów w badaniach klinicznych wykazała brak różnic w klirensie enfuwirtydu u Afroamerykanów i przedstawicieli rasy kaukaskiej. Inne badania farmakokinetyczne sugerują brak różnic pomiędzy Azjatami a przedstawicielami rasy kaukaskiej po uwzględnieniu różnic w masie ciała.

Dzieci i młodzież: Farmakokinetykę enfuwirtydu badano u 37 dzieci. Dawka 2 mg/kg mc. podawana 2 razy na dobę (do maksymalnej dawki 90 mg 2 razy na dobę), prowadziła do wystąpienia stężeń enfuwirtydu podobnych do stężeń występujących u dorosłych pacjentów stosujących 90 mg dwa razy na dobę. U 25 dzieci w wieku od 5 do 16 lat, otrzymujących w górną część ramienia, przednią powierzchnię uda lub brzuch dawkę 2 mg/kg mc. dwa razy na dobę, średnia wartość AUC w stanie równowagi wynosiła  $54,3 \pm 23,5$   $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ ,  $C_{\text{max}}$  wynosiło  $6,14 \pm 2,48$   $\mu\text{g/ml}$ , a  $C_{\text{min}}$  wynosiło  $2,93 \pm 1,55$   $\mu\text{g/ml}$ .

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Niekliniczne badania dotyczące bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnych dawek, genotoksyczności oraz teratogenności nie ujawniły szczególnego zagrożenia dla ludzi. Nie przeprowadzono, oceniających rakotwórczość, długotrwałych badań na zwierzętach.

Badania na świnkach morskich wskazują na możliwość powodowania przez enfuwirtyd reakcji opóźnionej kontaktowej nadwrażliwości. W modelu szczurzym oporności na zakażenie grypą zaobserwowano zaburzenia wytwarzania IFN- $\gamma$ . Odporność na zakażenia grypą i zakażenia paciorkowcowe u szczurów ulegała jedynie nieznacznemu osłabieniu. Kliniczne znaczenie tych wyników badań nie jest znane.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Proszek

Sodu węglan  
Mannitol  
Sodu wodorotlenek  
Kwas solny

#### Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### 6.3 Okres ważności

#### Proszek

4 lata

#### Rozpuszczalnik

4 lata

#### Okres trwałości po sporządzeniu roztworu

Po przygotowaniu roztworu: Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną w ciągu 48 godzin w temperaturze 5°C, bez dostępu światła.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być zużyty natychmiast. Jeśli nie został zużyty bezpośrednio po przygotowaniu, to okres przechowywania może wynosić do 24 godzin pod warunkiem, że przygotowanie roztworu odbywało się w warunkach aseptycznych, a temperatura przechowywania wynosi od 2 do 8°C.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

#### Proszek

Fiolkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

#### Rozpuszczalnik

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

#### Proszek

Fiolka: 3 ml fiolka z bezbarwnego szkła typu I  
Zamknięcie: gumowy, liofilizowany korek (bez zawartości lateksu)  
Kapsel: aluminiowy kapsel z przykrywką

#### Rozpuszczalnik

Fiolka: 2 ml fiolka z bezbarwnego szkła typu I  
Zamknięcie: gumowy korek (bez zawartości lateksu)  
Kapsel: aluminiowy z przykrywką

## Wielkość opakowania

60 fiolek proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
60 fiolek rozpuszczalnika  
60 strzykawkę 3 ml  
60 strzykawkę 1 ml  
180 wacików nasączonych alkoholem

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Przed pierwszym podaniem leku pacjent powinien zostać przeszkolony przez profesjonalnego pracownika służby zdrowia, w zakresie sposobu stosowania i podawania preparatu Fuzeon.

Fuzeon można rozpuszczać jedynie w 1,1 ml wody do wstrzykiwań. Należy poinstruować pacjenta, aby dodał wodę do wstrzykiwań, a następnie delikatnie postukiwał w fiolkę koniuszkami palców do czasu, aż proszek zacznie się rozpuszczać. **Nigdy nie należy potrząsać fiolką, ani obracać jej w górę i dół, ponieważ może to spowodować nadmierne spienienie.** Jeśli proszek zacznie się rozpuszczać, to należy odstawić fiolkę, aby pozwolić na całkowite rozpuszczenie proszku. Czas konieczny do całkowitego rozpuszczenia proszku może wynosić nawet 45 min. Po dodaniu wody do wstrzykiwań pacjent może delikatnie turlać fiolkę w dłoniach, co powinno skrócić czas do całkowitego rozpuszczenia proszku. Zanim roztwór zostanie pobrany do podania, pacjent powinien sprawdzić i upewnić się, czy zawartość fiołki jest całkowicie rozpuszczona, czy roztwór jest przejrzysty i pozbawiony pęcherzyków i cząsteczek stałych. Jeśli cząsteczki stałe są obecne, to fiołki nie wolno użyć i powinna być ona wyrzucona lub zwrócona do apteki.

Fiołki z rozpuszczalnikiem zawierają 2 ml wody do wstrzykiwań, z czego 1,1 ml pobierane jest w celu rozpuszczenia proszku. Należy poinstruować pacjenta, aby pozbywał się pozostałej w fiołce objętości rozpuszczalnika.

Fuzeon nie zawiera środków konserwujących. Po rozpuszczeniu roztwór powinien być wstrzyknięty niezwłocznie. Jeśli przygotowany roztwór nie może być wstrzyknięty niezwłocznie, to do czasu użycia powinien być przechowywany w lodówce, nie dłużej niż 24 godziny. Roztwór przechowywany w lodówce, powinien osiągnąć temperaturę pokojową przed wstrzyknięciem.

1 ml przygotowanego roztworu należy wstrzyknąć podskórną w górną część ramienia, brzuch lub przednią powierzchnię uda. Wstrzyknięcie należy wykonać w miejscu innym od poprzedniego i takim, gdzie aktualnie nie ma odczynu miejscowego. Fiołka jest przeznaczona do jednorazowego użytku; nieużyta zawartość należy wyrzucić.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/252/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 maja 2003

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 maja 2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

11 października 2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>