

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Κίνεχα 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 λαμβουδίνης.

Έκδοχο(α) με γνωστές δράσεις: sunset yellow FCF (E110) 1,7 mg ανά δισκίο

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Πορτοκαλί, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, δισκία υπό μορφή καψακίου με τυπωμένα τα διακριτικά GS FC2 στη μία πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Κίνεχα 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 αλληλίο 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 Κίνεχα είναι ένα δισκίο άπαξ ημερησίως.

*Παιδιά κάτω των 25 kg*

Το Κίνεχα 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 Κίνεχα είναι ένα δισκίο σταθερής δόσης και δεν πρέπει να συνταγογραφείται σε ασθενείς για τους οποίους απαιτούνται προσαρμογές της δόσης. Ξεχωριστά σκευάσματα αβακαβίρης ή λαμβουδίνης 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 Κίνεχα 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 Κίνεχα 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 Κίνεχα σε παιδιά βάρους λιγότερου από 25 kg δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί.

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

## Μέθοδος χορήγησης

Από στόματος χρήση

Το Κίνεχα μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς φαγητό.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε 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 λαμβουδίνη περιλαμβάνονται σε αυτή την παράγραφο. Δεν υπάρχουν επιπρόσθετες προφυλάξεις και προειδοποιήσεις σχετικές με το Κίνεχα.

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 αλληλίο HLA-B\*5701. Ωστόσο, HSR στην αβακαβίρη έχουν αναφερθεί σε χαμηλότερη συχνότητα σε ασθενείς που δεν φέρουν αυτό το αλληλίο.

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 Κίνεχα 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., Ziagen, Trizivir, Triumeq)
- Σε περίπτωση που πιθανολογείται HSR, **η χορήγηση του Κίνεχα θα πρέπει να διακόπτεται χωρίς καθυστέρηση**, ακόμα και εν απουσία του αλληλίου HLA-B\*5701. Η καθυστέρηση στη διακοπή της θεραπείας με Κίνεχα μετά την εμφάνιση υπερευαισθησίας μπορεί να οδηγήσει σε απειλητική για τη ζωή αντίδραση.
- Μετά από τη διακοπή της θεραπείας με Κίνεχα για λόγους πιθανολογούμενης HSR, το Κίνεχα ή οποιοδήποτε άλλο φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει αβακαβίρη (π.χ., Ziagen, Trizivir, Triumeq) **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 **Κίνεχα**.
- 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 την 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 λαμβουδίνη 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 λαμβουδίνη συνδυάζονται με tenofovir disoproxil fumarate σε σχήμα μία φορά την ημέρα.
- Ο κίνδυνος ιολογικής αποτυχίας με το Κίνεχα μπορεί να είναι μεγαλύτερος από ότι με άλλες θεραπευτικές επιλογές (βλέπε παράγραφο 5.1).

### Ηπατική νόσος

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Κίνεχα δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σοβαρές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές. Το Κίνεχα 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 Β ή C*

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

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

Εάν η χρήση του Κίνεχα 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 HBV, καθώς η διακοπή της λαμβουδίνης μπορεί να καταλήξει σε οξεία παρόξυνση ηπατίτιδας (βλ. Περίληψη Χαρακτηριστικών των προϊόντων που περιέχουν λαμβουδίνη και τα οποία ενδείκνυται 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 τη 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 όσμης 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 νουκλεοσι(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* (συντά αναφέρεται ως PCP). Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί στα πλαίσια του συνδρόμου ανοσολογικής αποκατάστασης, ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την εμφάνισή τους, ποικίλει περισσότερο και αυτά τα συμβάντα μπορεί να εμφανιστούν πολλούς 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 Κίνεχα 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' αυτό 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 τυχαίοποιημένες 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 Κίνεχα 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 Κίνεχα δεν πρέπει να λαμβάνεται με οποιαδήποτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λαμβουδίνη ή φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν εμτρισιταβίνη.

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

#### Έκδοχα

Το Κίνεχα περιέχει την αζωτούχα χρωστική Κίτρινο E110, η οποία μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

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

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

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 λαμβουδίνη αποβάλλεται δια των νεφρών. Η ενεργός νεφρική απέκκριση της λαμβουδίνης στα ούρα γίνεται μέσω μεταφορέων οργανικών κατιόντων (OCT). Η συγχορήγηση λαμβουδίνης με αναστολείς OCT μπορεί να αυξήσει την έκθεση στη λαμβουδίνη.

Η αβακαβίρη και η λαμβουδίνη δεν μεταβολίζονται σημαντικά από τα ένζυμα του κυτοχρώματος 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 Κίνεχα δεν πρέπει να λαμβάνεται με οποιοδήποτε άλλο φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει λαμβουδίνη (βλέπε παράγραφο 4.4).

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

<b>Φάρμακα ανά Φαρμακευτική περιοχή</b>	<b>Αλληλεπίδραση Μέση γεωμετρική μεταβολή (%) (Πιθανός μηχανισμός)</b>	<b>Σύσταση σχετική με τη συγχορήγηση</b>
<b>ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ</b>		
Διδανοσίνη /Αβακαβίρη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	Δεν απαιτείται ρύθμιση δοσολογίας.
Διδανοσίνη /Λαμβουδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	
Ζιδοβουδίνη /Αβακαβίρη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	
Ζιδοβουδίνη /Λαμβουδίνη Ζιδοβουδίνη 300 mg μονή δόση Λαμβουδίνη 150 mg μονή δόση	Λαμβουδίνη: AUC ↔ Ζιδοβουδίνη: AUC ↔	

Εμτρισιταβίνη /Λαμβουδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	Λόγω των ομοιοτήτων, το Κίνεχα δεν πρέπει να συγχωρηγείται με άλλα ανάλογα κυτιδίνης, όπως η εμτρισιταβίνη .
<b>ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ</b>		
Τριμεθοπρίμη/σουλφομεθοξαζόλη (κο-τριμοξαζόλη)/ Αβακαβίρη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	Δεν απαιτείται ρύθμιση δοσολογίας του Κίνεχα.
Τριμεθοπρίμη/σουλφομεθοξαζόλη (κο-τριμοξαζόλη) /Λαμβουδίνη 160 mg/800 mg άπαξ ημερησίως για 5 ημέρες/ 300 mg μονή δόση)	Λαμβουδίνη: AUC ↑40%  Τριμεθοπρίμη: AUC ↔ Σουλφομεθοξαζόλη: AUC ↔  (αναστολή του οργανικού κατιονικού μεταφορέα)	Όταν απαιτείται η συγχωρήγηση με κο-τριμοξαζόλη, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά. Οι υψηλές δόσεις τριμεθοπρίμης/σουλφομεθοξαζόλης για τη θεραπεία της πνευμονίας από <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) και της τοξοπλάσμωσης δεν έχουν μελετηθεί και θα πρέπει να αποφεύγονται.
<b>ΑΝΤΙΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΑΚΑ</b>		
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 /Λαμβουδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	

<b>Φάρμακα ανά Φαρμακευτική περιοχή</b>	<b>Αλληλεπίδραση Μέση γεωμετρική μεταβολή (%) (Πιθανός μηχανισμός)</b>	<b>Σύσταση σχετική με τη συγχωρήγηση</b>
<b>ΑΝΤΙΣΠΑΣΜΩΔΙΚΑ</b>		
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 /Λαμβουδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	
Φαιντοϊνή /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 φαιντοϊνής.
Φαιντοϊνή /Λαμβουδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	



<b>ΑΝΤΙΨΤΑΜΙΝΙΚΑ (ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ Η2 ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΙΣΤΑΜΙΝΗΣ)</b>		
Ρανιτιδίνη /Αβακαβίρη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	Δεν απαιτείται ρύθμιση δοσολογίας.
Ρανιτιδίνη /Λαμβουδίνη	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 /Λαμβουδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.  Κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση είναι απίθανη. Η σιμετιδίνη αποβάλλεται μερικώς μόνο από το νεφρικό σύστημα μεταφοράς οργανικών κατιόντων.	

Φάρμακα ανά Φαρμακευτική περιοχή	Αλληλεπίδραση Μέση γεωμετρική μεταβολή (%) (Πιθανός μηχανισμός)	Σύσταση σχετική με τη συγχορήγηση
<b>ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΑ</b>		
Κλαδριβίνη/Λαμβουδίνη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.</p> <p><i>In vitro</i> η λαμβουδίνη 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 λαμβουδίνης και κλαδριβίνης</p>	Επομένως η συγχορήγηση λαμβουδίνης και κλαδριβίνης δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4)
<b>ΟΠΙΟΕΙΔΗ</b>		
Μεθαδόνη /Αβακαβίρη (40 έως 90 mg άπαξ ημερησίως για 14 ημέρες/600mg μονή δόση, στη συνέχεια 600 mg δύο φορές την ημέρα για 14 ημέρες)	<p>Αβακαβίρη: AUC ↔ C<sub>max</sub> ↓35%</p> <p>Μεθαδόνη: CL/F ↑22%</p>	<p>Δεν απαιτείται ρύθμιση δοσολογίας του Kivexa.</p> <p>Η ρύθμιση της δοσολογίας της μεθαδόνης δεν είναι πιθανή στους περισσότερους ασθενείς. Περιστασιακά μπορεί να χρειασθεί επαναρύθμιση της μεθαδόνης.</p>
Μεθαδόνη /Λαμβουδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	
<b>ΡΕΤΙΝΟΕΙΔΗ</b>		
Ρετινοειδείς ενώσεις (π.χ. ισοτρετινοΐνη)/Αβακαβίρη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.</p> <p>Πιθανή αλληλεπίδραση λόγω κοινής οδού αποβολής μέσω αλκοολικής αφυδρογονάσης.</p>	Ανεπαρκή δεδομένα για σύσταση ρύθμισης της δοσολογίας.
Ρετινοειδείς ενώσεις (π.χ. ισοτρετινοΐνη)/Λαμβουδίνη Δεν υπάρχουν μελέτες αλληλεπίδρασης	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	
<b>Φάρμακα ανά Φαρμακευτική περιοχή</b>		
<b>ΔΙΑΦΟΡΑ</b>		
Φάρμακα ανά Φαρμακευτική περιοχή	Αλληλεπίδραση Μέση γεωμετρική μεταβολή (%) (Πιθανός μηχανισμός)	Σύσταση σχετική με τη συγχορήγηση

Αιθανόλη /Αβακαβίρη (0,7 g/kg μονή δόση/600mg μονή δόση)	Αβακαβίρη: AUC ↑41% Αιθανόλη: AUC ↔  (Αναστολή της αλκοολικής αφυδρογονάσης)	Δεν απαιτείται ρύθμιση δοσολογίας.
Αιθανόλη /Λαμβουδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν μελετήθηκε.	
Διάλυμα σορβιτόλης (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ Λαμβουδίνη	Μονή δόση πόσιμου διαλύματος λαμβουδίνης 300 mg  Λαμβουδίνη:  AUC ↓ 14%; 32%; 36% C <sub>max</sub> ↓ 28%; 52%, 55%.	Όπου είναι δυνατόν, να αποφεύγεται η χρόνια συγχορήγηση Κίνεχα 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; C<sub>max</sub> = 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 λαμβουδίνη έδειξαν αύξηση των πρώιμων εμβρυϊκών θανάτων σε κουνέλια, όχι όμως σε αρουραίους (βλέπε παράγραφο 5.3). Τα δραστικά συστατικά του Κίνεχα 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 λαμβουδίνη 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 λαμβουδίνη, 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 Κίνεχα 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 λαμβουδίνη όπως το Κίνεχα και στη συνέχεια μένουν έγκυες, θα πρέπει να αξιολογείται η πιθανότητα επανεμφάνισης της ηπατίτιδας εάν διακοπεί η λαμβουδίνη.

#### 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 λαμβουδίνης 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 λαμβουδίνης 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 λαμβουδίνη είχαν κάποια επίδραση στη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επίδρασεις 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 Κίνεχα 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 Κίνεχα ήταν οι ίδιες με το γνωστό προφίλ ασφαλείας της αβακαβίρης και της λαμβουδίνης όταν χορηγήθηκαν ως ξεχωριστά φαρμακευτικά προϊόντα. Για πολλές από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είναι σαφές αν οφείλονται στη δραστική ουσία, στη μεγάλη ποικιλία 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 λαμβουδίνη, αναγράφονται ανά οργανικό σύστημα, οργανική τάξη και απόλυτη συχνότητα. Οι συχνότητες ορίστηκαν 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	Λαμβουδίνη
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		<i>Όχι συχνές:</i> Ουδετεροπενία και αναιμία (και οι δύο περιστασιακά σοβαρές), θρομβοπενία <i>Πολύ σπάνιες:</i> Αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	<i>Συχνές:</i> υπερευαισθησία	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	<i>Συχνές:</i> ανορεξία <i>Πολύ σπάνιες:</i> Γαλακτική οξέωση	<i>Πολύ σπάνιες:</i> Γαλακτική οξέωση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<i>Συχνές:</i> κεφαλαλγία	<i>Συχνές:</i> κεφαλαλγία, αϋπνία. <i>Πολύ σπάνιες:</i> Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις περιφερικής νευροπάθειας (ή παραισθησίας)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		<i>Συχνές:</i> Βήχας, ρινικά συμπτώματα
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	<i>Συχνές:</i> ναυτία, έμετος, διάρροια  <i>Σπάνιες:</i> έχει αναφερθεί παγκρεατίτιδα, αλλά η αιτιολογική σχέση με τη θεραπεία με αβακαβίρη δεν είναι σίγουρη	<i>Συχνές:</i> Ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος ή κράμπες, διάρροια <i>Σπάνιες:</i> Αύξηση της αμυλάσης ορού. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παγκρεατίτιδας
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		<i>Όχι συχνές:</i> Παροδική αύξηση των ηπατικών ενζύμων (AST, ALT), <i>Σπάνιες:</i> Ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<i>Συχνές:</i> Εξάνθημα (χωρίς συστηματικά συμπτώματα) <i>Πολύ σπάνιες:</i> πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση	<i>Συχνές:</i> Εξάνθημα, αλωπεκία <i>Σπάνιες:</i> Αγγειοοίδημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		<i>Συχνές:</i> αρθραλγία, μυϊκές διαταραχές <i>Σπάνιες:</i> Ραβδομύλωση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	<i>Συχνές:</i> πυρετός, λήθαργος, κόπωση.	<i>Συχνές:</i> 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	<b>Εξάνθημα</b> (συνήθως κηλιδοβλατιδώδες ή κνίδωση)
Γαστρεντερικό σύστημα	<b>Ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος</b> , εξέλκωση του στόματος.
Αναπνευστικό σύστημα	<b>Δύσπνοια, βήχας</b> , πονόλαιμος, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων, αναπνευστική ανεπάρκεια
Διάφορα	<b>Πυρετός, λήθαργος, αίσθημα κακουχίας</b> , οίδημα, λεμφαδενοπάθεια, υπόταση, επιπεφυκίτιδα, αναφυλαξία
Νευρολογικά/Ψυχιατρικά	<b>Κεφαλαλγία</b> , παραισθησία
Αιματολογικά	Λεμφοπενία
Ήπαρ/πάγκρεας	<b>Αυξημένες τιμές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας</b> , ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια
Μυοσκελετικό σύστημα	<b>Μυαλγία</b> , 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 (βλ. 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 και η

αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί στα πλαίσια του συνδρόμου ανοσολογικής αποκατάστασης, ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την εμφάνισή τους, ποικίλει περισσότερο και αυτά τα συμβάντα μπορεί να εμφανιστούν πολλούς 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 λαμβουδίνη 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 λαμβουδίνη ως Κίνεχα 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 οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν έχουν αναγνωριστεί συγκεκριμένα συμπτώματα ή σημεία μετά από οξεία υπερδοσολογία με αβακαβίρη ή λαμβουδίνη, 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 λαμβουδίνη 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: Αντι-ικικά για συστηματική χρήση, αντι-ικικά για την θεραπεία λοιμώξεων από τον HIV, συνδυασμοί, Κωδικός ATC: J05AR02

*Μηχανισμός δράσης:* Η αβακαβίρη και η λαμβουδίνη 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 λαμβουδίνη μεταβολίζονται διαδοχικά από ενδοκυτταρικές κινάσες στις αντίστοιχες 5'-τριφωσφατάσες (TP) οι οποίες είναι τα ενεργά συστατικά. Η λαμβουδίνη -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 αντι-ικική δραστηριότητα γίνεται μέσω ενσωμάτωσης της μονοφωσφορικής μορφής στην ιική αλυσίδα του DNA, που οδηγεί στον τερματισμό της αλυσίδας. Οι τριφωσφατάσες της αβακαβίρης και της λαμβουδίνης καταδεικνύουν σημαντικά μικρότερη σχέση για τις DNA πολυμεράσες των κυττάρων του ξενιστή.

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

#### Αντι-ική δράση in vitro

Έχει δειχθεί ότι τόσο η αβακαβίρη όσο και η λαμβουδίνη αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό εργαστηριακών και κλινικών στελεχών του HIV σε αρκετούς τύπους κυττάρων, περιλαμβανομένων μετασηματισμένων T-κυτταρικών σειρών, κυτταρικών σειρών προερχόμενων από μονοκύτταρα/μακροφάγα και πρωτογενών καλλιέργειών 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% ( $EC_{50}$ ) ή η συγκέντρωση αναστολής κατά 50% ( $IC_{50}$ ) ποίκιλε ανάλογα με τον ιό και το είδος κυττάρου του ξενιστή.

Η μέση  $EC_{50}$  για την αβακαβίρη έναντι εργαστηριακών στελεχών του HIV-1<sub>IIIIB</sub> και HIV-1<sub>HXB2</sub> κυμάνθηκε από 1,4 έως 5,8  $\mu\text{M}$ . Οι διάμεσες ή μέσες τιμές  $EC_{50}$  για τη λαμβουδίνη έναντι εργαστηριακών στελεχών του HIV-1 κυμάνθηκε από 0,007 έως 2,3  $\mu\text{M}$ . Η μέση  $EC_{50}$  έναντι εργαστηριακών στελεχών του HIV-2 (LAV2 και EHO) κυμάνθηκε από 1,57 έως 7.5  $\mu\text{M}$  για την αβακαβίρη και από 0,16 έως 0,51  $\mu\text{M}$  για τη λαμβουδίνη.

Οι τιμές  $EC_{50}$  της αβακαβίρης έναντι των υποτύπων της Ομάδας M (A-G) του HIV-1 κυμάνθηκε από 0,002 έως 1,179  $\mu\text{M}$ , έναντι της Ομάδας O από 0,022 έως 1,21  $\mu\text{M}$  και έναντι των στελεχών του HIV-2, από 0,024 έως 0,49  $\mu\text{M}$ . Για τη λαμβουδίνη, οι τιμές  $EC_{50}$  έναντι των υποτύπων (A-G) του HIV-1 κυμάνθηκαν από 0,001 έως 0,170  $\mu\text{M}$ , έναντι της Ομάδας O από 0,030 έως 0,160  $\mu\text{M}$  και έναντι των στελεχών του HIV-2 από 0,002 έως 0,120  $\mu\text{M}$  σε μονοκύτταρα 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  $EC_{50}$  της τάξης του 0,912  $\mu\text{M}$  (εύρος: 0,493 έως 5,017  $\mu\text{M}$ ) και 1,26  $\mu\text{M}$  (εύρος 0,72 έως 1,91  $\mu\text{M}$ ) αντίστοιχα για την αβακαβίρη, και διάμεσες τιμές  $EC_{50}$  0,429  $\mu\text{M}$  (εύρος: 0,200 έως 2,007  $\mu\text{M}$ ) και 2,38  $\mu\text{M}$  (1,37 έως 3,68  $\mu\text{M}$ ) αντίστοιχα για τη λαμβουδίνη.

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 τρεις περιπτώσεις ότι όλοι οι ιοί ήταν πλήρως ευαίσθητοι τόσο στη αβακαβίρη όσο και στη λαμβουδίνη. 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 Υπότυπος C ή CRF\_AC, n=13) από 37 ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία στην Αφρική και την Ασία, ήταν ευαίσθητα στην αβακαβίρη ( $IC_{50}$  μεταβολή <2.5 φορές) και λαμβουδίνη ( $IC_{50}$  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 δραστηριότητα της λαμβουδίνης ήταν εξαιρετικά ευαίσθητα.

Ο συνδυασμός αβακαβίρης και λαμβουδίνης έχει επιδείξει αντίστοιχη αντι-ική δράση σε κυτταρικές καλλιέργειες έναντι μη-B υπότυπων και στελεχών του HIV-2 με την αντι-ική δράση έναντι των στελεχών υπότυπου B.



## Αντοχή

### *In vivo αντοχή*

Στελέχη του HIV-1 ανθεκτικά στην αβακαβίρη έχουν επιλεγεί *in-vitro* σε φυσικού τύπου στέλεχος του HIV-1 (HXB2) και σχετίστηκαν με ειδικές γονοτυπικές μεταβολές στην περιοχή του κωδικονίου RT (κωδικόνια M184V, K65R, L74V και Y115). Η επιλογή της μετάλλαξης M184V εμφανίστηκε πρώτη και είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση κατά δύο φορές της IC<sub>50</sub>. 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 χρειάστηκαν 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 λαμβουδίνη συσχετίζεται με τη μετάλλαξη M184I, 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 λαμβουδίνη και η μετάλλαξη RT M184I ή V επιλέγεται άμεσα. Η IC<sub>50</sub> για τον άγριο τύπο HXB2 είναι 0,24 έως 0,6 μM, ενώ η IC<sub>50</sub> για HXB2 που περιέχει M184V είναι >100 έως 500 μM.

### Αντι-ικη 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 αντιμετωπίστηκαν με αντιρετροϊκή αγωγή που περιελάμβανε λαμβουδίνη.

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 + Combivir <sup>1</sup>	Αβακαβίρη + λαμβουδίνη + NNRTI	Αβακαβίρη + λαμβουδίνη + 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%) <sup>2</sup>	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 TAM <sup>3</sup>	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

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

2. Περιλαμβάνει τρεις μη ιολογικές αποτυχίες και τέσσερις μη επιβεβαιωμένες ιολογικές αποτυχίες.
3. Αριθμός ασθενών με  $\geq 1$  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 αντιμετωπίστηκαν με αντιρετροϊκή αγωγή που περιελάμβανε λαμβουδίνη και συνεπάγονται υψηλού επιπέδου αντοχή στη λαμβουδίνη. Στοιχεία *in vitro*, τείνουν να υποδείξουν ότι η συνέχιση της λαμβουδίνης σε αντιρετροϊκό σχήμα, παρά την ανάπτυξη της μετάλλαξης M184V, μπορεί να παρέχει υπολειπόμενη αντιρετροϊκή δράση (πιθανώς μέσω εξασθένηση 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 λαμβουδίνη. Επομένως, η διατήρηση της θεραπείας με λαμβουδίνη 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 ( $\leq 3\%$ ). 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 4<sup>η</sup> Εβδομάδα ( $p=0,015$ ) ή 4 ή περισσότερες μεταλλάξεις κατά την μέση 24<sup>η</sup> Εβδομάδα ( $p\leq 0,012$ ). 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 ( $\log_{10}$ 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 TAM. Η φαινοτυπική διασταυρούμενη αντοχή σε άλλους NRTI με μετάλλαξη M184V ή M184I μόνο, είναι περιορισμένη. Η ζιδοβουδίνη, η διδανασίνη, 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, διδανασίνης και λαμιβουδίνης και η M184V μαζί με L74V αυξάνει την διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ αβακαβίρης διδανασίνης 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 δραστηριότητα 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 300 mg δις ημερησίως, σε συνδυασμό με λαμιβουδίνη 300 mg άπαξ ημερησίως και εφιβιρένζη 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 (ITT-e TLOVR άτομα χωρίς προηγούμενη έκθεση σε ART).**

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

Υπήρξε χαμηλή παρόμοια συνολική πιθανότητα εμφάνισης ιολογικής αποτυχίας (ικό φορτίο > 50 αντίγραφα/ml) και στις δύο ομάδες (άπαξ και δις ημερησίως) 10% και 8% αντίστοιχα. Στο μικρό μέγεθος 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 Κίνεξα 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/λαμβουδίνης (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 ITT – πληθυσμός που έλαβε θεραπεία, ελλειπή 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
<b>Συνολική ανταπόκριση (στρωματοποιημένη με βάση την αρχική τιμή HIV-1 RNA)</b>	231/343 (68%)	205/343 (60%)	232/345 (67%)	200/345 (58%)
<b>Ανταπόκριση με βάση την αρχική τιμή HIV-1 RNA &lt;100.000 αντίγραφα/ml</b>	134/188 (71%)	118/188 (63%)	141/205 (69%)	119/205 (58%)
<b>Ανταπόκριση με βάση την αρχική τιμή HIV-1 RNA ≥100.000 αντίγραφα/ml</b>	97/155 (63%)	87/155 (56%)	91/140 (65%)	81/140 (58%)

Σε αμφοτέρωτα 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 αβακαβίρη/λαμιβουδίνη ή εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη σε συνδυασμό με ανοιχτή εφραβιρένζη ή αταζαναβίρη/ριτοναβίρη, σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη που δεν έχουν λάβει ποτέ θεραπεία. Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν 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 σχετίστηκε με στατιστικά σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο ιολογικής αποτυχίας συγκριτικά με την εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη (ορίστηκε ως ικό φορτίο >1000 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 ικό 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 ικού φορτίου, λόγω των διαφορών που παρατηρήθηκαν στην αποτελεσματικότητα. Τα άτομα της ομάδας χαμηλού ικού φορτίου παρέμειναν στη μελέτη υπό διπλή-τυφλή θεραπεία.

Η ανάλυση δεδομένων από άτομα της ομάδας χαμηλού ικού 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 εφραβιρένζη 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/εμτρισιταβίνης (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), έκαστο χορηγούμενο άπαξ ημερησίως με εφραβιρένζη (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**

	<b>ABC/3TC + EFV (N =192)</b>	<b>TDF/FTC + EFV (N =193)</b>
<b>Συνολική ανταπόκριση</b>	114/192 (59%)	137/193 (71%)
<b>Ανταπόκριση σε σχέση με την αρχική τιμή HIV-1 RNA &lt;100,000 αντίγραφα/mL</b>	61/95 (64%)	62/83 (75%)
<b>Ανταπόκριση σε σχέση με την αρχική τιμή HIV-1 RNA ≥100,000 αντίγραφα/mL</b>	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 Κίνεχα 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 Κίνεχα μία φορά την ημέρα, είτε αβακαβίρη 300 mg δύο 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 Κίνεχα δεν ήταν κατώτερη από την ομάδα της αβακαβίρης σε συνδυασμό με λαμιβουδίνη δύο φορές την ημέρα (AAUCMB, -1,65 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml έναντι -1,83 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml αντιστοίχως, 95% CI -0,13, 0,38). Το ποσοστό των ασθενών με HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml (56% 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 Κίνεχα 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 Κίνεχα συσχετίστηκε 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 υποκειμένη θεραπεία (OBT) ταξινομήθηκε σε πίνακα. Αξιολογήθηκε επίσης η επίπτωση που έχουν στην ανταπόκριση στην αβακαβίρη ή την λαμιβουδίνη ο αριθμός των μείζονων μεταλλάξεων όπως ορίστηκαν κατά IAS-USA και των μεταλλάξεων που σχετίζονται με πολλαπλή-NRTI αντίσταση κατά την έναρξη της μελέτης. Ο GSS υπολογίστηκε 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 υπολογίστηκαν 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)				ABC BID +3TC QD (n=88)
	Αριθμός Μεταλλάξεων κατά την έναρξη <sup>1</sup>				
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%)
<b>Όλες</b>	<b>47/94 (50%)</b>	<b>30/94 (32%)</b>	<b>17/94 (18%)</b>	<b>0</b>	<b>41/88 (47%)</b>

<sup>1</sup> Μείζονες μεταλλάξεις όπως ορίστηκαν κατά IAS-USA για Αβακαβίρη ή Λαμβουδίνη 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)				ABC BID+ 3TC QD + EFV QD (N=386)
	Αριθμός Μεταλλάξεων κατά την έναρξη <sup>1</sup>				
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%)
<b>Όλες</b>	<b>60/125 (48%)</b>	<b>59/125 (47%)</b>	<b>1/125 (&lt;1%)</b>	<b>0</b>	<b>60/120 (50%)</b>

<sup>1</sup>Μείζονες μεταλλάξεις όπως ορίστηκαν κατά IAS-USA (Δεκ 2009) για Αβακαβίρη ή Λαμβουδίνη

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Στα πλαίσια μία τυχαιοποιημένης, πολυκεντρικής, ελεγχόμενης μελέτης σε παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη από HIV, πραγματοποιήθηκε μία σύγκριση ενός σχήματος που περιελάμβανε χορήγηση αβακαβίρης και λαμβουδίνης μία φορά την ημέρα έναντι δύο φορές 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 λαμβουδίνη δύο φορές την ημέρα, 669 κατάλληλοι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε σε συνέχιση

της λήψης δύο φορές την ημέρα, ή σε μετάβαση σε σχήμα αβακαβίρης και λαμβουδίνης χορηγούμενου μία φορά την ημέρα για τουλάχιστον 96 εβδομάδες επιπλέον. Από τον πληθυσμό αυτόν, 104 ασθενείς, οι οποίοι ζύγιζαν τουλάχιστον 25 kg, έλαβαν 600 mg αβακαβίρης και 300 mg λαμβουδίνης ως Κίνεχα 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 / λαμβουδίνης 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 φορές την ημέρα, δεν εντόπισαν σημαντική επίδραση του φύλου, της ηλικίας, ή του ικού φορτίου κατά την τυχαιοποίηση. Τα συμπεράσματα υποστήριξαν τη μη κατωτερότητα ανεξάρτητα από τη μέθοδο ανάλυσης.

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

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το δισκίο σταθερού συνδυασμού αβακαβίρης/λαμβουδίνης (FDC) έχει αποδειχθεί βιοϊσοδύναμο με τη χορήγηση λαμβουδίνης 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 λαμβουδίνης (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 ( $C_{max}$ ), κάθε συστατικού. Η λήψη τροφής δεν επηρέασε κλινικά σημαντικά τη χορήγηση FDC. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το FDC μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς φαγητό. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της λαμβουδίνης και της αβακαβίρης περιγράφονται παρακάτω.

### Απορρόφηση

Μετά τη χορήγηση από το στόμα η αβακαβίρη και η λαμβουδίνη απορροφούνται ταχέως και καλά από το γαστρεντερικό σωλήνα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα των από το στόμα χορηγούμενων αβακαβίρης και λαμβουδίνης σε ενήλικες είναι περίπου 83% και 80-85% αντιστοίχως. Η μέση διάρκεια των μέγιστων συγκεντρώσεων στον ορό ( $t_{max}$ ) είναι περίπου 1,5 ώρα και 1,0 ώρα για την αβακαβίρη και τη λαμβουδίνη αντιστοίχως. Έπειτα από μια δόση 600 mg αβακαβίρης, η μέση (CV)  $C_{max}$  είναι 4,26 μg/ml (28%) και η μέση (CV)  $AUC_{\infty}$  είναι 11,95 μg.h/ml (21%). Έπειτα από χορήγηση από το στόμα πολλαπλών δόσεων λαμβουδίνης 300 mg μια φορά την ημέρα για 7 ημέρες, η μέση (CV) σταθερής κατάστασης  $C_{max}$  είναι 2,04 μg/ml (26%) και η μέση (CV)  $AUC_{24}$  είναι 8,87 μg.h/ml (21%).

### Κατανομή

Μελέτες με ενδοφλέβια χορήγηση αβακαβίρης και λαμβουδίνης 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 λαμβουδίνη 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 λαμβουδίνη διαπερνούν το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και φθάνουν στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY). Μελέτες με αβακαβίρη έχουν δείξει ότι ο λόγος ENY προς πλάσμα AUC για την αβακαβίρη είναι μεταξύ 30 και 44%. Οι παρατηρούμενες τιμές των μέγιστων συγκεντρώσεων είναι 9 φορές μεγαλύτερες από το IC<sub>50</sub> 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 ENY/πλάσμα της λαμβουδίνης, 2-4 ώρες μετά τη χορήγηση από το στόμα ήταν περίπου 12%. Η αληθινή έκταση της διείσδυσης της λαμβουδίνης 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 λαμβουδίνης αποτελεί μικρή μόνο οδό αποβολής. Η λαμβουδίνη αποβάλλεται κυρίως αναλλοίωτη με νεφρική απέκκριση. Η πιθανότητα των μεταβολικών αλληλεπιδράσεων με τη λαμβουδίνη 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 το 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 λαμβουδίνης είναι 5 - 7 ώρες. Η μέση τιμή της συστηματικής κάθαρσης της λαμβουδίνης 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 λαμβουδίνης επηρεάζεται από τη νεφρική δυσλειτουργία. Το Κίνεξα 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 (AUC<sub>24,ss</sub> + 32%, C<sub>max24,ss</sub> + 99% και C<sub>trough</sub> + 18%) συγκριτικά με το σχήμα 300 mg δύο φορές την ημέρα. Για ασθενείς που λαμβάνουν λαμβουδίνη 300 mg μία φορά την ημέρα, η τελική ενδοκυτταρική ημιζωή της λαμβουδίνης -TP παρατάθηκε στις 16-19 ώρες, σε σύγκριση με τις 5-7 ώρες που ήταν ο χρόνος ημίσειας ζωής της λαμβουδίνης στο πλάσμα. Σε μία διασταυρούμενη μελέτη 60 υγιών εθελοντών, οι ενδοκυτταρικές φαρμακοκινητικές παράμετροι της λαμβουδίνης-TP ήταν παρόμοιοι (AUC<sub>24,ss</sub> και C<sub>max24,ss</sub>) ή χαμηλότεροι (C<sub>trough</sub> - 24%) για το σχήμα της λαμβουδίνης 300 mg μία φορά την ημέρα συγκριτικά με το σχήμα της λαμβουδίνης 150 mg δύο φορές την ημέρα. Συνολικά τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν τη χρήση λαμβουδίνης 300 mg και αβακαβίρης 600 mg μία 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- Βλ. Κλινική εμπειρία).

## Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Φαρμακοκινητικά δεδομένα έχουν ληφθεί για την αβακαβίρη και τη λαμβουδίνη 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% CI) 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 λαμβουδίνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από την ηπατική δυσλειτουργία.

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

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Τα φαρμακοκινητικά στοιχεία έχουν ληφθεί για την αβακαβίρη και τη λαμβουδίνη 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 λαμβουδίνη δείχνουν ότι οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα (AUC) αυξάνονται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία λόγω της μειωμένης κάθαρσης. Το Κίνεχα 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.

### *Παιδιά*

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 AUC<sub>24</sub> με τη χορήγηση της ίδιας συνολικής ημερησίας δόσης δύο φορές την ημέρα τόσο για το πόσιμο διάλυμα όσο και για τα δισκία.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της λαμβουδίνης (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 AUC<sub>24</sub> με τη χορήγηση της ίδιας συνολικής ημερησίας 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 λαμβουδίνης στα ζώα.

### Μεταλλαξιογόνος και καρκινογόνος δράση

Σε βακτηριακές δοκιμές, ούτε η αβακαβίρη ούτε η λαμβουδίνη 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 λαμβουδίνης ήταν αρνητικά.

Η λαμβουδίνη δεν έχει δείξει κάποια γονοτοξική δραστηριότητα 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 λαμβουδίνης. Σε μακροχρόνιες μελέτες με από του στόματος χορήγηση για πιθανότητα καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντίκια, η λαμβουδίνη δεν εμφάνισε τέτοιου είδους δράση. Μελέτες καρκινογένεσης με από του στόματος χορήγηση αβακαβίρης σε ποντίκια και αρουραίους έδειξαν αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης κακοήθων και καλοήθων όγκων. Κακοήθεις όγκοι εμφανίσθηκαν στον αδένα της ακροποσθίας στα αρρένα 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 πθήκους. 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 λαμβουδίνη και η αβακαβίρη φάνηκαν ότι διαπερνούν τον πλακούντα.

Η λαμβουδίνη 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 λαμβουδίνης.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πυρήνας του δισκίου  
στεατικό μαγνήσιο  
μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο

Επικάλυψη του δισκίου  
Opadry Orange YS-1-13065-A που περιέχει:  
υπρομελλόζη  
διοξείδιο τιτανίου  
πολυαιθυλενογλυκόλη 400  
πολυσορβικό 80  
κίτρινο FCF (E110)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

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

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

30 αδιαφανή λευκά δισκία (PVC/PVDCAluminium/Paper) σε συσκευασία κυψέλης ανθεκτικής στο άνοιγμα από παιδιά.

Πολυσυσκευασίες που περιέχουν 90 (3 συσκευασίες των 30) αδιαφανή λευκά δισκία (PVC/PVDCAluminium/Paper) σε συσκευασία κυψέλης ανθεκτικής στο άνοιγμα από παιδιά.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Ολλανδία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/04/298/002  
EU/1/04/298/003

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Δεκεμβρίου 2004  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 17 Νοεμβρίου 2014

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(ων) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Glaxo Wellcome S.A.,  
Avenida de Extremadura 3,  
09400 Aranda de Duero Burgos,  
Ισπανία

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφο 4.2)

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν οι ημερομηνίες για την υποβολή μιας ΕΠΠΑ και την επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

**Το ΣΔΚ της ΕΕ για τα προϊόντα που περιέχουν αβακαβίρη (Ziagen, Kivexa και Trizivir) περιλαμβάνει το ακόλουθο σχέδιο ελαχιστοποίησης του κινδύνου σε σχέση με την αντίδραση υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη, η οποία αποτελεί σημαντικό αναγνωρισμένο κίνδυνο:**

<b>Ανησυχία για την Ασφάλεια</b>	<b>Υπερευαισθησία στην αβακαβίρη (περιλαμβανομένου του κινδύνου μείωσης της κλινικής επαγρύπνησης για την αντίδραση υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη που ακολουθεί την εξέταση για HLA-B*5701)</b>
<b>Δραστηριότητες ρουτίνας ελαχιστοποίησης του κινδύνου</b>	Η ΠΧΠ της ΕΕ παρέχει λεπτομερείς πληροφορίες και συμβουλές σχετικά με την αντίδραση υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη.
<b>Επιπρόσθετη δραστηριότητα ελαχιστοποίησης του κινδύνου</b>	<p><b>Σκοπός και αιτιολογία:</b> Αυξημένη κατανόηση και επίγνωση της αντίδρασης υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη.</p> <p><b>Προτεινόμενες ενέργειες:</b> Παροχή επικαιροποιημένου εκπαιδευτικού υλικού για την αντίδραση υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη για τους επαγγελματίες υγείας στις χώρες όπου ο ΚΑΚ έχει άδεια κυκλοφορίας για την αβακαβίρη.</p> <p><b>Κριτήρια που πρέπει να χρησιμοποιούνται για την επικύρωση της επιτυχίας της προτεινόμενης δραστηριότητας ελαχιστοποίησης του κινδύνου:</b> Η εφαρμογή του εκπαιδευτικού προγράμματος θα παρακολουθείται από τον ΚΑΚ μέσω ελέγχου.</p> <p><b>Προτεινόμενη περίοδος αναθεώρησης:</b> Το υλικό θα αναθεωρείται ετησίως.</p>

Το Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα για την Αντίδραση Υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη είναι σε εφαρμογή από την πρώτη έγκριση της αβακαβίρης ως παρασκεύασμα με μία μόνο δραστική ουσία, ZIAGEN (ΗΠΑ Δεκέμβριος 1998, ΕΕ Ιούλιος 1999).

**Βασικά στοιχεία περιλαμβανόμενα στο εκπαιδευτικό υλικό** που αυξάνουν την κατανόηση και την επίγνωση της αντίδρασης υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη και επεκτείνουν τις πληροφορίες που περιλαμβάνονται ήδη στην παρούσα εγκεκριμένη ΠΧΠ της ΕΕ:

### 1. Διάγνωση της αντίδρασης υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη

**Μείζονα συμπτώματα που σχετίζονται με την αντίδραση υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη** είναι πυρετός (~80%), εξάνθημα (~70%), γαστρεντερικά συμπτώματα (>50%) όπως ναυτία, κοιλιακό άλγος, έμετος και διάρροια, γενικευμένη κακουχία, κόπωση και κεφαλαλγία (~50%) και άλλα συμπτώματα (~30%) όπως αναπνευστικά συμπτώματα, συμπτώματα από το βλεννογόνο και μυοσκελετικά.

**Με βάση τα ανωτέρω, οι ασθενείς συμβουλεύονται να επικοινωνήσουν με το γιατρό τους αμέσως, για να αποφασισθεί αν θα πρέπει να διακόψουν τη λήψη αβακαβίρης εάν υπάρχει:**

- παρουσία δερματικού εξανθήματος Η
- ανάπτυξη 1 ή περισσότερων συμπτωμάτων από τουλάχιστον 2 από τις ακόλουθες ομάδες:
  - Πυρετός
  - Δύσπνοια, πονόλαιμος ή βήχας
  - Ναυτία ή έμετος ή διάρροια ή κοιλιακό άλγος
  - Ακραία κόπωση ή γενικευμένο άλγος ή γενικό αίσθημα αδιαθεσίας

### 2. Φαρμακογενετικός έλεγχος

Το HLA-B\*5701 είναι ο μόνος ταυτοποιημένος φαρμακογενετικός δείκτης που σταθερά σχετίζεται με την κλινική διάγνωση μίας αντίδρασης υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη. Ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς με υποψία αντίδρασης υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη μπορεί να μην έχουν το αλληλίο HLA-B\*5701.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με αβακαβίρη, οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να πραγματοποιήσουν εξέταση για το HLA-B\*5701. Η κατάσταση του HLA-B\*5701 πρέπει πάντοτε να τεκμηριώνεται και να εξηγείται στον ασθενή πριν από την έναρξη της θεραπείας. Η κλινική διάγνωση της υποψίας υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη παραμένει η βάση για τη λήψη κλινικής απόφασης. Η εξέταση του HLA-B\*5701 για τον κίνδυνο υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη δεν θα πρέπει ποτέ να



αντικαταστήσει την κατάλληλη κλινική επαγρύπνηση και την διαχείριση ασθενούς σε άτομα που λαμβάνουν αβακαβίρη. Εάν η υπερευαισθησία στην αβακαβίρη δεν μπορεί να αποκλειστεί σε κλινικό επίπεδο, η αβακαβίρη θα πρέπει να διακοπεί οριστικά και δεν πρέπει να επαναχορηγηθεί, ανεξάρτητα από τα αποτελέσματα της εξέτασης για HLA-B\*5701. Η εξέταση συνιστάται επίσης πριν την επανέναρξη της αβακαβίρης σε ασθενείς που δεν είναι γνωστό αν φέρουν το HLA-B\*5701, οι οποίοι προηγουμένως είχαν ανεχτεί την αβακαβίρη.

### **3. Διαχείριση της αντίδρασης υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη**

Ανεξάρτητα από την κατάσταση του HLA-B\*5701 ασθενείς που διαγιγνώσκονται με αντίδραση υπερευαισθησίας πρέπει να διακόπτουν άμεσα την αβακαβίρη. Τα συμπτώματα μπορεί να εμφανισθούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αβακαβίρη, αλλά συνήθως εκδηλώνονται εντός των πρώτων 6 εβδομάδων της θεραπείας. Καθυστέρηση στην διακοπή της θεραπείας με αβακαβίρη μετά την έναρξη της υπερευαισθησίας μπορεί να οδηγήσει σε άμεση και απειλητική για τη ζωή αντίδραση. Μετά τη διακοπή της αβακαβίρης, τα συμπτώματα της αντίδρασης θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τα τοπικά πρότυπα περίθαλψης. Η επαναχορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε μία πιο γρήγορη και σοβαρή αντίδραση, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα, επομένως, η επαναχορήγηση αντενδείκνυται.

### **4. Μελέτες περιπτώσεων υπερευαισθησίας**

Το εκπαιδευτικό υλικό περιλαμβάνει 3 πρότυπες μελέτες περιπτώσεων για να επιδείξουν διαφορετικά κλινικά σενάρια και τη διαχείριση τους.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Κινεχα 600 mg/300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
αβακαβίρη/λαμιβουδίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600 mg αβακαβίρη (ως θειικό άλας) και 300 mg λαμιβουδίνη

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει sunset yellow (E110), βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Ξεκολλήστε την Προειδοποιητική Κάρτα που εσωκλείεται, περιέχει σημαντικές πληροφορίες για την ασφάλεια του προϊόντος

**ΠΡΟΣΟΧΗ!** Σε περίπτωση οποιουδήποτε συμπτώματος που υποδεικνύει αντιδράσεις υπερευαισθησίας, πρέπει ΑΜΕΣΑ να έρθετε σε επαφή με το γιατρό σας.

“Τραβήξτε εδώ”

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Ολλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/04/298/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

kivexa

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**Εξωτερική ετικέτα για τα 90 (3 συσκευασίες των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων) (με Blue Box) τυλιγμένες με διαφανές φύλλο από πλαστικό**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Κινεξα 600 mg/300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
αβακαβίρη/λαμιβουδίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600 mg αβακαβίρη (ως θειικό άλας) και 300 mg λαμιβουδίνη

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει sunset yellow (E110), βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 90 (3 κουτιά που των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**ΠΡΟΣΟΧΗ!** Σε περίπτωση οποιουδήποτε συμπτώματος που υποδεικνύει αντιδράσεις υπερευαισθησίας, πρέπει ΑΜΕΣΑ να έρθετε σε επαφή με το γιατρό σας.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Ολλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/04/298/003

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**Πολυσυσκευασίες των 90 (3 συσκευασίες των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων) – χωρίς blue box – ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ  
30 ΔΙΣΚΙΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Κινεξα 600 mg/300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
αβακαβίρη/λαμβουδίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600 mg αβακαβίρη (ως θειικό άλας) και 300 mg λαμβουδίνη

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει sunset yellow (E110), βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Τμήμα πολλαπλής συσκευασίας, να μην πωλείται χωριστά

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Ξεκολλήστε την Προειδοποιητική Κάρτα που εσωκλείεται, περιέχει σημαντικές πληροφορίες για την ασφάλεια του προϊόντος

**ΠΡΟΣΟΧΗ!** Σε περίπτωση οποιουδήποτε συμπτώματος που υποδεικνύει αντιδράσεις υπερευαισθησίας, πρέπει ΑΜΕΣΑ να έρθετε σε επαφή με το γιατρό σας.

“Τραβήξτε εδώ”



**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Ολλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

kivexa

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΚΥΨΕΛΗΣ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Κινexa 600 mg/300 mg δισκία  
αβακαβίρη/λαμβουδίνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ViiV Healthcare BV

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΚΑΡΤΑ ΔΙΣΚΙΩΝ ΚΙΝΕΧΑ

### ΜΕΡΟΣ 1

**ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ - ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΚΑΡΤΑ**  
**Κινεχα (αβακαβίρη / λαμβουδίνη) δισκία**  
**Να έχετε αυτή την κάρτα συνεχώς μαζί σας**

Καθώς το Κινεχα περιέχει αβακαβίρη μερικοί ασθενείς που λαμβάνουν το Κινεχα μπορεί να αναπτύξουν μία αντίδραση υπερευαισθησίας (σοβαρή αλλεργική αντίδραση) η οποία **μπορεί να είναι επικίνδυνη για τη ζωή** αν συνεχίσετε τη λήψη του Κινεχα.

**ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΗΣΤΕ ΑΜΕΣΩΣ ΜΕ ΤΟ ΓΙΑΤΡΟ ΣΑΣ** για να σας συμβουλευθεί αν θα πρέπει να διακόψετε τη λήψη του Κινεχα εάν:

- 1) παρουσιάσετε **δερματικό εξάνθημα** Ή
- 2) παρουσιάσετε **ένα ή περισσότερα συμπτώματα από τουλάχιστον ΔΥΟ από τις παρακάτω κατηγορίες:**
  - πυρετός
  - δύσπνοια, πονόλαιμος ή βήχας
  - ναυτία ή έμετος ή διάρροια ή κοιλιακό άλγος
  - μεγάλη κόπωση ή γενικευμένο άλγος ή γενικός αίσθημα αδιαθεσίας

Εάν έχετε διακόψει τη λήψη του Κινεχα λόγω αυτής της αντίδρασης, **ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΞΑΝΑΛΑΒΕΤΕ ΠΟΤΕ** το Κινεχα ή άλλο φάρμακο που περιέχει αβακαβίρη (π.χ. Ziagen, **Triumeq** ή Trizivir), γιατί **μέσα σε λίγες ώρες** μπορεί να προκύψει μία απειλητική για τη ζωή πτώση της πίεσης του αίματός σας ή θάνατος.

(βλέπε πίσω μέρος κάρτας)

### ΜΕΡΟΣ 2

Θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με το γιατρό σας αν νομίζετε ότι αναπτύσσετε αντίδραση υπερευαισθησίας στο Κινεχα. Γράψτε τα στοιχεία του γιατρού σας παρακάτω:

Γιατρός: ..... Τηλ: .....

**Σε περίπτωση που ο γιατρός σας δεν είναι διαθέσιμος, πρέπει επειγόντως να αναζητήσετε εναλλακτική ιατρική συμβουλή (π.χ. το τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου).**

Για γενικές πληροφορίες σχετικά με το Κινεχα, επικοινωνήστε με ..... [εισαγωγή επωνυμίας και αριθμού τηλεφώνου της τοπικής εταιρείας]

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### **Κίνεχα 600 mg/300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία αβακαβίρη/λαμιβουδίνη**

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ — Αντιδράσεις υπερευαισθησίας**

**Το Κίνεχα περιέχει αβακαβίρη** (που αποτελεί επίσης δραστική ουσία σε φάρμακα όπως το **Trizivir**, το **Triumeq** και το **Ziagen**). Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν αβακαβίρη, αναπτύσσουν **αντίδραση υπερευαισθησίας** (μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση), η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή εάν συνεχίσουν να λαμβάνουν προϊόντα που περιέχουν αβακαβίρη.

**Πρέπει να διαβάσετε προσεκτικά όλες τις πληροφορίες 'Αντιδράσεις υπερευαισθησίας' στο πλαίσιο στην Παράγραφο 4.**

Στη συσκευασία του Κίνεχα συμπεριλαμβάνεται μια **Προειδοποιητική Κάρτα**, που υπενθυμίζει σε εσάς και στο ιατρικό προσωπικό για την υπερευαισθησία στην αβακαβίρη. **Αφαιρέστε αυτή την κάρτα και έχετε την συνεχώς μαζί σας.**

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Κίνεχα και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Κίνεχα
3. Πώς να πάρετε το Κίνεχα
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Κίνεχα
6. Περιεχόμενο συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Κίνεχα και ποια είναι η χρήση του**

**Το Κίνεχα χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον Ιό της Ανοσοανεπάρκειας του Ανθρώπου (Human Immunodeficiency Virus, HIV) σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά βάρους τουλάχιστον 25 kg.**

Το Κίνεχα περιέχει δύο δραστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από HIV: αβακαβίρη και λαμιβουδίνη. Αυτές ανήκουν σε μία ομάδα αντιρετροϊκών φαρμάκων, που ονομάζονται *νουκλεοσιδικά ανάλογα, αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI)*.

Το Κίνεχα δεν θεραπεύει πλήρως τη λοίμωξη με HIV. Μειώνει την ποσότητα του ιού στον οργανισμό σας και τη διατηρεί σε χαμηλό επίπεδο. Αυξάνει επίσης τον αριθμό των κυττάρων CD4 στο αίμα σας. Τα κύτταρα CD4 αποτελούν έναν τύπο λευκών αιμοσφαιρίων που είναι σημαντικά στο να βοηθούν τον οργανισμό σας να καταπολεμήσει τη λοίμωξη.

Δεν ανταποκρίνονται όλοι με τον ίδιο τρόπο στη θεραπεία με Κίνεχα. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την αποτελεσματικότητα της θεραπείας σας.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζεται πριν πάρετε το Kivexa

### Μην πάρετε το Kivexa:

- Σε περίπτωση **αλλεργίας** (*υπερευαισθησίας*) στην αβακαβίρη (ή οποιοδήποτε άλλο φάρμακο που περιέχει αβακαβίρη — όπως το **Trizivir**, το **Triumeq** ή το **Ziagen**), ή οποιοδήποτε από τα άλλα συστατικά αυτού του φαρμάκου (παρατίθενται στην Παράγραφο 6)

**Διαβάστε προσεκτικά όλες τις πληροφορίες σχετικά με τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην Παράγραφο 4.**

**Συνεννοηθείτε με το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς. Μην πάρετε το Kivexa.**

### Προσέξτε ιδιαίτερα με το Kivexa

Ορισμένα άτομα που λαμβάνουν Kivexa ή άλλες συνδυασμένες θεραπείες για HIV διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Χρειάζεται να προσέχετε τους πρόσθετους κινδύνους:

- εάν έχετε **μέτρια ή σοβαρή ηπατική νόσο**
- εάν είχατε ποτέ **ηπατοπάθεια**, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας B ή C (εάν έχετε λοίμωξη από ηπατίτιδα B μη σταματήσετε το Kivexa χωρίς τη συμβουλή του γιατρού σας, γιατί η ηπατίτιδα μπορεί να επανέλθει)
- εάν είστε πολύ **υπέρβαρος** (ειδικά εάν είστε γυναίκα)
- εάν έχετε **πρόβλημα με τους νεφρούς σας**  
**Ενημερώστε το γιατρό σας εάν ισχύει οποιοδήποτε από τα παραπάνω για εσάς προτού να χρησιμοποιήσετε το Kivexa.** Μπορεί να χρειαστείτε επιπλέον εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων των αιματολογικών εξετάσεων, για όσο διάστημα λαμβάνετε την αγωγή σας. **Βλ. Παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες.**

### Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη

Ακόμα και οι ασθενείς που δεν έχουν το γονίδιο HLA-B\*5701 ενδέχεται να αναπτύξουν **αντίδραση υπερευαισθησίας** (μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση).

**Διαβάστε προσεκτικά όλες τις πληροφορίες σχετικά με τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην Παράγραφο 4 του παρόντος φύλλου οδηγιών χρήσης.**

### Κίνδυνος καρδιακής προσβολής

Δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η αβακαβίρη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής προσβολής.

**Ενημερώστε το γιατρό σας** εάν έχετε καρδιολογικά προβλήματα, εάν καπνίζετε ή εάν έχετε άλλες ασθένειες που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιοπάθειας, όπως υψηλή αρτηριακή πίεση ή διαβήτη. Μην διακόψετε τη λήψη του Kivexa εκτός και αν το συστήσει ο γιατρός σας.

### Προσέξτε ώστε να εντοπίσετε σημαντικά συμπτώματα

Ορισμένοι ασθενείς που παίρνουν φάρμακα για τη λοίμωξη με HIV εμφανίζουν άλλες παθήσεις, ενδεχομένως σοβαρές. Πρέπει να γνωρίζετε ποια είναι τα σημαντικά σημεία και συμπτώματα που θα πρέπει να εντοπίζετε για όσο διάστημα λαμβάνετε το Kivexa.

**Διαβάστε τις πληροφορίες "Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της συνδυασμένης αγωγής κατά του HIV" στην Παράγραφο 4 του παρόντος φύλλου οδηγιών χρήσης.**

### Προστατεύστε τους άλλους ανθρώπους

- Η λοίμωξη με HIV μεταδίδεται μέσω της σεξουαλικής επαφής με κάποιον που έχει μολυνθεί, ή με μεταφορά μολυσμένου αίματος (για παράδειγμα χρησιμοποιώντας τις κοινές βελόνες). Υπάρχει πιθανότητα να μεταδώσετε τον HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με το γιατρό σας σχετικά με

τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποτροπή της μετάδοσης της λοίμωξης σε άλλους ανθρώπους.

### **Άλλα φάρμακα και Κίνεχα**

**Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα** ή εάν έχετε πάρει κάποια πρόσφατα, συμπεριλαμβανομένων σκευασμάτων με βότανα ή άλλων φαρμάκων που έχετε αγοράσει χωρίς συνταγή γιατρού.

Θυμηθείτε να ενημερώσετε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας εάν ξεκινήσετε να παίρνετε κάποιο νέο φάρμακο ενώ παίρνετε Κίνεχα.

### **Αυτά τα φάρμακα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με Κίνεχα:**

- εμπρισιταβίνη, για την αντιμετώπιση της **λοίμωξης με HIV**
- άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λαμβουδίνη, για την αντιμετώπιση της **λοίμωξης με HIV ή λοίμωξης από ηπατίτιδα Β**
- υψηλές δόσεις **τριμεθοπρίμης/σουλφομεθοξαζόλης**, ενός αντιβιοτικού.
- κλαδριβίνη, χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της **λευχαιμίας εκ τριχοτών κυττάρων**  
**Ενημερώστε το γιατρό σας** εάν λαμβάνετε θεραπεία με οποιοδήποτε από τα παραπάνω.

### **Ορισμένα φάρμακα αλληλεπιδρούν με το Κίνεχα**

Σε αυτά περιλαμβάνονται:

- **φαινυτοΐνη** για την αντιμετώπιση της **επιληψίας**.  
**Ενημερώστε το γιατρό σας** εάν παίρνετε φαινυτοΐνη. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να σας παρακολουθεί ενώ παίρνετε Κίνεχα.
- **μεθαδόνη**, χρησιμοποιούμενη ως **υποκατάστατο ηρωίνης**. Η αβακαβίρη αυξάνει το ρυθμό με τον οποίο απομακρύνεται από τον οργανισμό η μεθαδόνη. Εάν παίρνετε μεθαδόνη, θα ελεγχθείτε για τυχόν συμπτώματα στέρησης. Ενδέχεται να χρειαστεί να αλλάξει η δόση της μεθαδόνης σας.  
**Ενημερώστε το γιατρό σας** εάν παίρνετε μεθαδόνη.
- φάρμακα (συνήθως υγρά), που περιέχουν **σορβιτόλη και άλλες σακχαροαλκοόλες** (όπως ξυλιτόλη, μαννιτόλη, λακτιτόλη ή μαλτιτόλη), αν λαμβάνονται τακτικά.  
**Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας** εάν κάνετε θεραπεία με κάποιο από αυτά.

### **Κύηση**

**Η χρήση του Κίνεχα δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης.** Το Κίνεχα και παρόμοια φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες σε αγέννητα μωρά. **Αν έχετε λάβει το Κίνεχα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει να κάνετε τακτικές εξετάσεις αίματος και άλλους διαγνωστικούς ελέγχους προκειμένου να παρακολουθεί την ανάπτυξη του παιδιού σας.** Σε παιδιά των οποίων οι μητέρες έλαβαν NRTIs κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το όφελος της προστασίας από τον HIV υπερέχει του κινδύνου ενδεχόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.

### **Θηλασμός**

**Οι γυναίκες που είναι HIV-οροθετικές δεν πρέπει να θηλάζουν,** λόγω του κινδύνου μετάδοσης του HIV στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος. Μία μικρή ποσότητα των συστατικών του Κίνεχα μπορεί επίσης να περάσει στο μητρικό γάλα.

Εάν θηλάζετε ήδη ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε:

**Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.**

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Κίνεχα μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδέχεται να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

**Συζητήστε με το γιατρό σας** σχετικά με την ικανότητα να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα ενώ λαμβάνετε το Κίνεχα.

### **Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά των δισκίων Κίνεχα**

Το Κίνεχα περιέχει μία χρωστική που ονομάζεται sunset yellow (E110), αυτή σε ορισμένα άτομα μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

### **3. Πώς να πάρετε το Κίνεχα**

**Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας.** Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

**Η συνιστώμενη δόση του Κίνεχα για ενήλικες, εφήβους και παιδιά με σωματικό βάρος ίσο ή μεγαλύτερο από 25 kg είναι ένα δισκίο μία φορά την ημέρα.**

Να καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα με λίγο νερό. Το Κίνεχα μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

#### **Διατηρείτε τακτική επικοινωνία με το γιατρό σας**

Το Κίνεχα συμβάλει στον έλεγχο της πάθησης σας. Πρέπει να το λαμβάνετε καθημερινά προκειμένου να εμποδίσετε την επιδείνωση της νόσου σας. Ενδέχεται να εμφανίσετε άλλες λοιμώξεις και νόσους που σχετίζονται με τη λοίμωξη από HIV.

**Να είστε σε επικοινωνία με το γιατρό σας και μη διακόψετε τη λήψη του Κίνεχα χωρίς τη σύστασή του.**

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Κίνεχα από την κανονική**

Εάν τυχαία πάρετε μεγαλύτερη δόση Κίνεχα από την κανονική, ενημερώστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας ή απευθυνθείτε στο πλησιέστερο τμήμα επειγόντων περιστατικών ενός νοσοκομείου για περαιτέρω συστάσεις.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Κίνεχα**

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, πάρτε τη μόλις το θυμηθείτε. Κατόπιν, συνεχίστε τη θεραπεία σας όπως πριν.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Είναι σημαντικό να παίρνετε τακτικά Κίνεχα, διότι εάν το παίρνετε σε ακανόνιστα διαστήματα, μπορεί να είναι πιθανότερο να εμφανίσετε αντίδραση υπερευαισθησίας.

#### **Εάν έχετε σταματήσει να παίρνετε Κίνεχα**

Εάν σταματήσατε να παίρνετε Κίνεχα για κάποιο λόγο — ειδικά διότι νομίζετε ότι παρουσιάζετε ανεπιθύμητες ενέργειες ή διότι έχετε κάποια άλλη ασθένεια:

**Ενημερώστε το γιατρό σας πριν ξεκινήσετε πάλι να το παίρνετε.** Ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν τα συμπτώματά σας σχετίζονται με κάποια αντίδραση υπερευαισθησίας. Εάν ο γιατρός νομίζει ότι μπορεί να σχετίζονταν, **θα σας πει να μην πάρετε ποτέ Κίνεχα ή οποιοδήποτε άλλο φάρμακο περιέχει αβακαβίρη (π.χ. Trizivir, Triumeq ή Ziagen).** Είναι σημαντικό να ακολουθήσετε αυτή τη συμβουλή.

Εάν ο γιατρός σας συστήσει να ξεκινήσετε να παίρνετε πάλι Κίνεχα, μπορεί να σας ζητηθεί να λάβετε τις πρώτες σας δόσεις σε ένα μέρος στο οποίο θα έχετε εύκολη πρόσβαση σε ιατρική φροντίδα εάν τη χρειαστείτε.

### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**



Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενώ παίρνετε θεραπεία για HIV, μπορεί να είναι δύσκολο να εντοπιστεί εάν ένα σύμπτωμα αποτελεί ανεπιθύμητη ενέργεια του Κίνεχα ή άλλων φαρμάκων που παίρνετε ή είναι αποτέλεσμα της ίδιας της νόσου του HIV. **Επομένως, είναι πολύ σημαντικό να ενημερώνετε το γιατρό σας για οποιεσδήποτε μεταβολές στην κατάσταση της υγείας σας.**

Ακόμα και οι ασθενείς που δεν έχουν το γονίδιο HLA-B\*5701 ενδέχεται να αναπτύξουν **αντίδραση υπερευαισθησίας** (μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση), η οποία περιγράφεται στο παρόν φύλλο οδηγιών στο πλαίσιο με τίτλο «Αντιδράσεις υπερευαισθησίας».

**Είναι πολύ σημαντικό να διαβάσετε και να κατανοήσετε τις πληροφορίες σχετικά με αυτή την ανεπιθύμητη αντίδραση.**

**Όπως οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται παρακάτω για το Κίνεχα, έτσι μπορούν να αναπτυχθούν και άλλες καταστάσεις κατά τη συνδυασμένη θεραπεία για HIV.**

Είναι σημαντικό να διαβάσετε τις πληροφορίες παρακάτω στην παρούσα παράγραφο «Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της συνδυασμένης θεραπείας για HIV».

#### **Αντιδράσεις υπερευαισθησίας**

**Το Κίνεχα περιέχει αβακαβίρη** (που αποτελεί επίσης δραστική ουσία σε φάρμακα όπως το **Trizivir**, το **Triumeq** και το **Ziagen**). Η αβακαβίρη μπορεί να προκαλέσει μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση που είναι γνωστή ως αντίδραση υπερευαισθησίας. Αυτές οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν παρατηρηθεί πιο συχνά σε άτομα που λαμβάνουν φάρμακα τα οποία περιέχουν αβακαβίρη.

#### **Ποιος παρουσιάζει αυτές τις αντιδράσεις;**

Οποιοσδήποτε παίρνει Κίνεχα θα μπορούσε να αναπτύξει μία αντίδραση υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη.

Είναι πιθανότερο να αναπτύξετε αυτή την αντίδραση εάν έχετε το γονίδιο **HLA-B\*5701** (αλλά μπορεί να παρουσιάσετε μία αντίδραση ακόμη κι εάν δεν διαθέτετε αυτό το γονίδιο). Πρέπει να έχετε εξεταστεί για αυτό το γονίδιο πριν σας χορηγηθεί Κίνεχα. **Εάν γνωρίζετε ότι έχετε αυτό το γονίδιο, ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε Κίνεχα.**

Περίπου 3 έως 4 ανά 100 ασθενείς που έλαβαν αβακαβίρη σε μία κλινική μελέτη, οι οποίοι δεν είχαν το γονίδιο HLA-B\*5701 ανέπτυξαν αντίδραση υπερευαισθησίας.

#### **Ποια είναι τα συμπτώματα;**

Τα συχνότερα συμπτώματα είναι:

- πυρετός (υψηλή θερμοκρασία) και **δερματικό εξάνθημα**.

**Άλλα** συχνά συμπτώματα είναι:

- ναυτία (τάση προς εμετό), έμετος, διάρροια, πόνος στην κοιλιά (στομάχι), σοβαρή κόπωση.

Άλλα συμπτώματα περιλαμβάνουν:

Πόνους στις αρθρώσεις ή τους μύες, οίδημα στο λαιμό, λαχάνιασμα, πονόλαιμο, βήχα, περιστασιακές κεφαλαλγίες, φλεγμονή του οφθαλμού (επιπεφυκίτιδα), στοματικά έλκη, χαμηλή αρτηριακή πίεση, μυρμηγκιασμα ή μούδιασμα των χεριών ή των ποδιών.

## **Πότε παρουσιάζονται αυτές οι αντιδράσεις;**

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να ξεκινήσουν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Κίνεχα, αλλά είναι πιθανότερες κατά τις πρώτες 6 εβδομάδες θεραπείας.

### **Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας:**

- 1** εάν παρουσιάσετε **δερματικό εξάνθημα** Ή
- 2** εάν παρουσιάσετε **συμπτώματα από τουλάχιστον 2 από τις εξής ομάδες:**
  - πυρετός
  - λαχάνιασμα, πονόλαιμος ή βήχας
  - ναυτία ή έμετος, διάρροια ή πόνος στην κοιλιά
  - σοβαρή κόπωση ή σοβαρός πόνος ή γενική αίσθηση αδιαθεσίας.

**Ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει τη διακοπή της λήψης Κίνεχα.**

### **Εάν σταματήσατε να παίρνετε Κίνεχα**

Εάν σταματήσατε να παίρνετε Κίνεχα λόγω μιας αντίδρασης υπερευαισθησίας, **δεν πρέπει ΠΟΤΕ ΞΑΝΑ να πάρετε Κίνεχα ή κάποιο άλλο φάρμακο που περιέχει αβακαβίρη (π.χ. Trizivir, Triumeq ή Ziagen)**. Εάν το κάνετε, μέσα σε λίγες ώρες, μπορεί να μειωθεί επικίνδυνα η αρτηριακή σας πίεση, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο.

Εάν έχετε σταματήσει να παίρνετε Κίνεχα για κάποιο λόγο — ειδικά διότι νομίζετε ότι παρουσιάζετε ανεπιθύμητες ενέργειες ή διότι έχετε κάποια άλλη ασθένεια:

**Ενημερώστε το γιατρό σας πριν ξεκινήσετε πάλι.** Ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν τα συμπτώματα σας σχετίζονται με κάποια αντίδραση υπερευαισθησίας. Εάν ο γιατρός νομίζει ότι μπορεί να σχετίζονται, **θα σας πει τότε να μην πάρετε ποτέ Κίνεχα ή οποιοδήποτε άλλο φάρμακο περιέχει αβακαβίρη (π.χ. Trizivir, Triumeq ή Ziagen)**. Είναι σημαντικό να ακολουθήσετε αυτή τη συμβουλή.

Περιστασιακά, έχουν αναπτυχθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε άτομα που ξεκινούν πάλι τη λήψη προϊόντων που περιέχουν αβακαβίρη, τα οποία όμως είχαν μόνο ένα σύμπτωμα στην Προειδοποιητική Κάρτα πριν διακόψουν τη λήψη τους.

Πολύ σπάνια, ασθενείς που στο παρελθόν είχαν λάβει φάρμακα που περιέχουν αβακαβίρη χωρίς να εμφανίσουν κανένα σύμπτωμα υπερευαισθησίας, ανέπτυξαν αντίδραση υπερευαισθησίας κατά την επανέναρξη αυτών των φαρμάκων.

Εάν ο γιατρός σας συστήσει να ξεκινήσετε να παίρνετε πάλι Κίνεχα, μπορεί να σας ζητηθεί να λάβετε τις πρώτες σας δόσεις σε ένα μέρος στο οποίο θα έχετε εύκολη πρόσβαση σε ιατρική φροντίδα εάν τη χρειαστείτε.

Η συσκευασία του Κίνεχα περιέχει μία **Προειδοποιητική Κάρτα**, για να υπενθυμίζει σε εσάς και στο ιατρικό προσωπικό τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας. **Αφαιρέστε αυτή την κάρτα και έχετε την πάντα μαζί σας.**

**Εάν έχετε υπερευαισθησία στο Κίνεχα, επιστρέψτε όλα τα μη χρησιμοποιημένα δισκία Κίνεχα για ασφαλή απόρριψη.** Συμβουλευτείτε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.

### **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 10** άτομα:

- αντίδραση υπερευαισθησίας
- πονοκέφαλος
- έμετος
- τάση προς έμετο (ναυτία)
- διάρροια
- στομαχικός πόνος
- απώλεια όρεξης

- κόπωση, απώλεια ενέργειας
- πυρετός (*υψηλή θερμοκρασία*)
- γενική αίσθηση αδιαθεσίας
- δυσκολία στον ύπνο (*αϋπνία*)
- πόνος στους μυς και δυσφορία
- πόνος στις αρθρώσεις
- βήχας
- ερεθισμένη μύτη ή καταρροή
- δερματικό εξάνθημα
- απώλεια μαλλιών (*αλωπεκία*)

#### **Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 100** άτομα και μπορεί να φανούν σε αιματολογικές εξετάσεις:

- χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (*αναιμία*) ή χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (*ουδετεροπενία*)
- αύξηση του επιπέδου των ηπατικών ενζύμων.
- μείωση του αριθμού των κυττάρων που συμμετέχουν στην πήξη του αίματος (*θρομβοπενία*)

#### **Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 1.000** άτομα:

- ηπατικές διαταραχές, όπως ίκτερος, διογκωμένο ήπαρ ή λιπώδες ήπαρ, φλεγμονή (*ηπατίτιδα*).
- φλεγμονή του παγκρέατος (*παγκρεατίτιδα*)
- διάσπαση μυϊκού ιστού

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες, που μπορεί να εντοπιστούν στις εξετάσεις αίματος είναι:

- αύξηση ενός ενζύμου που ονομάζεται *αμυλάση*.

#### **Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 10.000** άτομα:

- μυρμηγκιασμα ή μούδιασμα του βραχίονα, της κνήμης, των χεριών ή των ποδιών
- αίσθηση αδυναμίας στα άκρα
- δερματικό εξάνθημα, που μπορεί να σχηματίσει φλύκταινες και να μοιάζει με μικρούς στόχους (κεντρικές σκούρες κηλίδες περικλειόμενες από μία πιο χλωμή περιοχή με έναν σκούρο δακτύλιο γύρω από το περίγραμμα) (*πολύμορφο ερύθημα*)
- ένα γενικευμένο εξάνθημα με φλύκταινες και δέρμα που ξεφλουδίζει, ιδιαίτερα γύρω από το στόμα, τη μύτη, τα μάτια και τα γεννητικά όργανα (*σύνδρομο Stevens-Johnson*) και μία πιο σοβαρή μορφή που προκαλεί το ξεφλούδισμα του δέρματος σε ποσοστό μεγαλύτερο από 30 % της επιφάνειας του σώματος (*τοξική επιδερμική νεκρόλυση*).
- γαλακτική οξέωση (περίσσεια γαλακτικού οξέος στο αίμα)

**Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε επειγόντως με ένα γιατρό.**

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες, που μπορεί να εντοπιστούν στις εξετάσεις αίματος είναι:

- αδυναμία του μυελού των οστών να παράγει νέα ερυθρά αιμοσφαίρια (*αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς*)

#### **Εάν παρουσιάσετε ανεπιθύμητες ενέργειες**

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή σας δημιουργεί πρόβλημα, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, **παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.**

## Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της συνδυαστικής αγωγής κατά του HIV

Η συνδυαστική θεραπεία που συμπεριλαμβάνει Κινεχα μπορεί να προκαλέσει την ανάπτυξη άλλων καταστάσεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με HIV.

### Συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής

#### Μπορεί να παρατηρηθεί έξαρση παλαιότερων λοιμώξεων

Οι ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV (AIDS) έχουν εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα και αυξημένες πιθανότητες να παρουσιάσουν σοβαρές λοιμώξεις (ευκαιριακές λοιμώξεις). Αυτές οι λοιμώξεις μπορεί να είναι «σιωπηρές» και να μην ανιχνεύονται από το εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα προτού ξεκινήσει η θεραπευτική αγωγή. Μετά την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής, το ανοσοποιητικό σύστημα δυναμώνει και μπορεί να καταπολεμήσει τις λοιμώξεις, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα λοίμωξης ή φλεγμονής. Τα συμπτώματα συνήθως περιλαμβάνουν **πυρετό**, και ορισμένα από τα ακόλουθα:

- πονοκέφαλο
- στομαχικό πόνο
- δυσκολία στην αναπνοή

Σε σπάνιες περιπτώσεις, καθώς το ανοσοποιητικό σύστημα δυναμώνει, μπορεί να επιτεθεί σε υγιή σωματικό ιστό (*αυτοάνοσες διαταραχές*). Τα συμπτώματα των αυτοάνοσων διαταραχών μπορεί να αναπτυχθούν πολλούς μήνες αφότου ξεκινήσετε να παίρνετε το φάρμακο για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- αίσθημα παλμών (ταχύς ή ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός) ή τρόμο
- υπερκινητικότητα (υπερβολική ανησυχία και κίνηση)
- αδυναμία που αρχίζει από τα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος

**Εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής ή εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα:**

**Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.** Μην πάρετε άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της λοίμωξης χωρίς να συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

#### Μπορεί να παρουσιάσετε προβλήματα των οστών

Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυαστική αγωγή κατά του HIV αναπτύσσουν μια πάθηση που καλείται *οστεονέκρωση*. Κατά την πάθηση αυτή, μέρη του οστίτη ιστού νεκρώνονται λόγω ανεπαρκούς αιμάτωσης. Οι ασθενείς ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυτής της πάθησης:

- εάν λαμβάνουν συνδυαστική αγωγή για μεγάλο χρονικό διάστημα
- εάν λαμβάνουν συγχρόνως αντιφλεγμονώδη φάρμακα που ονομάζονται κορτικοστεροειδή
- εάν καταναλώνουν οινοπνευματώδη
- εάν το ανοσοποιητικό τους σύστημα είναι πολύ εξασθενημένο
- εάν είναι υπέρβαροι.

#### Στα σημεία της οστεονέκρωσης συμπεριλαμβάνονται:

- δυσκαμψία των αρθρώσεων
- άλγος και πόνος (κυρίως στο ισχίο, το γόνατο ή τον ώμο)
- δυσχέρεια στις κινήσεις.

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα:

**Ενημερώστε το γιατρό σας.**

#### Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσετε το Κίνεχα

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείται αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Κίνεχα

Η δραστική ουσία σε κάθε Κίνεχα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο είναι 600 mg αβακαβίρης (ως θειική αβακαβίρη) και 300 mg λαμβουδίνης.

Τα άλλα συστατικά είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, νατριούχο γλυκολικό άμυλο και στεατικό μαγνήσιο στον πυρήνα του δισκίου. Η επικάλυψη του δισκίου περιέχει Opadry Orange YS-1-13065-A που περιέχει υπρομελλόζη, διοξείδιο του τιτανίου, πολυαιθυλενογλυκόλη 400, πολυσορβικό 80 και κίτρινο FCF (E110).

### Εμφάνιση του Κίνεχα και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Κίνεχα, φέρουν τυπωμένο ανάγλυφα το διακριτικό “GS FC2” στη μία πλευρά. Είναι πορτοκαλί και σχήματος καψακίου και διατίθενται σε κουτιά με blister, που περιέχουν 30 δισκία και σε πολυσυσκευασία κουτιών με blister που περιέχουν 90 (3 x 30) δισκία.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

ViiV Healthcare BV, Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist, Ολλανδία

### Παρασκευαστής

Glaxo Wellcome S.A., Avenida de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero Burgos, Ισπανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

#### België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare sprl/bvba  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

#### Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

#### България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

#### Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare sprl/bvba  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

**Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
cz.info@gsk.com

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Deutschland**

ViiV Healthcare GmbH  
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10  
viiiv.med.info@viiivhealthcare.com

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
estonia@gsk.com

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: + 34 902 051 260  
es-ci@viiivhealthcare.com

**France**

ViiV Healthcare SAS  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969  
Infomed@viiivhealthcare.com

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 385 1 6051 999

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l  
Tel: + 39 (0)45 9212611

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0)30 6986060  
contact-nl@viiivhealthcare.com

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**Portugal**

VIIIVHIV HEALTHCARE,  
UNIPESSOAL, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.com

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.  
Tel: + 4021 3028 208

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
repcia.sk@gsk.com

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 39 70 00

gskcyprus@gsk.com

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB

Tel: + 46 (0)8 638 93 00

info.produkt@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: + 371 67312687

lv-epasts@gsk.com

**United Kingdom**

ViiV Healthcare UK Limited

Tel: + 44 (0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις:**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>