**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Varistren 600 mg/300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600 mg αβακαβίρης (ως θειικό άλας) και 300 mg λαμιβουδίνης.

Έκδοχο(α) με γνωστές δράσεις: Κίτρινο (E110) 1,14 mg ανά δισκίο

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίo (δισκίο).

Πορτοκαλί, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, δισκία υπό μορφή καψακίου (περίπου 20,6 x 8,6 mm), με τυπωμένα τα διακριτικά «Η» στη μία πλευρά και «Α1» στην άλλη πλευρά.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

To Varistren ενδείκνυται στην αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά βάρους τουλάχιστον 25 kg (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

Πριν από την έναρξη θεραπείας με αβακαβίρη, πρέπει να γίνεται εξέταση για παρουσία αλληλίου HLA-B\*5701 σε κάθε ασθενή με HIV λοίμωξη, ανεξάρτητα από την φυλετική προέλευση (βλέπε παράγραφο 4.4). Η αβακαβίρη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι φέρουν το αλλήλιο HLA-B\*5701.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η θεραπεία πρέπει να συνταγογραφείται από γιατρό που είναι έμπειρος στην αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV.

Δοσολογία

*Ενήλικες, έφηβοι και παιδιά βάρους τουλάχιστον 25 kg:*

Η συνιστώμενη δόση του Varistren είναι ένα δισκίο άπαξ ημερησίως.

*Παιδιά κάτω των 25 kg:*

Το Varistren δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά βάρους λιγότερου από 25 kg διότι πρόκειται για δισκίο σταθερής δόσης στο οποίο δε μπορεί να μειωθεί η δόση.

Το Varistren είναι ένα δισκίο σταθερής δόσης και δεν πρέπει να συνταγογραφείται σε ασθενείς για τους οποίους απαιτούνται προσαρμογές της δόσης. Ξεχωριστά σκευάσματα αβακαβίρης ή λαμιβουδίνης διατίθενται σε περιπτώσεις όπου ενδείκνυται η διακοπή ή η προσαρμογή της δόσης μίας εκ των ενεργών ουσιών. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο γιατρός θα πρέπει να αναφέρεται στις πληροφορίες του κάθε προϊόντος ξεχωριστά.

*Ειδικοί πληθυσμοί*

*Ηλικιωμένοι:*

Επί του παρόντος δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά στοιχεία για ασθενείς άνω των 65 ετών. Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε αυτή την ηλικιακή ομάδα λόγω των σχετικών με την ηλικία αλλαγών, όπως η μείωση της νεφρικής λειτουργίας και η αλλαγή των αιματολογικών παραμέτρων.

*Νεφρική δυσλειτουργία:*

Το Varistren δεν ενδείκνυται για χρήση σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min καθώς δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί η απαιτούμενη προσαρμογή της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2).

*Ηπατική δυσλειτουργία:*

Η αβακαβίρη μεταβολίζεται κυρίως από το ήπαρ. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και επομένως η χρήση του Varistren δεν συνιστάται εκτός εάν κριθεί απαραίτητο. Σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κλίμακα 5-6) απαιτείται στενή παρακολούθηση συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των επιπέδων της αβακαβίρης στο πλάσμα, αν είναι εφικτό (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

*Παιδιατρικός πληθυσμός:*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Varistren σε παιδιά βάρους λιγότερου από 25 kg δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί.

Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Μέθοδος χορήγησης

Από του στόματος χρήση

Το Varistren μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς φαγητό.

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8.

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Οι ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις σχετικές με την αβακαβίρη και τη λαμιβουδίνη περιλαμβάνονται σε αυτήν την παράγραφο. Δεν υπάρχουν επιπρόσθετες προφυλάξεις και προειδοποιήσεις σχετικές με το Varistren.

Παρόλο που η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο σεξουαλικής μετάδοσης, ο κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Θα πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλες προφυλάξεις για την αποτροπή της μετάδοσης, σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | ***Αντιδράσεις υπερευαισθησίας*** (βλέπε επίσης παράγραφο 4.8).  Η αβακαβίρη συσχετίζεται με κίνδυνο εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας (HSR) (βλέπε παράγραφο 4.8) που χαρακτηρίζονται από πυρετό και/ή εξάνθημα με άλλα συμπτώματα που υποδεικνύουν πολυοργανική συμμετοχή. HSR έχουν παρατηρηθεί με την αβακαβίρη, ορισμένες από τις οποίες ήταν απειλητικές για τη ζωή και σε σπάνιες περιπτώσεις θανατηφόρες, όταν δεν αντιμετωπίστηκαν κατάλληλα. |   Ο κίνδυνος εμφάνισης HSR στην αβακαβίρη είναι μεγάλος για τους ασθενείς που είναι θετικοί για το αλλήλιο HLA-B\*5701. Ωστόσο, HSR στην αβακαβίρη έχουν αναφερθεί σε χαμηλότερη συχνότητα σε ασθενείς που δεν φέρουν αυτό το αλλήλιο.  Ως εκ τούτου, θα πρέπει να τηρούνται τα ακόλουθα:  • Πριν από την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει πάντα να τεκμηριώνεται η κατάσταση ως προς το HLA-B\*5701.  • Η χορήγηση του Varistren δεν πρέπει ποτέ να ξεκινάει σε ασθενείς που είναι θετικοί για το HLA-B\*5701, αλλά ούτε και σε ασθενείς που είναι αρνητικοί για το HLA-B\*5701, οι οποίοι είχαν πιθανολογούμενη εμφάνιση HSR στην αβακαβίρη μετά από λήψη προηγούμενου σχήματος που περιέχει αβακαβίρη (π.χ., αβακαβίρη, αβακαβίρη/λαμιβουδίνη/ζιδοβουδίνη,αβακαβίρη/δολουτεγκραβίρη/ λαμιβουδίνη).  • Σε περίπτωση που πιθανολογείται HSR**, η χορήγηση του Varistren θα πρέπει να διακόπτεται χωρίς καθυστέρηση**, ακόμα και εν απουσία του αλληλίου HLA-B\*5701. Η καθυστέρηση στη διακοπή της θεραπείας με Varistren μετά την εμφάνιση υπερευαισθησίας μπορεί να οδηγήσει σε απειλητική για τη ζωή αντίδραση.  • Μετά από τη διακοπή της θεραπείας με Varistren για λόγους πιθανολογούμενης HSR, το Varistren **ή οποιοδήποτε άλλο φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει αβακαβίρη** (π.χ.,αβακαβίρη, αβακαβίρη/λαμιβουδίνη/ζιδοβουδίνη,αβακαβίρη/ δολουτεγκραβίρη/λαμιβουδίνη) **δεν πρέπει ποτέ να επαναχορηγείται**.  • Η εκ νέου έναρξη προϊόντων που περιέχουν αβακαβίρη μετά από πιθανολογούμενη HSR στην αβακαβίρη μπορεί να οδηγήσει σε άμεση επανεμφάνιση των συμπτωμάτων εντός ωρών. Αυτή η υποτροπή είναι συνήθως πιο σοβαρή σε σύγκριση με την αρχική εμφάνιση και μπορεί να περιλαμβάνει απειλητική για τη ζωή υπόταση και θάνατο.  • Για να αποφευχθεί η εκ νέου έναρξη της αβακαβίρης, οι ασθενείς που έχουν εμφανίσει πιθανολογούμενη HSR πρέπει να λαμβάνουν την οδηγία να απορρίπτουν τα απομένοντα δισκία του Varistren.  **• Κλινική περιγραφή** *των HSR στην αβακαβίρη*  Η HSR στην αβακαβίρη έχει χαρακτηριστεί καλά σε κλινικές μελέτες και κατά τη διάρκεια της μετεγκριτικής παρακολούθησης. Τα συμπτώματα συνήθως εμφανίζονται εντός των πρώτων έξι εβδομάδων (διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση 11 ημέρες) από την έναρξη της θεραπείας με αβακαβίρη, **αν και αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να εμφανιστούν οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας**.  Σχεδόν όλες οι HSR στην αβακαβίρη περιλαμβάνουν πυρετό και/ή εξάνθημα. Άλλα σημεία και συμπτώματα που έχουν παρατηρηθεί στο πλαίσιο των HSR στην αβακαβίρη περιγράφονται λεπτομερώς στην παράγραφο 4.8 (Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών), συμπεριλαμβανομένων των συμπτωμάτων από το αναπνευστικό και το γαστρεντερικό. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι αυτά τα συμπτώματα **μπορεί να οδηγήσουν σε εσφαλμένη διάγνωση των HSR ως νόσημα του αναπνευστικού (πνευμονία, βρογχίτιδα, φαρυγγίτιδα) ή γαστρεντερίτιδα**.  Τα συμπτώματα που σχετίζονται με αυτή την HSR επιδεινώνονται με τη συνέχιση της θεραπείας και μπορεί να αποβούν απειλητικά για τη ζωή του ασθενή. Αυτά τα συμπτώματα συνήθως παρέρχονται με τη διακοπή χορήγησης της αβακαβίρης.  Σε σπάνιες περιπτώσεις, οι ασθενείς που έχουν διακόψει την αβακαβίρη για λόγους εκτός των συμπτωμάτων HSR έχουν επίσης εμφανίσει απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις εντός ωρών από την εκ νέου έναρξη της θεραπείας με αβακαβίρη (βλέπε παράγραφο 4.8 Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών). Η εκ νέου έναρξη της αβακαβίρης σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να πραγματοποιηθεί σε περιβάλλον όπου υπάρχει άμεσα διαθέσιμη ιατρική βοήθεια. |

Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά στην αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Παγκρεατίτιδα

Παγκρεατίτιδα έχει αναφερθεί, αλλά η αιτιολογική της συσχέτιση με τη λαμιβουδίνη και την αβακαβίρη είναι αβέβαιη.

Κίνδυνος ιολογικής αποτυχίας

- Θεραπεία με τρία νουκλεοσίδια: υπάρχουν αναφορές υψηλής συχνότητας ιολογικής αποτυχίας και εμφάνισης αντίστασης σε πρώιμο στάδιο όταν η αβακαβίρη και η λαμιβουδίνη συνδυάζονται με τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική σε σχήμα μία φορά την ημέρα.

- Ο κίνδυνος ιολογικής αποτυχίας με το Varistren μπορεί να είναι μεγαλύτερος από ότι με άλλες θεραπευτικές επιλογές (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ηπατική νόσος

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Varistren δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σοβαρές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές. Το Varistren δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, περιλαμβανομένης της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας, έχουν αυξημένη συχνότητα ανωμαλιών της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την κοινή πρακτική. Εάν υπάρχει ένδειξη επιδείνωσης της ηπατικής νόσου σε τέτοιους ασθενείς, πρέπει να εξετάζεται η προσωρινή ή οριστική διακοπή της θεραπείας.

Ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιο της χρόνιας ηπατίτιδας B ή C

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B ή C που θεραπεύονται με συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρές και δυνητικά θανατηφόρες ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης αντιιικής θεραπείας για ηπατίτιδα Β ή C, παρακαλείσθε να συμβουλευθείτε επίσης τη σχετική συνταγογραφική πληροφορία γι’ αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Εάν η λαμιβουδίνη χρησιμοποιείται ταυτοχρόνως για θεραπεία του HIV και του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV), επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση λαμιβουδίνης στη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β μπορεί να βρεθεί στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών των προϊόντων που περιέχουν λαμιβουδίνη και τα οποία ενδείκνυνται για την αντιμετώπιση του HBV.

Εάν η χρήση του Varistren διακοπεί σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί επίσης από τον HBV, συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση των εξετάσεων για τη λειτουργία του ήπατος και των δεικτών πολλαπλασιασμού του ΗΒV, καθώς η διακοπή της λαμιβουδίνης μπορεί να καταλήξει σε οξεία παρόξυνση ηπατίτιδας (βλ. Περίληψη Χαρακτηριστικών των προϊόντων που περιέχουν λαμιβουδίνη και τα οποία ενδείκνυνται για την αντιμετώπιση του HBV).

Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μετά από έκθεση in utero

Νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα ενδέχεται να επηρεάσουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία σε ποικίλο βαθμό, το οποίο είναι εντονότερο με τη σταβουδίνη, διδανοσίνη και ζιδοβουδίνη. Έχει αναφερθεί μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε HIV αρνητικά βρέφη τα οποία είχαν εκτεθεί *in utero* και/ή μετά τη γέννηση σε νουκλεοσιδικά ανάλογα· οι αναφορές αυτές αφορούσαν κυρίως στη θεραπεία με θεραπευτικά σχήματα που περιείχαν ζιδοβουδίνη. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν, είναι αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, ουδετεροπενία) και μεταβολικές διαταραχές (υψηλό επίπεδο γαλακτικού οξέος στο αίμα, υψηλό επίπεδο λιπάσης στο αίμα). Οι ενέργειες αυτές συχνά ήταν παροδικές. Έχουν αναφερθεί σπάνια νευρολογικές διαταραχές όψιμης έναρξης (υπερτονία, σπασμοί, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Δεν είναι γνωστό επί του παρόντος, αν τέτοιες νευρολογικές διαταραχές είναι παροδικές ή μόνιμες. Τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για οποιοδήποτε παιδί που εκτέθηκε *in utero* σε νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα, το οποίο παρουσιάζει σοβαρά κλινικά ευρήματα αγνώστου αιτιολογίας, ιδίως νευρολογικά ευρήματα. Τα ευρήματα αυτά δεν επηρεάζουν τις παρούσες εθνικές συστάσεις για τη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας σε έγκυες γυναίκες, προκειμένου να προληφθεί η κάθετη μετάδοση του ιού HIV.

Σύνδρομο Ανοσολογικής Αποκατάστασης

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis jirovecii* (συχνά αναφέρεται ως PCP). Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος Graves) έχουν επίσης αναφερθεί στα πλαίσια συνδρόμου ανοσολογικής αποκατάστασης. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος ενάρξεώς τους ποικίλει πολύ και αυτά τα συμβάντα μπορεί να εμφανιστούν αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Οστεονέκρωση

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και/ή μακράς διάρκειας έκθεση σε CART αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

Περιστασιακές λοιμώξεις

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι το Varistren ή οποιαδήποτε άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία δε θεραπεύει τη λοίμωξη από τον HIV και μπορεί να εξακολουθήσουν να αναπτύσσονται περιστασιακά λοιμώξεις και άλλες επιπλοκές της λοίμωξης από τον HIV. Γι’ αυτόν το λόγο οι ασθενείς θα πρέπει να παραμένουν υπό στενή κλινική παρακολούθηση από γιατρούς που είναι έμπειροι στη θεραπεία αυτών των συνδεόμενων με τον HIV ασθενειών.

Έμφραγμα του μυοκαρδίου

Μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει μία συσχέτιση μεταξύ εμφράγματος του μυοκαρδίου και χρήσης αβακαβίρης. Αυτοί που μελετήθηκαν, ήταν κυρίως ασθενείς που είχαν προηγούμενη εμπειρία από αντιρετροϊκά. Δεδομένα από κλινικές δοκιμές έδειξαν περιορισμένο αριθμό εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και δεν μπορούν να αποκλείσουν μία μικρή αύξηση του κινδύνου. Συνολικά τα διαθέσιμα δεδομένα από ομάδες παρατήρησης και από τυχαιοποιημένες δοκιμές, δείχνουν κάποια ανακολουθία, έτσι ώστε δεν μπορούν να επιβεβαιώσουν ούτε να απορρίψουν μία αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ θεραπείας με αβακαβίρη και κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου. Επί του παρόντος δεν υπάρχει τεκμηριωμένος βιολογικός μηχανισμός που να εξηγεί μία πιθανή αύξηση του κινδύνου. Όταν συνταγογραφείται το Varistren θα πρέπει να γίνονται οι απαραίτητες ενέργειες ώστε να γίνει προσπάθεια ελαχιστοποίησης όλων των παραγόντων κινδύνου που μπορούν να τροποποιηθούν (π.χ. κάπνισμα, υπέρταση και υπερλιπιδαιμία).

Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις

Το Varistren δεν πρέπει να λαμβάνεται με οποιαδήποτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λαμιβουδίνη ή φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν εμτρισιταβίνη.

Ο συνδυασμός λαμιβουδίνης με κλαδριβίνη δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Έκδοχα

Το Varistren περιέχει την αζωτούχα χρωστική Κίτρινο Ε110, η οποία μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Το Varistren περιέχει αβακαβίρη και λαμιβουδίνη και συνεπώς κάθε αλληλεπίδραση που έχει προσδιορισθεί για τα επιμέρους συστατικά ισχύει και για το Varistren. Οι κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ αβακαβίρης και λαμιβουδίνης.

Η αβακαβίρη μεταβολίζεται από ένζυμα UDP-γλυκουρονυλ-τρανσφεράσης (UGT) και την αλκοολική αφυδρογονάση. Η συγχορήγηση επαγωγέων ή αναστολέων των UGT ενζύμων ή ουσιών που αποβάλλονται μέσω αλκοολικής αφυδρογονάσης, μπορεί να μεταβάλει την έκθεση στην αβακαβίρη. Η λαμιβουδίνη αποβάλλεται δια των νεφρών. Η ενεργός νεφρική απέκκριση της λαμιβουδίνης στα ούρα γίνεται μέσω μεταφορέων οργανικών κατιόντων (OCT). Η συγχορήγηση λαμιβουδίνης με αναστολείς OCT μπορεί να αυξήσει την έκθεση στη λαμιβουδίνη.

Η αβακαβίρη και η λαμιβουδίνη δεν μεταβολίζονται σημαντικά από τα ένζυμα του κυττοχρώματος P450 (όπως το CYP 3A4, CYP 2C9 ή το CYP 2D6) ούτε αναστέλλουν ή επάγουν αυτό το σύστημα ενζύμων. Ως εκ τούτου, υπάρχει μικρή πιθανότητα να εμφανιστούν αλληλεπιδράσεις με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα, όπως αναστολείς πρωτεάσης, μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς καθώς και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από κύρια ενζυμικά συστήματα του P450.

Το Varistren δεν πρέπει να λαμβάνεται με οποιαδήποτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λαμιβουδίνη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ο παρακάτω κατάλογος δεν θα πρέπει να θεωρείται πλήρης αλλά είναι αντιπροσωπευτικός των κατηγοριών που μελετήθηκαν.

| **Φάρμακα ανά Φαρμακευτική**  **περιοχή** | **Αλληλεπίδραση**  **Μέση γεωμετρική**  **μεταβολή (%)**  **(Πιθανός μηχανισμός)** | **Σύσταση σχετική με τη**  **συγχορήγηση** |
| --- | --- | --- |
| **ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΙΟΝΤΑ** | | |
| Διδανοσίνη/Αβακαβίρη | Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. | Δεν απαιτείται ρύθμιση δοσολογίας |
| Διδανοσίνη/Λαμιβουδίνη | Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. |
| Ζιδοβουδίνη/Αβακαβίρη | Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. |
| Ζιδοβουδίνη/Λαμιβουδίνη  Ζιδοβουδίνη 300 mg μονή δόση  Λαμιβουδίνη 150 mg μονή δόση | Λαμιβουδίνη: AUC ↔  Ζιδοβουδίνη: AUC ↔ |
| Εμτρισιταβίνη/Λαμιβουδίνη |  | Λόγω των ομοιοτήτων, ο συνδυασμός της αβακαβίρης και της λαμιβουδίνης δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα ανάλογα κυτιδίνης, όπως η εμτρισιταβίνη. |
| **ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ** | | |
| Τριμεθοπρίμη/σουλφομεθοξαζόλη (κο-τριμοξαζόλη)/Αβακαβίρη | Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. | Δεν απαιτείται ρύθμιση δοσολογίας του συνδυασμού αβακαβίρης και λαμιβουδίνης.  Όταν απαιτείται η συγχορήγηση με κο-τριμοξαζόλη, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά. Οι υψηλές δόσεις τριμεθοπρίμης/σουλφομεθοξαζόλης για τη θεραπεία της πνευμονίας από *Pneumocystis jirovecii* (PCP) και της τοξοπλάσμωσης δεν έχουν μελετηθεί και θα πρέπει να  αποφεύγονται. |
| Τριμεθοπρίμη/σουλφομεθοξαζόλη (κο-τριμοξαζόλη)/Λαμιβουδίνη (160 mg/800 mg άπαξ ημερησίως για 5 ημέρες/300 mg μονή δόση) | Λαμιβουδίνη: AUC ↑40%  Τριμεθοπρίμη: AUC ↔  Σουλφομεθοξαζόλη: AUC ↔  (αναστολή του οργανικού κατιονικού μεταφορέα) |
| **ΑΝΤΙΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΑΚΑ** | | |
| Ριφαμπικίνη/Αβακαβίρη | Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.  Πιθανότητα ελαφράς μείωσης των συγκεντρώσεων αβακαβίρης στο πλάσμα μέσω επαγωγής της UGT. | Ανεπαρκή δεδομένα για σύσταση ρύθμισης της δοσολογίας. |
| Ριφαμπικίνη/Λαμιβουδίνη | Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. |
| **ΑΝΤΙΣΠΑΣΜΩΔΙΚΑ** | | |
| Φαινοβαρβιτάλη/Αβακαβίρη | Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.  Πιθανότητα ελαφράς μείωσης των συγκεντρώσεων αβακαβίρης στο πλάσμα μέσω επαγωγής της UGT. | Ανεπαρκή δεδομένα για σύσταση ρύθμισης της δοσολογίας. |
| Φαινοβαρβιτάλη/Λαμιβουδίνη | Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. |
| Φαινυτοΐνη/Αβακαβίρη | Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.  Πιθανότητα ελαφράς μείωσης των συγκεντρώσεων αβακαβίρης στο πλάσμα μέσω επαγωγής της UGT. | Ανεπαρκή δεδομένα για σύσταση ρύθμισης της δοσολογίας.  Παρακολούθηση των  συγκεντρώσεων της φαινυτοΐνης. |
| Φαινυτοΐνη /Λαμιβουδίνη | Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. |
| **ΑΝΤΙΙΣΤΑΜΙΝΙΚΑ (ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ H2 ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΙΣΤΑΜΙΝΗΣ)** | | |
| Ρανιτιδίνη/Αβακαβίρη | Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. | Δεν απαιτείται ρύθμιση δοσολογίας. |
| Ρανιτιδίνη/Λαμιβουδίνη | Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.  Κλινικά σημαντική  αλληλεπίδραση είναι  απίθανη. Η ρανιτιδίνη  αποβάλλεται μερικώς μόνο  από το νεφρικό σύστημα  μεταφοράς οργανικών  κατιόντων. |
| Σιμετιδίνη/Αβακαβίρη | Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. | Δεν απαιτείται ρύθμιση δοσολογίας. |
| Σιμετιδίνη/Λαμιβουδίνη | Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.  Κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση είναι απίθανη. Η σιμετιδίνη αποβάλλεται μερικώς μόνο από το νεφρικό σύστημα μεταφοράς οργανικών κατιόντων. |
| **ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΑ** | | |
| Κλαδριβίνη/Λαμιβουδίνη | Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.  *In vitro* η λαμιβουδίνη αναστέλλει την ενδοκυτταρική φωσφορυλίωση της κλαδριβίνης που οδηγεί σε δυνητικό κίνδυνο απώλειας της αποτελεσματικότητας της κλαδριβίνης σε περίπτωση συνδυασμού στην κλινική πράξη. Ορισμένα κλινικά ευρήματα επίσης υποστηρίζουν μία πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ λαμιβουδίνης και κλαδριβίνης | Επομένως η συγχορήγηση λαμιβουδίνης και κλαδριβίνης δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4) |
| **ΟΠΙΟΕΙΔΗ** | | |
| Μεθαδόνη/Αβακαβίρη  (40 έως 90 mg άπαξ ημερησίως  για 14 ημέρες/600 mg μονή δόση,  στη συνέχεια 600 mg δύο φορές  την ημέρα για 14 ημέρες) | Αβακαβίρη: AUC ↔  Cmax ↓35%  Μεθαδόνη: CL/F ↑22% | Δεν απαιτείται ρύθμιση δοσολογίας του συνδυασμού αβακαβίρης και λαμιβουδίνης  Η ρύθμιση της δοσολογίας της μεθαδόνης δεν είναι πιθανή στους περισσότερους ασθενείς. Περιστασιακά μπορεί να χρειασθεί επαναρύθμιση της μεθαδόνης. |
| Μεθαδόνη/Λαμιβουδίνη | Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. |
| **ΡΕΤΙΝΟΕΙΔΗ** | | |
| Ρετινοειδείς ενώσεις (π.χ. ισοτρετινοΐνη)/Αβακαβίρη | Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.  Πιθανή αλληλεπίδραση λόγω κοινής οδού αποβολής μέσω αλκοολικής αφυδρογονάσης. | Ανεπαρκή δεδομένα για σύσταση ρύθμισης της δοσολογίας. |
| Ρετινοειδείς ενώσεις (π.χ. ισοτρετινοΐνη)/Λαμιβουδίνη  Δεν υπάρχουν μελέτες  αλληλεπίδρασης | Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. |
| **ΔΙΑΦΟΡΑ** | | |
| Αιθανόλη/Αβακαβίρη  (0,7 g/kg μονή δόση/600 mg μονή δόση) | Αβακαβίρη: AUC ↑41%  Αιθανόλη: AUC ↔  (Αναστολή της αλκοολικής αφυδρογονάσης) | Δεν απαιτείται ρύθμιση δοσολογίας. |
| Αιθανόλη/Λαμιβουδίνη | Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε. |
| |  | | --- | | Διάλυμα σορβιτόλης (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/Λαμιβουδίνη | | Μονή δόση πόσιμου διαλύματος λαμιβουδίνης 300 mg  Λαμιβουδίνη:  AUC ↓ 14%, 32%, 36%  Cmax ↓ 28%, 52%, 55%. | Όπου είναι δυνατόν, να αποφεύγεται η χρόνια συγχορήγηση Varistren με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σορβιτόλη ή άλλες πολυαλκοόλες οσμωτικής δράσης ή μονοσακχαριδικές αλκοόλες (π.χ., ξυλιτόλη, μαννιτόλη, λακτιτόλη, μαλτιτόλη). Να εξετάζεται το ενδεχόμενο συχνότερης παρακολούθησης του ιικού φορτίου του HIV-1 όταν η χρόνια συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί. |

Συντομογραφίες: ↑ = Αύξηση; ↓ = μείωση; ↔ = όχι σημαντική μεταβολή; AUC = περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωση έναντι χρόνου; Cmax = μέγιστη παρατηρηθείσα συγκέντρωση; CL/F = φαινομενική από του στόματος κάθαρση

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Κύηση

Ως γενικός κανόνας, κατά την απόφαση χρήσης αντιρετροϊκών παραγόντων στη θεραπεία της λοίμωξης με HIV σε έγκυες γυναίκες και ακολούθως στη μείωση του κινδύνου κάθετης μετάδοσης του HIV στα νεογνά, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα δεδομένα από ζώα καθώς και η κλινική εμπειρία από έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα με την αβακαβίρη έχουν δείξει τοξικότητα στο υπό ανάπτυξη έμβρυο και κύημα στους αρουραίους, όχι όμως στα κουνέλια. Μελέτες σε ζώα με την λαμιβουδίνη έδειξαν αύξηση των πρώιμων εμβρυϊκών θανάτων σε κουνέλια, όχι όμως σε αρουραίους (βλέπε παράγραφο 5.3). Τα δραστικά συστατικά του Varistren μπορεί να αναστείλουν την αντιγραφή του κυτταρικού DNA και η αβακαβίρη έχει δείξει ότι είναι καρκινογόνος σε μοντέλα ζώων (βλέπε παράγραφο 5.3). Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη. Στους ανθρώπους έχει αποδειχθεί ότι η αβακαβίρη και η λαμιβουδίνη μεταφέρονται μέσω του πλακούντα.

Σε έγκυες γυναίκες που αντιμετωπίστηκαν με αβακαβίρη, περισσότερες από 800 εκβάσεις μετά από έκθεση στο πρώτο τρίμηνο και περισσότερες από 1.000 εκβάσεις μετά από έκθεση στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο δεν καταδεικνύουν δυσμορφική και εμβρυϊκή/νεογνική επίδραση. Σε έγκυες γυναίκες που αντιμετωπίστηκαν με λαμιβουδίνη, περισσότερες από 1.000 εκβάσεις μετά από έκθεση στο πρώτο τρίμηνο και περισσότερες από 1.000 εκβάσεις μετά από έκθεση στο δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο δεν καταδεικνύουν δυσμορφική και εμβρυϊκή/νεογνική επίδραση. Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση του Varistren κατά την εγκυμοσύνη, ωστόσο, με βάση αυτά τα δεδομένα, ο κίνδυνος δυσμορφίας δεν είναι πιθανός στον άνθρωπο.

Σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί και από ηπατίτιδα στους οποίους χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λαμιβουδίνη όπως το Varistren και στη συνέχεια μένουν έγκυες, θα πρέπει να αξιολογείται η πιθανότητα επανεμφάνισης της ηπατίτιδας εάν διακοπεί η λαμιβουδίνη.

*Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία*

Τα νουκλεοσιδικά και τα νουκλεοτιδικά ανάλογα έχουν δείξει *in vitro* και *in vivo* ότι προκαλούν μιτοχονδριακές βλάβες ποικίλου βαθμού. Υπάρχουν αναφορές μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας σε HIV αρνητικά βρέφη τα οποία είχαν εκτεθεί κατά την ενδομήτρια ζωή και/ή μετά τη γέννηση σε νουκλεοσιδικά ανάλογα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Θηλασμός

Η αβακαβίρη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων. Η αβακαβίρη απεκκρίνεται επίσης στο ανθρώπινο γάλα.

Με βάση περισσότερα από 200 ζεύγη μητέρων/παιδιών που λάμβαναν θεραπεία για τον HIV, οι συγκεντρώσεις της λαμιβουδίνης στον ορό σε θηλάζοντα νεογνά μητέρων που λάμβαναν θεραπεία για τον HIV είναι πολύ χαμηλές (< 4% των συγκεντρώσεων στον ορό των μητέρων) και προοδευτικά μειώνονται σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα όταν τα θηλάζοντα νεογνά φτάνουν την ηλικία των 24 εβδομάδων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ασφάλεια της αβακαβίρης και της λαμιβουδίνης όταν χορηγούνται σε βρέφη ηλικίας κάτω των τριών μηνών.

Συνιστάται οι γυναίκες που έχουν μολυνθεί από τον HIV να μη θηλάζουν τα βρέφη τους σε καμία περίπτωση προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του HIV.

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι ούτε η αβακαβίρη ούτε η λαμιβουδίνη είχαν κάποια επίδραση στη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η κλινική κατάσταση του ασθενούς και το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών του Varistren θα πρέπει να ληφθεί υπόψη εάν ο ασθενής οδηγεί ή χειρίζεται μηχανήματα.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που έχουν αναφερθεί για το Varistren ήταν οι ίδιες με το γνωστό προφίλ ασφαλείας της αβακαβίρης και της λαμιβουδίνης όταν χορηγήθηκαν ως ξεχωριστά φαρμακευτικά προϊόντα. Για πολλές από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είναι σαφές αν οφείλονται στη δραστική ουσία, τη μεγάλη ποικιλία άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης, ή αν οφείλονται στην ίδια τη νόσο.

Πολλές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στον πιο κάτω πίνακα εμφανίζονται συχνά (ναυτία, έμετος, διάρροια, πυρετός, λήθαργος, εξάνθημα) σε ασθενείς με υπερευαισθησία στην αβακαβίρη. Επομένως οι ασθενείς με οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά για την παρουσία αυτής της αντίδρασης υπερευαισθησίας (βλέπε παράγραφο 4.4). Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πολύμορφου ερυθήματος, συνδρόμου Stevens-Johnson ή τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης στις οποίες δεν μπορούσε να αποκλειστεί η υπερευαισθησία στην αβακαβίρη. Σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να διακόπτεται μόνιμα η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αβακαβίρη.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που θεωρήθηκαν έστω και ελάχιστα ότι συνδέονται με την αβακαβίρη ή τη λαμιβουδίνη, αναγράφονται ανά οργανικό σύστημα, οργανική τάξη και απόλυτη συχνότητα. Οι συχνότητες ορίσθηκαν ως πολύ συχνές (>1/10), συχνές (>1/100 έως <1/10), όχι συχνές (>1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (>1/10.000 έως <1/1.000) πολύ σπάνιες (<1/10.000).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Οργανικό σύστημα** | **Αβακαβίρη** | **Λαμιβουδίνη** |
| |  | | --- | | Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | |  | *Όχι συχνές*: ουδετεροπενία και αναιμία (και οι δύο περιστασιακά σοβαρές), θρομβοπενία  *Πολύ σπάνιες*: αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | *Συχνές*: υπερευαισθησία |  |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | *Συχνές*: ανορεξία  *Πολύ σπάνιες*: γαλακτική οξέωση | *Πολύ σπάνιες*: γαλακτική οξέωση |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | *Συχνές*: κεφαλαλγία | *Συχνές*: κεφαλαλγία, αϋπνία.  *Πολύ σπάνιες*: έχουν αναφερθεί περιπτώσεις περιφερικής νευροπάθειας (ή παραισθησίας) |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου |  | *Συχνές*: βήχας, ρινικά συμπτώματα |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος | *Συχνές*: ναυτία, έμετος, διάρροια  *Σπάνιες*: έχει αναφερθεί παγκρεατίτιδα, αλλά η αιτιολογική σχέση με τη θεραπεία με αβακαβίρη δεν είναι σίγουρη | *Συχνές*: ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος ή κράμπες, διάρροια  *Σπάνιες*: Αύξηση της αμυλάσης ορού. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παγκρεατίτιδας |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων |  | *Όχι συχνές*: παροδική αύξηση των ηπατικών ενζύμων (AST, ALT),  Σπάνιες: ηπατίτιδα |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | *Συχνές*: εξάνθημα (χωρίς συστηματικά συμπτώματα)  *Πολύ σπάνιες*: πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση | *Συχνές*: εξάνθημα, αλωπεκία  *Σπάνιες*: αγγειοοίδημα |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού |  | *Συχνές*: αρθραλγία, μυϊκές διαταραχές  *Σπάνιες*: ραβδομυόλυση |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | *Συχνές*: πυρετός, λήθαργος, κόπωση | *Συχνές*: κόπωση, αίσθημα κακουχίας, πυρετός |

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

*Υπερευαισθησία στην αβακαβίρη*

Παρακάτω παρατίθενται τα σημεία και τα συμπτώματα αυτής της HSR. Αυτά έχουν προσδιοριστεί είτε από κλινικές μελέτες ή από τη μετεγκριτική παρακολούθηση. Αυτά που αναφέρθηκαν **σε τουλάχιστον το 10%** των ασθενών με αντίδραση υπερευαισθησίας παρουσιάζονται με έντονη γραφή.

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς που αναπτύσσουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας θα εμφανίσουν πυρετό και/ή εξάνθημα (συνήθως κηλιδοβλατιδώδες ή κνιδωτικό) ως μέρος του συνδρόμου, ωστόσο έχουν εμφανιστεί και αντιδράσεις χωρίς εξάνθημα ή πυρετό. Άλλα βασικά συμπτώματα περιλαμβάνουν γαστρεντερικά, αναπνευστικά ή λειτουργικά συμπτώματα όπως λήθαργο και αίσθημα κακουχίας.

|  |  |
| --- | --- |
| *Δέρμα* | **Εξάνθημα** (συνήθως κηλιδοβλατιδώδες ή κνίδωση) |
| *Γαστρεντερικό σύστημα* | **Ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος**, εξέλκωση του στόματος |
| *Αναπνευστικό σύστημα* | **Δύσπνοια, βήχας**, πονόλαιμος, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων, αναπνευστική ανεπάρκεια |
| *Διάφορα* | **Πυρετός, λήθαργος, αίσθημα κακουχίας**, οίδημα, λεμφαδενοπάθεια, υπόταση, επιπεφυκίτιδα, αναφυλαξία |
| *Νευρολογικά/Ψυχιατρικά* | **Κεφαλαλγία**, παραισθησία |
| *Αιματολογικά* | Λεμφοπενία |
| *Ήπαρ πάγκρεας* | **Αυξημένες τιμές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας**, ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια |
| *Μυοσκελετικό σύστημα* | **Μυαλγία**, σπανίως μυόλυση, αρθραλγία, αυξημένη τιμή κρεατινοφωσφοκινάσης |
| *Ουροποιητικό* | Αυξημένη τιμή κρεατινίνης, νεφρική ανεπάρκεια |

Τα συμπτώματα που σχετίζονται με αυτή την HSR επιδεινώνονται με τη συνέχιση της θεραπείας και μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή, ενώ σε σπάνιες περιπτώσεις ήταν θανατηφόρα.

Η εκ νέου έναρξη της αβακαβίρης μετά από HSR στην αβακαβίρη οδηγεί σε άμεση επανεμφάνιση των συμπτωμάτων εντός ωρών. Αυτή η υποτροπή της HSR είναι συνήθως πιο σοβαρή σε σύγκριση με την αρχική εμφάνιση και μπορεί να περιλαμβάνει απειλητική για τη ζωή υπόταση και θάνατο. Παρόμοιες αντιδράσεις έχουν επίσης εμφανιστεί σπάνια μετά από την εκ νέου έναρξη της αβακαβίρης σε ασθενείς που εμφάνισαν μόνο ένα από τα βασικά συμπτώματα υπερευαισθησίας (βλέπε παραπάνω) πριν από τη διακοπή της αβακαβίρης, ενώ σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν επίσης παρατηρηθεί σε ασθενείς που έχουν ξεκινήσει εκ νέου τη θεραπεία χωρίς να προηγούνται συμπτώματα HSR (δηλ., ασθενείς που στο παρελθόν είχε θεωρηθεί ότι δείχνουν ανοχή στην αβακαβίρη).

*Μεταβολικές παράμετροι*

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

*Σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης*

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσιακή ανεπάρκεια, ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής, μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος Graves) έχουν επίσης αναφερθεί στο πλαίσιο συνδρόμου ανοσολογικής αποκατάστασης. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος ενάρξεώς τους ποικίλει πολύ και μπορεί να εμφανιστούν αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. (βλέπε παράγραφο 4.4).

*Οστεονέκρωση*

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε CART. Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλέπε παράγραφο 4.4).

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η βάση δεδομένων ασφαλείας που υποστηρίζει την άπαξ ημερησίως χορήγηση σε παιδιατρικούς ασθενείς προέρχεται από τη Δοκιμή ARROW (COL105677), στην οποία 669 παιδιατρικοί ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 (ηλικίας από 12 μηνών έως ≤ 17 ετών) έλαβαν αβακαβίρη και λαμιβουδίνη είτε μία, ή δύο φορές την ημέρα (βλέπε παράγραφο 5.1). Από τον πληθυσμό αυτόν, 104 παιδιατρικοί ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 που ζύγιζαν τουλάχιστον 25 kg, έλαβαν αβακαβίρη και λαμιβουδίνη ως Varistren άπαξ ημερησίως. Δεν εντοπίστηκαν πρόσθετα ζητήματα σχετικά με την ασφάλεια σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν δόση μία ή δύο φορές την ημέρα σε σύγκριση με τους ενήλικες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

**4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν έχουν αναγνωριστεί συγκεκριμένα συμπτώματα ή σημεία μετά από οξεία υπερδοσολογία με αβακαβίρη ή λαμιβουδίνη, εκτός από αυτά που αναγράφονται ως ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για ενδείξεις τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 4.8) και θα πρέπει να εφαρμόζεται η καθιερωμένη υποστηρικτική θεραπεία όπου χρειάζεται. Δεδομένου ότι η λαμιβουδίνη είναι διυλίσιμη, σε περίπτωση υπερδοσολογίας είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί συνεχής αιμοδιύλιση, παρόλο ότι αυτό δεν έχει μελετηθεί. Δεν είναι γνωστό αν η αβακαβίρη μπορεί να απεκκριθεί με περιτοναιοδιύλιση ή αιμοδιύλιση.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιϊικά για συστηματική χρήση, αντιιικά για την θεραπεία λοιμώξεων από τον HIV, συνδυασμοί, Κωδικός ATC: J05AR02

*Μηχανισμός δράσης:* Η αβακαβίρη και η λαμιβουδίνη είναι νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης και είναι ισχυροί εκλεκτικοί αναστολείς της αντιγραφής του HIV-1 και του HIV-2 (LAV2 και EHO). Η αβακαβίρη και η λαμιβουδίνη μεταβολίζονται διαδοχικά από ενδοκυτταρικές κινάσες στις αντίστοιχες 5’-τριφωσφατάσες (ΤΡ) οι οποίες είναι τα ενεργά συστατικά. Η λαμιβουδίνη -TP και η καρβοβίρη-TP (η ενεργή τριφωσφορική μορφή της αβακαβίρης) είναι υποστρώματα και ανταγωνιστικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (RT) του HIV. Ωστόσο, η κύρια αντιιική δραστηριότητα γίνεται μέσω ενσωμάτωσης της μονοφωσφορικής μορφής στην ιική αλυσίδα του DNA, που οδηγεί στον τερματισμό της αλυσίδας. Οι τριφωσφατάσες της αβακαβίρης και της λαμιβουδίνης καταδεικνύουν σημαντικά μικρότερη σχέση για τις DNA πολυμεράσες των κυττάρων του ξενιστή.

Δεν παρατηρήθηκαν ανταγωνιστικές επιδράσεις in vitro με λαμιβουδίνη και άλλα αντιρετροϊκά (εξετασθέντες παράγοντες: διδανοσίνη, νεβιραπίνη και ζιδοβουδίνη). Η αντιιική δράση της αβακαβίρης σε κυτταρική καλλιέργεια δεν ανταγωνίστηκε όταν συνδυάσθηκε με τους νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) διδανοσίνη, εμτρισιταβίνη, σταβουδίνη, τενοφοβίρη ή ζιδοβουδίνη, τον μη νουκλεοσιδικό αναστολέα της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI) νεβιραπίνη, ή τον αναστολέα πρωτεάσης (PI) αμπρεναβίρη.

Αντιιική δράση in vitro

Έχει δειχθεί ότι τόσο η αβακαβίρη όσο και η λαμιβουδίνη αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό εργαστηριακών και κλινικών στελεχών του HIV σε αρκετούς τύπους κυττάρων, περιλαμβανομένων μετασχηματισμένων Τ-κυτταρικών σειρών, κυτταρικών σειρών προερχόμενων από μονοκύτταρα/μακροφάγα και πρωτογενών καλλιεργειών ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος (PBL) και μονοκυττάρων/μακροφάγων. Η συγκέντρωση του φαρμάκου που ήταν απαραίτητη για να έχει επίδραση στην αντιγραφή του ιού κατά 50% (EC50) ή η συγκέντρωση αναστολής κατά 50% (IC50) ποίκιλε ανάλογα με τον ιό και το είδος κυττάρου του ξενιστή.

Η μέση EC50 για την αβακαβίρη έναντι εργαστηριακών στελεχών του HIV-1IIIB και HIV-1HXB2 κυμάνθηκε από 1,4 έως 5,8 μM. Οι διάμεσες ή μέσες τιμές EC50 για τη λαμιβουδίνη έναντι εργαστηριακών στελεχών του HIV-1 κυμάνθηκε από 0,007 έως 2,3 μM. Η μέση EC50 έναντι εργαστηριακών στελεχών του HIV-2 (LAV2 και EHO) κυμάνθηκε από 1,57 έως 7,5 μM για την αβακαβίρη και από 0,16 έως 0,51 μM για τη λαμιβουδίνη.

Οι τιμές EC50 της αβακαβίρης έναντι των υποτύπων της Ομάδας M (A-G) του HIV-1 κυμάνθηκε από 0,002 έως 1,179 μM, έναντι της Ομάδας O από 0,022 έως 1,21 μM και έναντι των στελεχών του HIV-2, από 0,024 έως 0,49 μM. Για τη λαμιβουδίνη, οι τιμές EC50 έναντι των υποτύπων (A-G) του HIV-1 κυμάνθηκαν από 0,001 έως 0,170 μM, έναντι της Ομάδας O από 0,030 έως 0,160 μM και έναντι των στελεχών του HIV-2 από 0,002 έως 0,120 μM σε μονοπύρηνα κύτταρα περιφερικού αίματος.

Αρχικά δείγματα HIV-1 από άτομα που δεν είχαν λάβει θεραπεία και τα οποία δεν είχαν υποκαταστάσεις αμινοξέων σχετιζόμενες με αντοχή έχουν αξιολογηθεί χρησιμοποιώντας είτε τη μέθοδο πολλαπλών κύκλων Virco Antivirogram™ (n=92 από την COL40263) ή τη μέθοδο ενός μόνο κύκλου Monogram Biosciences PhenoSense™ (n=138 από την ESS30009). Αυτά είχαν ως αποτέλεσμα διάμεσες τιμές EC50 της τάξης του 0,912 μM (εύρος: 0,493 έως 5,017 μM) και 1,26 μM (εύρος 0,72 έως 1,91 μM) αντίστοιχα για την αβακαβίρη, και διάμεσες τιμές EC50 0,429 μM (εύρος: 0,200 έως 2,007 μM) και 2,38 μM (1,37 έως 3,68 μM) αντίστοιχα για τη λαμιβουδίνη.

Αναλύσεις φαινοτυπικής ευαισθησίας κλινικών στελεχών από ασθενείς με HIV-1 Ομάδας M μη-B υποτύπους που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία σε τρεις μελέτες, έδειξαν και στις τρείς περιπτώσεις ότι όλοι οι ιοί ήταν πλήρως ευαίσθητοι τόσο στην αβακαβίρη όσο και στη λαμιβουδίνη. Οι τρεις μελέτες ήταν οι εξής: μία μελέτη σε 104 στελέχη που περιλάμβανε τους υποτύπους A και A1 (n=26), C (n=1), D (n=66) και τις κυκλοφορούσες ανασυνδυασμένες μορφές (CRF) AD (n=9), CD (n=1) και ένα πολυσύνθετο υπότυπο που έχει προέλθει από άλλους υπότυπους μέσω ανασυνδυασμού \_cpx (n=1), μία δεύτερη μελέτη σε 18 στελέχη που περιλάμβανε τον υποτύπο G (n=14) και CRF\_AG (n=4) από τη Νιγηρία και μία τρίτη μελέτη σε έξι στελέχη (n=4 CRF\_AG, n=1 A και n=1 απροσδιόριστο) από το Αμπιτζάν (Ακτή Ελεφαντοστού).

Στελέχη HIV-1 (CRF01\_AE, n=12; CRF02\_AG, n=12; και Υποτύπος C ή CRF\_AC, n=13) από 37 ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία στην Αφρική και την Ασία, ήταν ευαίσθητα στην αβακαβίρη (IC50 μεταβολή <2,5 φορές) και λαμιβουδίνη (IC50 μεταβολή <3,0 φορές), εκτός από δύο CRF02\_AG στελέχη με μεταβολή 2,9 και 3,4 φορές για την αβακαβίρη. Στελέχη της Ομάδας O από ασθενείς που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία και τα οποία αξιολογήθηκαν για τη δραστικότητα της λαμιβουδίνης ήταν εξαιρετικά ευαίσθητα.

Ο συνδυασμός αβακαβίρης και λαμιβουδίνης έχει επιδείξει αντίστοιχη αντιιική δράση σε κυτταρικές καλλιέργειες έναντι μη-Β υπότυπων και στελεχών του HIV-2 με την αντιιική δράση έναντι των στελεχών υπότυπου Β.

Αντοχή

*In vivo αντοχή*

Στελέχη του HIV-1 ανθεκτικά στην αβακαβίρη έχουν επιλεγεί *in-vitro* σε φυσικού τύπου στέλεχος του HIV-1 (HXB2) και σχετίσθηκαν με ειδικές γονοτυπικές μεταβολές στην περιοχή του κωδικονίου RT (κωδικόνια M184V, K65R, L74V και Y115). Η επιλογή της μετάλλαξης M184V εμφανίσθηκε πρώτη και είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση κατά δύο φορές της IC50. Συνεχιζόμενη κυτταρική διέλευση σε αυξανόμενες συγκεντρώσεις φαρμάκου είχε ως αποτέλεσμα την επιλογή διπλής RT μετάλλαξης 65R/184V και 74V/184V ή τριπλής RT μετάλλαξης 74V/115Y/184V. Δύο μεταλλάξεις μετέβαλαν 7 έως 8 φορές την ευαισθησία στην αβακαβίρη και χρειάσθηκαν συνδυασμοί τριών μεταλλάξεων για να μεταβληθεί η ευαισθησία κατά περισσότερο από 8 φορές. Κυτταρική διέλευση με ένα κλινικό στέλεχος RTMC ανθεκτικό στη ζιδοβουδίνη επιλέχθηκε επίσης για τη μετάλλαξη 184V.

Η αντοχή του HIV-1 στη λαμιβουδίνη συσχετίζεται με τη μετάλλαξη Μ184Ι, ή πιο συχνά τη μετάλλαξη M184V, κοντά στην ενεργή περιοχή της ιικής RT. Κυτταρική διέλευση του HIV-1 (HXB2) παρουσία αυξανόμενων συγκεντρώσεων 3TC έχει ως αποτέλεσμα υψηλά επίπεδα (>100 έως >500-φορές) ιών ανθεκτικών στη λαμιβουδίνη και η μετάλλαξη RT M184I ή V επιλέγεται άμεσα. Η IC50 για τον άγριο τύπο HXB2 είναι 0,24 έως 0,6 μM, ενώ η IC50 για HXB2 που περιέχει M184V είναι >100 έως 500 μM.

Αντιιική θεραπεία Σύμφωνα με τη Γονοτυπική/Φαινοτυπική Αντοχή

*In vivo αντοχή (Ασθενείς που δεν είχαν λάβει ποτέ θεραπεία)*

Οι μεταλλάξεις M184V ή M184I εμφανίζονται σε ασθενείς με λοίμωξη από τον HIV-1 που αντιμετωπίσθηκαν με αντιρετροϊκή αγωγή που περιελάμβανε λαμιβουδίνη.

Στελέχη από τους περισσότερους ασθενείς που παρουσίασαν ιολογική αποτυχία με σχήμα που περιελάμβανε αβακαβίρη σε βασικές κλινικές μελέτες έδειξαν είτε μεταβολές που δεν σχετίζονταν με τη χρήση NRTI (45%) είτε μόνο επιλογή της M184V ή της M184I (45%). Η συνολική συχνότητα επιλογής για τη M184V ή τη M184I ήταν υψηλή (54%) ενώ λιγότερο συχνή ήταν η επιλογή της L74V (5%), της K65R (1%) και της Y115F (1%) (βλέπε παρακάτω πίνακα). Η συμμετοχή της ζιδοβουδίνης στο χορηγούμενο σχήμα βρέθηκε ότι μειώνει τη συχνότητα της επιλογής της L74V και της K65R παρουσία της αβακαβίρης (με ζιδοβουδίνη: 0/40, χωρίς ζιδοβουδίνη: 15/192, 8%).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Θεραπεία** | **Αβακαβίρη +**  **Combivir1** | **Αβακαβίρη +**  **λαμιβουδίνη +**  **NNRTI** | **Αβακαβίρη +**  **λαμιβουδίνη +**  **PI (ή PI/ριτοναβίρη)** | **Σύνολο** |
| **Αριθμός Ασθενών** | 282 | 1094 | 909 | 2285 |
| **Αριθμός Ιολογικών Αποτυχιών** | 43 | 90 | 158 | 306 |
| **Αριθμός των Γονότυπων υπό Θεραπεία** | 40 (100%) | 51 (100%)2 | 141 (100%) | 232 (100%) |
| **K65R** | 0 | 1 (2%) | 2 (1%) | 3 (1%) |
| **L74V** | 0 | 9 (18%) | 3 (2%) | 12 (5%) |
| **Y115F** | 0 | 2 (4%) | 0 | 2 (1%) |
| **M184V/I** | 34 (85%) | 22 (43%) | 70 (50%) | 126 (54%) |
| **Μεταλλάξεις TAM3** | 3 (8%) | 2 (4%) | 4 (3%) | 9 (4%) |

1. Το Combivir είναι ένας σταθερής δόσης συνδυασμός λαμιβουδίνης και ζιδοβουδίνης

2. Περιλαμβάνει τρεις μη ιολογικές αποτυχίες και τέσσερις μη επιβεβαιωμένες ιολογικές αποτυχίες.

3. Αριθμός ασθενών με ≥1 Μεταλλάξεις Θυμιδινικών Αναλόγων (TAM).

Οι μεταλλάξεις TAM μπορεί να επιλεχθούν όταν τα ανάλογα θυμιδίνης συσχετίζονται με αβακαβίρη. Σε μία μετά-ανάλυση έξι κλινικών μελετών, οι μεταλλάξεις TAM δεν επιλέχθηκαν σε σχήματα που περιείχαν αβακαβίρη χωρίς ζιδοβουδίνη (0/127), αλλά επιλέχθηκαν σε σχήματα που περιείχαν αβακαβίρη και το ανάλογο θυμιδίνης ζιδοβουδίνη (22/86, 26%).

*In vivo αντοχή (Ασθενείς που είχαν ήδη λάβει κάποια θεραπεία)*

Οι μεταλλάξεις M184V ή M184I εμφανίζονται σε ασθενείς με λοίμωξη από τον HIV-1 που αντιμετωπίσθηκαν με αντιρετροϊκή αγωγή που περιελάμβανε λαμιβουδίνη και συνεπάγονται υψηλού επιπέδου αντοχή στη λαμιβουδίνη. Στοιχεία *in vitro,* τείνουν να υποδείξουν ότι η συνέχιση της λαμιβουδίνης σε αντιρετροϊκό σχήμα, παρά την ανάπτυξη της μετάλλαξης M184V, μπορεί να παρέχει υπολειπόμενη αντιρετροϊκή δράση (πιθανώς μέσω εξασθένησης της ιικής λειτουργικότητας). Η κλινική συσχέτιση αυτών των ευρημάτων δεν έχει τεκμηριωθεί. Πράγματι, τα διαθέσιμα κλινικά στοιχεία είναι πολύ περιορισμένα και καθιστούν αδύνατη την εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων αναφορικά με τα παραπάνω δεδομένα. Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει πάντοτε να προτιμάται η έναρξη ευαίσθητων NRTI έναντι της διατήρησης της θεραπείας με λαμιβουδίνη. Επομένως, η διατήρηση της θεραπείας με λαμιβουδίνη παρά την εμφάνιση της μετάλλαξης M184V, θα πρέπει να εξετάζεται μόνο σε περιπτώσεις όπου δεν υπάρχουν διαθέσιμοι άλλοι δραστικοί NRTI.

Κλινικά σημαντική μείωση της ευαισθησίας στην αβακαβίρη αναδείχθηκε σε στελέχη που απομονώθηκαν κατά την κλινική πράξη σε ασθενείς με ανεξέλεγκτο ιικό πολλαπλασιασμό, οι οποίοι είχαν ήδη λάβει θεραπεία και ήταν ανθεκτικοί σε άλλους νουκλεοσιδικούς αναστολείς. Σε μία μετά-ανάλυση πέντε κλινικών μελετών όπου προστέθηκε ABC για να εντατικοποιήσει τη θεραπεία 166 ατόμων, 123 (74%) είχαν M184V/I, 50 (30%) είχαν T215Y/F, 45 (27%) είχαν M41L, 30 (18%) είχαν K70R και 25 (15%) είχαν D67N. Η K65R απουσίαζε ενώ οι L74V και Y115F δεν ήταν συχνές (≤3%). Η στατιστική λογιστική ανάλυση για την προγνωστική αξία του γονοτύπου (προσαρμοσμένη στις αρχικές τιμές HIV-1RNA [vRNA] πλάσματος, αριθμού CD4+ κυττάρων, αριθμού και διάρκειας προηγούμενων αντιρετροϊκών θεραπειών) έδειξε ότι η παρουσία 3 ή περισσότερων NRTI σχετιζόμενων μεταλλάξεων συνδέθηκε με μειωμένη ανταπόκριση την 4η Εβδομάδα (p=0,015) ή 4 ή περισσότερες μεταλλάξεις κατά την μέση 24η Εβδομάδα (p≤0,012). Επιπρόσθετα, η εισαγωγή συμπλόκου στη θέση 69 ή η μετάλλαξη Q151M, συνήθως βρέθηκαν σε συνδυασμό με A62V, V751, F77L και F116Y, προκαλώντας υψηλού επιπέδου αντοχή στην αβακαβίρη.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Αρχική Μετάλλαξη της Ανάστροφης Μεταγραφάσης** | **Εβδομάδα 4 (n = 166)** | | |
| **n** | **Μέση μεταβολή vRNA**  **(log10 c/mL)** | **Ποσοστό με**  **<400 αντίγραφα/mL vRNA** |
| **Καμία** | 15 | -0,96 | 40% |
| **M184V μόνο** | 75 | -0,74 | 64% |
| **Οποιαδήποτε μία NRTI μετάλλαξη** | 82 | -0,72 | 65% |
| **Όποιες δύο NRTI- σχετιζόμενες μεταλλάξεις** | 22 | -0,82 | 32% |
| **Όποιες τρεις NRTI- σχετιζόμενες μεταλλάξεις** | 19 | -0,30 | 5% |
| **Τέσσερις ή περισσότερες NRTI- σχετιζόμενες μεταλλάξεις** | 28 | -0,07 | 11% |

*Φαινοτυπική αντοχή και διασταυρούμενη αντοχή*

Η φαινοτυπική αντοχή στην αβακαβίρη απαιτεί M184V με τουλάχιστον άλλη μία εκλεκτική μετάλλαξη στην αβακαβίρη, ή M184V με πολλαπλές ΤΑΜ. Η φαινοτυπική διασταυρούμενη αντοχή σε άλλους NRTI με μετάλλαξη M184V ή Μ184Ι μόνο, είναι περιορισμένη. Η ζιδοβουδίνη, η διδανοσίνη, η σταβουδίνη και η τενοφοβίρη διατηρούν την αντιρετροϊκή δράση τους έναντι τέτοιων στελεχών HIV-1. Η παρουσία της M184V μαζί με K65R αυξάνει την διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ αβακαβίρης, τενοφοβίρης, διδανοσίνης και λαμιβουδίνης και η M184V μαζί με L74V αυξάνει την διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ αβακαβίρης, διδανοσίνης και λαμιβουδίνης. Η παρουσία της M184V μαζί με Y115F αυξάνει την διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ αβακαβίρης και λαμιβουδίνης. Άμεσα διαθέσιμοι ερμηνευτικοί αλγόριθμοι της γονοτυπικής αντοχής στη θεραπεία και διαθέσιμα στο εμπόριο τεστ ευαισθησίας, έχουν καθιερώσει κλινικά όρια τιμών για μειωμένη δραστικότητα της αβακαβίρης και της λαμιβουδίνης ως ξεχωριστές φαρμακευτικές οντότητες που προβλέπουν ευαισθησία, μερική ευαισθησία ή αντοχή με βάση είτε την άμεση μέτρηση της ευαισθησίας ή με υπολογισμό του HIV-1 φαινότυπου της αντοχής από τον γονότυπο του ιού. Η κατάλληλη χρήση της αβακαβίρης και της λαμιβουδίνης μπορεί να καθοδηγείται με τη χρήση αυτών των συνιστώμενων αλγορίθμων αντοχής.

Η διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ αβακαβίρης ή λαμιβουδίνης και των αντιρετροϊκών από άλλες κατηγορίες, π.χ. των αναστολέων πρωτεάσης ή των μη νουκλεοσιδικών αναλόγων της ανάστροφης μεταγραφάσης, δεν είναι πιθανή.

*Κλινική εμπειρία*

Η κλινική εμπειρία με το συνδυασμό αβακαβίρης και λαμιβουδίνης ως δοσολογικό σχήμα άπαξ ημερησίως βασίζεται κυρίως σε τέσσερις μελέτες σε άτομα που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία, την CNA30021, EPZ104057 (μελέτη HEAT), ACTG5202 και CNA109586 (μελέτη ASSERT) και σε δύο μελέτες σε προθεραπευμένα άτομα, την CAL30001 και ESS30008.

Ασθενείς που δεν έχουν λάβει ποτέ θεραπεία

Ο συνδυασμός αβακαβίρης και λαμιβουδίνης ως δοσολογικό σχήμα που λαμβάνεται άπαξ ημερησίως στηρίζεται από μία πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη (CNA30021) διάρκειας 48 εβδομάδων, σε 770 ασθενείς οι οποίοι είχαν μολυνθεί από HIV και δεν είχαν λάβει άλλη θεραπεία. Αυτοί ήταν αρχικά ασυμπτωματικοί ασθενείς με λοίμωξη από τον HIV (CDC στάδιο A). Τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε αβακαβίρη (ABC) 600 mg άπαξ ημερησίως είτε 300mg δις ημερησίως, σε συνδυασμό με λαμιβουδίνη 300mg άπαξ ημερησίως και εφαβιρένζη 600 mg άπαξ ημερησίως. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται ανά υποκατηγορία στον παρακάτω πίνακα:

**Έκβαση αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 48 σε CNA30021 με βάση τις αρχικές HIV-1 RNA και CD4 Κατηγορίες (ITTe TLOVR άτομα χωρίς προηγούμενη έκθεση σε ART).**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **ABC QD +3TC+EFV**  **(n=384)** | **ABC BID +3TC+EFV**  **(n=386)** |
| **ITT-E Πληθυσμός**  **TLOVR ανάλυση** | Αναλογία με HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/ml | |
| **Όλα τα άτομα** | 253/384 (66%) | 261/386 (68%) |
| **Αρχική κατηγορία RNA**  **<100.000 αντίγραφα/mL** | 141/217 (65%) | 145/217 (67%) |
| **Αρχική κατηγορία RNA**  **>=100.000 αντίγραφα/mL** | 112/167 (67%) | 116/169 (69%) |
| **Αρχική κατηγορία CD4 <50** | 3/6 (50%) | 4/6 (67%) |
| **Αρχική κατηγορία CD4 50-100** | 21/40 (53%) | 23/37 (62%) |
| **Αρχική κατηγορία CD4 101-200** | 57/85 (67%) | 43/67 (64%) |
| **Αρχική κατηγορία CD4 201-350** | 101/143 (71%) | 114/170 (67%) |
| **Αρχική κατηγορία CD4 >350** | 71/109 (65%) | 76/105 (72%) |
| **>1 λογαριθμική μείωση του HIV RNA ή <50 αντίγραφα/mL**  **Όλοι οι ασθενείς** | 372/384 (97%) | 373/386 (97%) |

Παρόμοια κλινική επιτυχία (εκτίμηση σημείου για τη διαφορά της θεραπείας: -1,7, 95% CI-8,4, 4,9) παρατηρήθηκε και για τα δύο δοσολογικά σχήματα. Από αυτά τα αποτελέσματα μπορεί να βγει το συμπέρασμα: με 95% βεβαιότητα ότι η πραγματική διαφορά δεν είναι μεγαλύτερη από 8,4% υπέρ του σχήματος δις ημερησίως. Αυτή η ενδεχόμενη διαφορά είναι αρκετά μικρή για να εξαχθεί ένα ολικό συμπέρασμα της μη κατωτερότητος της αβακαβίρης άπαξ ημερησίως έναντι της αβακαβίρης δις ημερησίως.

Υπήρξε χαμηλή παρόμοια συνολική πιθανότητα εμφάνισης ιολογικής αποτυχίας (ιικό φορτίο > 50 αντίγραφα/ml) και στις δύο θεραπευτικές ομάδες (άπαξ και δις ημερησίως) 10% και 8% αντίστοιχα. Στο μικρού μεγέθους δείγμα για γονοτυπική ανάλυση, υπήρξε τάση προς ένα υψηλότερο ποσοστό μεταλλάξεων συνδεόμενων με τους νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης στο δοσολογικό σχήμα με άπαξ ημερησίως χορήγηση έναντι του δοσολογικού σχήματος με χορήγηση αβακαβίρης δις ημερησίως. Δεν μπόρεσε να υπάρξει ασφαλές συμπέρασμα λόγω των περιορισμένων στοιχείων που προήλθαν από αυτή τη μελέτη.

Υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα σε ορισμένες συγκριτικές μελέτες με Varistren δηλαδή στις *HEAT, ACTG5202 και ASSERT*:

Η EPZ104057 (μελέτη HEAT) ήταν μία τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, 96 εβδομάδων, πολυκεντρική μελέτη με πρωταρχικό στόχο την αξιολόγηση της σχετικής αποτελεσματικότητας της αβακαβίρης/λαμιβουδίνης (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) και τενοφοβίρης/εμτρισιταβίνης (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), έκαστο χορηγούμενο άπαξ ημερησίως σε συνδυασμό με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη (LPV/r, 800 mg/200 mg) σε ενήλικες με HIV λοίμωξη που δεν έχουν λάβει ποτέ θεραπεία. Η αρχική ανάλυση αποτελεσματικότητας διεξήχθη κατά την εβδομάδα 48 με την μελέτη να συνεχίζεται έως την εβδομάδα 96 και έδειξε μη κατωτερότητα. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται παρακάτω:

**Ιολογική Ανταπόκριση που βασίζεται στο HIV-1 RNA πλάσματος < 50 αντίγραφα/ml ΙΤΤ – πληθυσμός που έλαβε θεραπεία, ελλιπή στοιχεία = αποτυχία, συμπεριλαμβανομένης της αλλαγής**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Ιολογική Ανταπόκριση** | **ABC/3TC +LPV/r**  **(N = 343)** | | **TDF/FTC + LPV/r**  **(N = 345)** | |
| **Εβδομάδα 48** | **Εβδομάδα 96** | **Εβδομάδα 48** | **Εβδομάδα 96** |
| **Συνολική ανταπόκριση (στρωματοποιημένη με βάση την αρχική τιμή HIV-1 RNA)** | 231/343  (68%) | 205/343  (60%) | 232/345  (67%) | 200/345  (58%) |
| **Ανταπόκριση με βάση την αρχική τιμή HIV-1 RNA <100.000 αντίγραφα/ml** | 134/188  (71%) | 118/188  (63%) | 141/205  (69%) | 119/205  (58%) |
| **Ανταπόκριση με βάση την αρχική τιμή HIV-1 RNA ≥100.000 αντίγραφα/ml** | 97/155  (63%) | 87/155  (56%) | 91/140  (65%) | 81/140  (58%) |

Σε αμφότερα τα σχήματα παρατηρήθηκε μία παρόμοια ιολογική ανταπόκριση (διαφορά μεταξύ των θεραπειών (point estimate) την εβδομάδα 48: 0,39%, 95% CI:-6,63, 7,40).

Η ACTG 5202 μελέτη ήταν μία πολυκεντρική, συγκριτική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή αβακαβίρης/λαμιβουδίνης ή εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης σε συνδυασμό με ανοιχτή εφαβιρένζης ή αταζαναβίρης/ριτοναβίρης, σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη που δεν έχουν λάβει ποτέ θεραπεία. Οι ασθενείς διαχωρίσθηκαν κατά τον αρχικό έλεγχο με βάση τα επίπεδα HIV-1 RNA πλάσματος < 100.000 και ≥ 100.000 αντίγραφα/mL.

Η ενδιάμεση ανάλυση στην ACTG 5202 αποκάλυψε ότι η αβακαβίρη/λαμιβουδίνη σχετίσθηκε με στατιστικά σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο ιολογικής αποτυχίας συγκριτικά με την εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη (ορίσθηκε ως ιικό φορτίο >1.000 αντίγραφα/mL από τις 16 εβδομάδες και μετά και πριν τις 24 εβδομάδες ή επίπεδα HIV-RNA >200 αντίγραφα/mL από τις 24 εβδομάδες και μετά) σε άτομα με ιικό φορτίο κατά την έναρξη της μελέτης ≥100.000 αντίγραφα/mL (εκτιμώμενη αναλογία κινδύνου: 2,33, 95% CI: 1,46, 3,72 p=0,0003). Η επιτροπή παρακολούθησης των δεδομένων ασφαλείας (DSMB - Data Safety Monitoring Board) συνέστησε να εξετασθεί το ενδεχόμενο αλλαγής της θεραπευτικής αντιμετώπισης όλων των ατόμων της ομάδας υψηλού ιικού φορτίου, λόγω των διαφορών που παρατηρήθηκαν στην αποτελεσματικότητα. Τα άτομα της ομάδας χαμηλού ιικού φορτίου παρέμειναν στη μελέτη υπό διπλή-τυφλή θεραπεία.

Η ανάλυση δεδομένων από άτομα της ομάδας χαμηλού ιικού φορτίου δεν έδειξε αποδεδειγμένη διαφορά μεταξύ των νουκλεοσιδικών αναλόγων στην αναλογία των ασθενών που δεν είχαν ιολογική αποτυχία κατά την εβδομάδα 96. Τα αποτελέσματα αυτά παρουσιάζονται παρακάτω:

* 88,3% με ABC/3TC έναντι 90,3% με TDF/FTC όταν ελήφθησαν με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη ως τρίτο φάρμακο, διαφορά θεραπείας -2,0% (95% CI -7,5%, 3,4%),
* 87,4% με ABC/3TC έναντι 89,2% με TDF/FTC, όταν ελήφθησαν με εφαβιρένζη ως τρίτο φάρμακο, διαφορά θεραπείας -1,8% (95% CI -7,5%, 3,9%).

Η CNA109586 (μελέτη ASSERT), μία πολυκεντρική, ανοιχτή, τυχαιοποιημένη μελέτη αβακαβίρης/λαμιβουδίνης (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) και τενοφοβίρης/εμτριασιταβίνης (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), έκαστο χορηγούμενο άπαξ ημερησίως με εφαβιρένζη (EFV, 600 mg) σε ενήλικες με HIV-1 λοίμωξη, που δεν έχουν λάβει ART, HLA-B\*5701 αρνητικοί. Τα ιολογικά αποτελέσματα συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

**Ιολογική ανταπόκριση κατά την εβδομάδα 48 στον ITT - Πληθυσμός που έλαβε θεραπεία < 50 αντίγραφα/ml TLOVR**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **ABC/3TC + EFV**  **(N =192)** | **TDF/FTC + EFV**  **(N =193)** |
| **Συνολική ανταπόκριση** | 114/192  (59%) | 137/193  (71%) |
| **Ανταπόκριση σε σχέση με την Αρχική τιμή HIV-1 RNA <100.000 αντίγραφα/mL** | 61/95  (64%) | 62/83  (75%) |
| **Ανταπόκριση σε σχέση με την Αρχική τιμή HIV-1 RNA ≥100.000 αντίγραφα /mL** | 53/97  (55%) | 75/110  (68%) |

Την εβδομάδα 48, παρατηρήθηκε χαμηλότερη συχνότητα ιολογικής ανταπόκρισης για το ABC/3TC συγκριτικά με το TDF/FTC [διαφορά μεταξύ των θεραπειών (point estimate): 11,6%, 95% CI:2,2, 21,1].

Ασθενείς που έχουν ήδη λάβει κάποια θεραπεία

Δεδομένα από δύο μελέτες, την CAL30001 και ESS30008, έδειξαν ότι το Varistren άπαξ ημερησίως έχει παρόμοια ιολογική αποτελεσματικότητα με την αβακαβίρη 300 mg δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με λαμιβουδίνη 300 mg άπαξ ημερησίως ή 150 mg δύο φορές την ημέρα σε προθεραπευμένους ασθενείς.

Στη μελέτη CAL30001, 182 ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν ιολογική αποτυχία μετά από κάποια αντιρετροϊκή θεραπεία, τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία με είτε Varistren μία φορά την ημέρα, είτε αβακαβίρη 300 mg δυο φορές την ημέρα και λαμιβουδίνη 300 mg μια φορά την ημέρα. Και τα δύο θεραπευτικά σχήματα συνδυάστηκαν με τενοφοβίρη και έναν αναστολέα πρωτεάσης ή ένα μη νουκλεοσιδικό αναστολέα της ανάστροφης μεταγραφάσης. Η διάρκεια της αγωγής ήταν 48 εβδομάδες. Παρατηρήθηκε παρόμοια μείωση στα επίπεδα του HIV-1 RNA, όπως αυτά μετρήθηκαν από το εμβαδόν της περιοχής κάτω από την καμπύλη μείον το αρχικό, υποδεικνύοντας ότι η ομάδα του Varistren δεν ήταν κατώτερη από την ομάδα της αβακαβίρης σε συνδυασμό με λαμιβουδίνη δύο φορές την ημέρα (AAUCMB, -1,65 log10 αντίγραφα/ml έναντι -1,83 log10 αντίγραφα/ml αντιστοίχως, 95% CI -0,13, 0,38). Το ποσοστό των ασθενών με HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml (50% έναντι 47%) και < 400 αντίγραφα/ml (54% έναντι 57%) την εβδομάδα 48 ήταν επίσης παρόμοιο σε κάθε ομάδα (ITT πληθυσμός). Πάντως, καθώς σε αυτή τη μελέτη συμμετείχαν μόνο ασθενείς που είχαν μέτρια έκθεση σε θεραπεία και με δυσαναλογία στο αρχικό ιικό φορτίο μεταξύ των δύο σχημάτων, τα αποτελέσματα αυτά θα πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή.

Στη μελέτη ESS30008, 260 ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν καταστολή του ιού μετά από θεραπευτικό σχήμα πρώτης γραμμής που περιέχει αβακαβίρη 300 mg και λαμιβουδίνη 150 mg και τα δύο χορηγούμενα δύο φορές την ημέρα και έναν αναστολέα πρωτεάσης ή ένα μη νουκλεοσιδικό αναστολέα της ανάστροφης μεταγραφάσης, τυχαιοποιήθηκαν για να συνεχίσουν αυτό το σχήμα ή να λάβουν Varistren μαζί με έναν αναστολέα πρωτεάσης ή ένα μη νουκλεοσιδικό αναστολέα της ανάστροφης μεταγραφάσης για 48 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα στις 48 εβδομάδες έδειξαν ότι η ομάδα του Varistren συσχετίσθηκε με παρόμοιο ιολογικό αποτέλεσμα (μη κατώτερο) σε σύγκριση με την ομάδα της αβακαβίρης και λαμιβουδίνης, με βάση τις αναλογίες των ατόμων με HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml (90% και 85% αντιστοίχως, 95%CI -2,7, 13,5).

Ο βαθμός γονοτυπικής ευαισθησίας (GSS) δεν έχει τεκμηριωθεί από τον ΚΑΚ για τον συνδυασμό αβακαβίρης/λαμιβουδίνης. Το ποσοστό προθεραπευμένων ασθενών στη μελέτη CAL30001 με HIV-RNA <50 αντίγραφα/mL την Εβδομάδα 48 με βάση το βαθμό γονοτυπικής ευαισθησίας στη βέλτιστη υποκείμενη θεραπεία (OBT) ταξινομήθηκε σε πίνακα. Αξιολογήθηκε επίσης η επίπτωση που έχουν στην ανταπόκριση στην αβακαβίρη ή την λαμιβουδίνη ο αριθμός των μειζόνων μεταλλάξεων όπως ορίσθηκαν κατά IAS-USA και των μεταλλάξεων που σχετίζονται με πολλαπλή-NRTI αντίσταση κατά την έναρξη της μελέτης. Ο GSS υπολογίσθηκε από τις αναφορές Monogram αποδίδοντας στους ευαίσθητους ιούς τις τιμές ‘1-4’ βάσει του αριθμού των φαρμάκων στο θεραπευτικό σχήμα και στους ιούς με μειωμένη ευαισθησία την τιμή ‘0’. Οι βαθμοί γονοτυπικής ευαισθησίας δεν υπολογίσθηκαν για όλους τους ασθενείς στην αρχή της μελέτης. Παρόμοια ποσοστά ασθενών στο άπαξ ημερησίως και δις ημερησίως σκέλος της αβακαβίρης στην μελέτη CAL30001 είχαν βαθμούς GSS <2 ή ≥2 και επιτυχώς κατέστειλαν στα <50 αντίγραφα/mL την Εβδομάδα 48.

**Ποσοστό Ασθενών στην CAL30001 με <50 αντίγραφα/mL την Εβδομάδα 48 ανά Βαθμό Γονοτυπικής Ευαισθησίας στην OBT και Αριθμό Μεταλλάξεων κατά την έναρξη**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **ABC/3TC FDC QD**  **(n=94)**  Αριθμός μεταλλάξεων κατά την έναρξη1 | | | | **ABC BID**  **+3TC QD**  **(n=88)** |
| **Γονοτυπικός SS στην OBT** | Όλες | 0-1 | 2-5 | 6+ | Όλες |
| **≤2** | 10/24 (42%) | 3/24 (13%) | 7/24 (29%) | 0 | 12/26 (46%) |
| **>2** | 29/56 (52%) | 21/56 (38%) | 8/56 (14%) | 0 | 27/56 (48%) |
| **Άγνωστες** | 8/14 (57%) | 6/14 (43%) | 2/14 (14%) | 0 | 2/6 (33%) |
| **Όλες** | 47/94 (50%) | 30/94 (32%) | 17/94 (18%) | 0 | 41/88 (47%) |
| 1 Μείζονες μεταλλάξεις όπως ορίσθηκαν κατά IAS-USA για Αβακαβίρη ή Λαμιβουδίνη και μεταλλάξεις σχετιζόμενες με πολλαπλή-NRTI αντίσταση | | | | | |

Για τις μελέτες CNA109586 (ASSERT) και CNA30021 σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία, γονοτυπικά δεδομένα συλλέχθηκαν μόνο για ένα υποσύνολο ασθενών κατά την αξιολόγηση πριν την ένταξη ή την αρχή της μελέτης, όπως επίσης για αυτούς τους ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας. Το μερικό υποσύνολο των δεδομένων που είναι διαθέσιμο για την CNA30021 παρατίθεται στον παρακάτω πίνακα, αλλά πρέπει να ερμηνευτεί με προσοχή. Οι βαθμοί φαρμακευτικής ευαισθησίας αποδόθηκαν για κάθε ιικό γονότυπο ασθενούς χρησιμοποιώντας τον γονοτυπικό αλγόριθμο φαρμακευτικής αντοχής ANRS 2009 HIV-1. Κάθε ευαίσθητο φάρμακο στο θεραπευτικό σχήμα έλαβε βαθμό 1 και στα φάρμακα για τα οποία ο αλγόριθμος ANRS προβλέπει αντοχή αποδόθηκε η τιμή ‘0’.

**Ποσοστό Ασθενών στη CNA30021 με <50 αντίγραφα/mL την Εβδομάδα 48 ανά Βαθμό Γονοτυπικής Ευαισθησίας στην OBT και Αριθμό Μεταλλάξεων κατά την έναρξη**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **ABC QD + 3TC QD + EFV QD**  **(N=384)**  Αριθμός Μεταλλάξεων κατά την έναρξη1 | | | | **ABC BID+**  **3TC QD +**  **EFV QD**  **(N=386)** |
| **Γονοτυπικός SS στην OBT** | Όλες | 0-1 | 2-5 | 6+ | Όλες |
| **≤2** | 2/6 (33%) | 2/6 (33%) | 0 | 0 | 3/6 (50%) |
| **>2** | 58/119 (49%) | 57/119 (48%) | 1/119 (<1%) | 0 | 57/114 (50%) |
| **Όλες** | 60/125 (48%) | 59/125 (47%) | 1/125 (<1%) | 0 | 60/120 (50%) |
| 1 Μείζονες μεταλλάξεις όπως ορίσθηκαν κατά IAS-USA (Δεκ 2009) για Αβακαβίρη ή Λαμιβουδίνη | | | | | |

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Στο πλαίσιο μίας τυχαιοποιημένης, πολυκεντρικής, ελεγχόμενης μελέτης σε παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη από HIV, πραγματοποιήθηκε μία σύγκριση ενός σχήματος που περιελάμβανε χορήγηση αβακαβίρης και λαμιβουδίνης μία φορά την ημέρα έναντι δύο φορών την ημέρα. 1.206 παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 3 μηνών έως 17 ετών εντάχθηκαν στη Δοκιμή ARROW (COL105677) και έλαβαν δόση σύμφωνα με τις δοσολογικές συστάσεις βάσει σωματικού βάρους των κατευθυντήριων οδηγιών θεραπείας του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006). Ύστερα από 36 εβδομάδες χορήγησης ενός σχήματος που περιελάμβανε αβακαβίρη και λαμιβουδίνη δύο φορές την ημέρα, 669 κατάλληλοι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε σε συνέχιση της λήψης δύο φορές την ημέρα, ή σε μετάβαση σε σχήμα αβακαβίρης και λαμιβουδίνης χορηγούμενου μία φορά την ημέρα για τουλάχιστον 96 εβδομάδες επιπλέον. Από τον πληθυσμό αυτόν, 104 ασθενείς, οι οποίοι ζύγιζαν τουλάχιστον 25 kg, έλαβαν 600mg αβακαβίρης και 300mg λαμιβουδίνης ως Varistren μία φορά την ημέρα, με διάμεση διάρκεια έκθεσης 596 ημέρες.

Μεταξύ των 669 ατόμων που τυχαιοποιήθηκαν σε αυτή τη μελέτη (ηλικίας από 12 μηνών έως ≤ 17 ετών) η δοσολογική ομάδα χορήγησης του συνδυασμού αβακαβίρης/λαμιβουδίνης μία φορά την ημέρα καταδείχθηκε ότι ήταν μη κατώτερη από την ομάδα της χορήγησης δύο φορές την ημέρα, με βάση το προκαθορισμένο περιθώριο μη κατωτερότητας του -12%, ως προς το κύριο καταληκτικό σημείο της οριακής τιμής < 80 αντίγραφα/mL την Εβδομάδα 48, όπως και την Εβδομάδα 96 (δευτερεύον καταληκτικό σημείο), καθώς και ως προς όλες τις υπόλοιπες οριακές τιμές που εξετάστηκαν (< 200 αντίγραφα/mL, < 400 αντίγραφα/mL, < 1.000 αντίγραφα/mL), το σύνολο των οποίων βρίσκονταν επαρκώς εντός αυτού του περιθωρίου μη κατωτερότητας. Οι αναλύσεις υποομάδων που διενεργήθηκαν για τον έλεγχο της ετερογένειας μεταξύ των ομάδων χορήγησης μία φορά έναντι δύο φορών την ημέρα, δεν εντόπισαν σημαντική επίδραση του φύλου, της ηλικίας, ή του ιικού φορτίου κατά την τυχαιοποίηση. Τα συμπεράσματα υποστήριζαν τη μη κατωτερότητα ανεξάρτητα από τη μέθοδο ανάλυσης.

Μεταξύ των 104 ασθενών που έλαβαν Varistren περιλαμβανομένων αυτών που ήταν μεταξύ 40 kg και 25 kg η ιική καταστολή ήταν παρόμοια.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Το δισκίο σταθερού συνδυασμού αβακαβίρης/λαμιβουδίνης (FDC) έχει αποδειχθεί βιοϊσοδύναμο με τη χορήγηση λαμιβουδίνης και αβακαβίρης χωριστά. Αυτό φάνηκε σε μια μελέτη βιοϊσοδυναμίας, μονής δόσης και τριπλής διασταύρωσης, όπου σε υγιείς εθελοντές χορηγήθηκε FDC (σε νηστεία) έναντι 2 x 300 mg δισκίων αβακαβίρης μαζί με 2 x 150 mg δισκίων λαμιβουδίνης (σε νηστεία) έναντι FDC χορηγούμενο με γεύμα πλούσιο σε λιπαρά (n = 30). Στην κατάσταση νηστείας δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς την έκταση της απορρόφησης, όπως αυτές μετρήθηκαν από το εμβαδό κάτω από την καμπύλη απορρόφησης (AUC) και τη μέγιστη συγκέντρωση (Cmax), κάθε συστατικού. Η λήψη τροφής δεν επηρέασε κλινικώς σημαντικά τη χορήγηση FDC. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το FDC μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς φαγητό. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της λαμιβουδίνης και της αβακαβίρης περιγράφονται παρακάτω.

Απορρόφηση

Μετά τη χορήγηση από το στόμα η αβακαβίρη και η λαμιβουδίνη απορροφούνται ταχέως και καλά από το γαστρεντερικό σωλήνα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα των από του στόματος χορηγούμενων αβακαβίρης και λαμιβουδίνης σε ενήλικες είναι περίπου 83% και 80-85% αντιστοίχως. Η μέση διάρκεια των μέγιστων συγκεντρώσεων στον ορό (tmax) είναι περίπου 1,5 ώρα και 1,0 ώρα για την αβακαβίρη και τη λαμιβουδίνη αντιστοίχως. Έπειτα από μια δόση 600 mg αβακαβίρης, η μέση (CV) Cmax είναι 4,26 μg/ml (28%) και η μέση (CV) AUC∞ είναι 11,95 μg.h/ml (21%). Έπειτα από χορήγηση από το στόμα πολλαπλών δόσεων λαμιβουδίνης 300 mg μια φορά την ημέρα για 7 ημέρες, η μέση (CV) σταθερής κατάστασης Cmax είναι 2,04 μg/ml (26%) και η μέση (CV) AUC24 είναι 8,87 μg.h/ml (21%).

Κατανομή

Μελέτες με ενδοφλέβια χορήγηση αβακαβίρης και λαμιβουδίνης έδειξαν ότι ο μέσος φαινομενικός όγκος κατανομής είναι 0,8 και 1,3 l/kg αντιστοίχως. Μελέτες δέσμευσης με πρωτεΐνες *in vitro* δείχνουν ότι, στις θεραπευτικές συγκεντρώσεις, η αβακαβίρη δεσμεύεται σε μικρό έως μέτριο βαθμό (~49%) με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος. Η λαμιβουδίνη εμφανίζει γραμμική φαρμακοκινητική πάνω από το θεραπευτικό δοσολογικό της εύρος και εμφανίζει περιορισμένη δέσμευση με τις πρωτεΐνες πλάσματος *in vitro* (< 36%). Το γεγονός αυτό είναι ενδεικτικό της μικρής πιθανότητας αλληλεπιδράσεων με άλλες φαρμακευτικές ουσίες μέσω της μεταβολής της δέσμευσης με τις πρωτεΐνες πλάσματος.

Τα δεδομένα δείχνουν ότι η αβακαβίρη και η λαμιβουδίνη διαπερνούν το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και φθάνουν στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ΕΝΥ). Μελέτες με αβακαβίρη έχουν δείξει ότι ο λόγος ΕΝΥ προς πλάσμα AUC για την αβακαβίρη είναι μεταξύ 30 και 44%. Οι παρατηρούμενες τιμές των μέγιστων συγκεντρώσεων είναι 9 φορές μεγαλύτερες από το IC50 της αβακαβίρης των 0,08 μg/ml ή των 0,26 μM όταν η αβακαβίρη χορηγείται στη δόση των 600 mg δύο φορές την ημέρα. Ο μέσος λόγος των συγκεντρώσεων ΕΝΥ/πλάσμα της λαμιβουδίνης, 2-4 ώρες μετά τη χορήγηση από το στόμα ήταν περίπου 12%. Η αληθινή έκταση της διείσδυσης της λαμιβουδίνης στο ΚΝΣ και η συσχέτιση με την κλινική αποτελεσματικότητα δεν είναι γνωστή.

Βιομετασχηματισμός

Η αβακαβίρη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ, ενώ περίπου 2% της χορηγηθείσας δόσης απεκκρίνεται από τους νεφρούς ως αναλλοίωτο φάρμακο. Οι κύριες μεταβολικές οδοί στον άνθρωπο είναι με αλκοολική αφυδρογονάση και με γλυκουρονιδίωση ώστε να παραχθεί το 5’-καρβοξυλικό οξύ και το 5’-γλυκουρονίδιο, τα οποία αποτελούν περίπου το 66% της χορηγούμενης δόσης. Οι μεταβολίτες αυτοί απεκκρίνονται με τα ούρα.

Ο μεταβολισμός της λαμιβουδίνης αποτελεί μικρή μόνο οδό αποβολής. Η λαμιβουδίνη αποβάλλεται κυρίως αναλλοίωτη με νεφρική απέκκριση. Η πιθανότητα των μεταβολικών αλληλεπιδράσεων με τη λαμιβουδίνη είναι μικρή λόγω του περιορισμένου ηπατικού μεταβολισμού (5-10 %).

Αποβολή

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της αβακαβίρης είναι περίπου 1,5 ώρες. Μετά από πολλαπλές δόσεις από του στόματος 300 mg αβακαβίρης δύο φορές την ημέρα, δεν υπάρχει σημαντική συσσώρευση του φαρμάκου. Η αποβολή της αβακαβίρης γίνεται μέσω ηπατικού μεταβολισμού με επακόλουθη απέκκριση των μεταβολιτών κυρίως στα ούρα. Οι μεταβολίτες και η αναλλοίωτη αβακαβίρη αποτελούν περίπου το 83% της χορηγηθείσας δόσης της αβακαβίρης στα ούρα. Η υπόλοιπη αποβάλλεται στα κόπρανα.

Ο παρατηρηθείς χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της λαμιβουδίνης είναι 5-7 ώρες. Η μέση τιμή της συστηματικής κάθαρσης της λαμιβουδίνης είναι περίπου 0,32 l/h/kg κυρίως μέσω νεφρικής κάθαρσης (> 70%) μέσω του συστήματος μεταφοράς οργανικών κατιόντων. Μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δείχνουν ότι η αποβολή της λαμιβουδίνης επηρεάζεται από τη νεφρική δυσλειτουργία. Το Varistren δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min καθώς δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί η απαραίτητη προσαρμογή της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ενδοκυτταρική φαρμακοκινητική

Σε μια μελέτη 20 ασθενών μολυσμένων από τον HIV, οι οποίοι έλαβαν αβακαβίρη 300 mg δύο φορές την ημέρα, με μόνο μια δόση 300 mg να έχει ληφθεί πριν από την 24ωρη περίοδο δειγματοληψίας, η γεωμετρική μέση τελική ενδοκυττάρια ημιζωή στη σταθερή κατάσταση ήταν για την καρβοβίρη-TP 20,6 ώρες, σε σύγκριση με τη μέση γεωμετρική ημιζωή της αβακαβίρης στο πλάσμα, η οποία σε αυτή τη μελέτη ήταν 2,6 ώρες. Σε μία διασταυρούμενη μελέτη 27 ασθενών μολυσμένων από τον HIV, οι εκθέσεις σε ενδοκυτταρική καρβοβίρη-TP ήταν υψηλότερες για το σχήμα της αβακαβίρης 600 mg μία φορά την ημέρα (AUC24,ss + 32%, Cmax24,ss + 99% και Ctrough + 18%) συγκριτικά με το σχήμα 300 mg δύο φορές την ημέρα. Για ασθενείς που λαμβάνουν λαμιβουδίνη 300 mg μια φορά την ημέρα, η τελική ενδοκυτταρική ημιζωή της λαμιβουδίνης -TP παρατάθηκε στις 16-19 ώρες, σε σύγκριση με τις 5-7 ώρες που ήταν ο χρόνος ημίσειας ζωής της λαμιβουδίνης στο πλάσμα. Σε μία διασταυρούμενη μελέτη 60 υγιών εθελοντών, οι ενδοκυτταρικές φαρμακοκινητικές παράμετροι της λαμιβουδίνης-TP ήταν παρόμοιοι (AUC24,ss και Cmax24,ss) ή χαμηλότεροι (Ctrough – 24%) για το σχήμα της λαμιβουδίνης 300 mg μία φορά την ημέρα συγκριτικά με το σχήμα της λαμιβουδίνης 150 mg δύο φορές την ημέρα. Συνολικά τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν τη χρήση λαμιβουδίνης 300 mg και αβακαβίρης 600 mg μια φορά την ημέρα για την αντιμετώπιση των HIV - ασθενών. Επιπλέον, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια αυτού του συνδυασμού, όταν χορηγείται μια φορά την ημέρα έχει αποδειχθεί σε μια βασική κλινική μελέτη (CNA30021- Βλέπε Κλινική εμπειρία).

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

*Ηπατική δυσλειτουργία*

Φαρμακοκινητικά δεδομένα έχουν ληφθεί για την αβακαβίρη και τη λαμιβουδίνη ξεχωριστά.

Η αβακαβίρη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. Η φαρμακοκινητική της αβακαβίρης έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κλίμακα 5-6) που έλαβαν εφάπαξ δόση 600 mg. Η μέση (εύρος) τιμή της AUC ήταν 24,1 (10,4 έως 54,8) ug.h/ml. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπήρξε μια μέση αύξηση της AUC (90% Cl) της αβακαβίρης κατά 1,89 φορές [1,32; 2,70] και της ημιπεριόδου αποβολής της αβακαβίρης κατά 1,58 φορές [1,22; 2,04]. Δεν είναι δυνατόν να γίνει συγκεκριμένη σύσταση για μείωση της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία λόγω σημαντικής μεταβλητότητας στην έκθεση σε αβακαβίρη.

Τα δεδομένα σε ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δείχνουν ότι η φαρμακοκινητική της λαμιβουδίνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από την ηπατική δυσλειτουργία.

Με βάση τα δεδομένα που προέκυψαν με την αβακαβίρη, το Varistren δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

*Νεφρική δυσλειτουργία*

Τα φαρμακοκινητικά στοιχεία έχουν ληφθεί για την αβακαβίρη και τη λαμιβουδίνη ξεχωριστά. Η αβακαβίρη μεταβολίζεται κυρίως από το ήπαρ με περίπου 2% της δόσης της αβακαβίρης να απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα. Η φαρμακοκινητική της αβακαβίρης σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου είναι παρόμοια με εκείνη των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Μελέτες με λαμιβουδίνη δείχνουν ότι οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα (AUC) αυξάνονται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία λόγω της μειωμένης κάθαρσης. Το Varistren δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min καθώς δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί η απαραίτητη προσαρμογή της δόσης.

*Ηλικιωμένοι*

Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα για ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Οι από στόματος φαρμακοτεχνικές μορφές της αβακαβίρης απορροφώνται ταχέως και καλά όταν χορηγούνται σε παιδιά. Μελέτες φαρμακοκινητικής σε παιδιατρικό πληθυσμό έχουν δείξει ότι η χορήγηση άπαξ ημερησίως οδηγεί σε ισοδύναμη AUC24 με τη χορήγηση της ίδιας συνολικής ημερήσιας δόσης δύο φορές την ημέρα τόσο για το πόσιμο διάλυμα όσο και για τα δισκία.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της λαμιβουδίνης (κατά προσέγγιση 58 έως 66%) ήταν χαμηλότερη και πιο μεταβαλλόμενη σε παιδιατρικούς ασθενείς κάτω των 12 ετών. Ωστόσο, μελέτες φαρμακοκινητικής σε παιδιατρικό πληθυσμό με δισκία έχουν δείξει ότι η χορήγηση άπαξ ημερησίως οδηγεί σε ισοδύναμη AUC24 με τη χορήγηση της ίδιας συνολικής ημερήσιας δόσης δύο φορές την ημέρα.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Με εξαίρεση μία αρνητική *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνα σε αρουραίους, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την επίδραση του συνδυασμού αβακαβίρης και λαμιβουδίνης στα ζώα.

Mεταλλαξιoγόνος και καρκινογόνος δράση

Σε βακτηριακές δοκιμές, ούτε η αβακαβίρη ούτε η λαμιβουδίνη δεν προκάλεσαν μεταλλάξεις αλλά όπως και άλλα νουκλεοσιδικά ανάλογα αναστέλλουν την αντιγραφή του κυτταρικού DNA σε *in vitro* δοκιμές σε θηλαστικά όπως η δοκιμασία λεμφώματος σε ποντίκια. Τα αποτελέσματα μιας *in vivo* δοκιμασίας μικροπυρήνα σε αρουραίους με συνδυασμό αβακαβίρης και λαμιβουδίνης ήταν αρνητικά.

Η λαμιβουδίνη δεν έχει δείξει κάποια γονοτοξική δραστικότητα σε *in vivo* μελέτες σε δόσεις που δημιούργησαν συγκεντρώσεις στο πλάσμα έως και 40-50 φορές υψηλότερες από τις κλινικές στάθμες στο πλάσμα. Η αβακαβίρη έχει μικρή πιθανότητα να προκαλέσει χρωμοσωμική βλάβη σε μεγάλες συγκεντρώσεις *in vitro* και *in vivo.*

Δεν έχει ελεγχθεί το καρκινογόνο δυναμικό του συνδυασμού αβακαβίρης και λαμιβουδίνης. Σε μακροχρόνιες μελέτες με από του στόματος χορήγηση για πιθανότητα καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντίκια, η λαμιβουδίνη δεν εμφάνισε τέτοιου είδους δράση. Μελέτες καρκινογένεσης με από του στόματος χορήγηση αβακαβίρης σε ποντίκια και αρουραίους έδειξαν αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης κακοήθων και καλοηθών όγκων. Κακοήθεις όγκοι εμφανίσθηκαν στον αδένα της ακροποσθίας στα άρρενα και στον κλειτοριδικό αδένα στα θήλεα και στα δύο είδη, καθώς και στο θυρεοειδή αδένα των αρρένων και το ήπαρ, την ουροδόχο κύστη, τους λεμφαδένες και το υποδόριο των θήλεων αρουραίων.

Η πλειονότητα αυτών των όγκων εμφανίσθηκε στην υψηλότερη δόση της αβακαβίρης 330 mg/kg/ημέρα στα ποντίκια και 600 mg/kg/ημέρα στους αρουραίους. Η εξαίρεση ήταν ο όγκος του αδένα της ακροποσθίας ο οποίος εμφανίσθηκε σε δόση 110 mg/kg σε ποντίκια. Η συστηματική έκθεση στο επίπεδο της μηδενικής δράσης στα ποντίκια και τους αρουραίους ήταν ισοδύναμη με 3 και 7 φορές τη συστηματική έκθεση στον άνθρωπο κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Παρότι η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη, αυτά τα στοιχεία υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος καρκινογένεσης στους ανθρώπους αντισταθμίζεται από τα δυνητικά κλινικά οφέλη.

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης

Σε τοξικολογικές μελέτες, η αβακαβίρη έδειξε ότι αυξάνει το βάρος του ήπατος σε αρουραίους και πιθήκους. Η κλινική σημασία αυτού του γεγονότος είναι άγνωστη. Δεν υπάρχουν στοιχεία από κλινικές μελέτες που να δείχνουν ότι η αβακαβίρη είναι ηπατοτοξική. Επιπρόσθετα, δεν έχει παρατηρηθεί στον άνθρωπο αυτόματη επαγωγή του μεταβολισμού της αβακαβίρης ή επαγωγή άλλων φαρμάκων που μεταβολίζονται στο ήπαρ.

Έπειτα από χορήγηση αβακαβίρης για δύο χρόνια παρατηρήθηκε ελαφρά εκφύλιση του μυοκαρδίου σε καρδιές ποντικών και αρουραίων. Η συστηματική έκθεση ήταν ισοδύναμη με 7 και 24 φορές από την αναμενόμενη συστηματική έκθεση στους ανθρώπους. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος δεν έχει προσδιορισθεί.

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Σε τοξικολογικές μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα, η λαμιβουδίνη και η αβακαβίρη φάνηκαν ότι διαπερνούν τον πλακούντα.

Η λαμιβουδίνη δεν είχε τερατογόνο δράση σε μελέτες σε ζώα, αλλά υπήρξαν ωστόσο ενδείξεις αύξησης των πρώιμων εμβρυικών θανάτων σε κουνέλια σε σχετικά μικρές συστηματικές συγκεντρώσεις, παρόμοιες με τις συγκεντρώσεις που εμφανίζονται στους ανθρώπους. Παρόμοια δράση δεν παρατηρήθηκε στα ποντίκια ακόμη και σε πολύ υψηλή συστηματική έκθεση.

Η αβακαβίρη εμφάνισε τοξικότητα στο αναπτυσσόμενο έμβρυο στα ποντίκια, αλλά όχι στα κουνέλια. Στα ευρήματα περιλαμβάνονται μειωμένο βάρος εμβρύου, εμβρυικό οίδημα, αύξηση των σκελετικών δυσπλασιών, πρώιμοι ενδομήτριοι θάνατοι και τοκετοί νεκρών εμβρύων. Δε μπορεί να εξαχθεί κάποιο συμπέρασμα σχετικά με την πιθανότητα πρόκλησης τερατογένεσης από την αβακαβίρη λόγω αυτής της εμβρυικής τοξικότητας.

Μελέτη της ανδρικής και γυναικείας γονιμότητας σε αρουραίους έδειξε ότι αυτή δεν επηρεάζεται από τη χορήγηση αβακαβίρης και λαμιβουδίνης.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πυρήνας του δισκίου:

Μικροκρυσταλλική Κυτταρίνη (E460)

Άμυλο Καρβοξυμεθυλιωμένο Νατριούχο (τύπου A) (E468)

Κολλοειδές άνυδρο διοξείδιο πυριτίου (E551)

Στεατικό Μαγνήσιο (E470b)

Επικάλυψη του δισκίου:

*Opadry orange που περιέχει:*

Υπρομελλόζη (E464)

Διοξείδιο του Τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)

Κίτρινο FCF (E110)

Πολυσορβικό 80 (E433)

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Συσκευασία κυψέλης OPA-Alminium-PVC/Aluminium και φιαλίδιο HDPE: Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες αποθήκευσης.

Λευκή αδιαφανής PVC/PVDC-Aluminium συσκευασία κυψέλης: Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Το Varistren διατίθεται σε OPA-Aluminium-PVC/Aluminium ή PVC/PVDC-Aluminium συσκευασίες κυψέλης, που περιέχουν 30, 60, 90 ή 120 δισκία ή 30x1, 60x1, 90x1 και 120x1 δισκία σε συσκευασίες διάτρητης κυψέλης ατομικών δόσεων.

Το Varistren διατίθεται σε αδιαφανή φιαλίδια πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) με λευκό πλαστικό κάλυμμα ασφαλείας για παιδιά, που περιέχουν 30 ή 90 (3 φιαλίδια των 30) δισκία. Κάθε φιαλίδιο περιέχει ένα κάνιστρο αποξηραντικού πυριτικού πήγματος, που πρέπει να φυλαχθεί για την προστασία των δισκίων και να μην καταποθεί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Vocate Φαρμακευτική ΑΕ

Γούναρη 150

166 74 - Γλυφάδα

Αθήνα

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**