

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

## **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Ziagen 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

## **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

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

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

## **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Τα διχοτομούμενα δισκία είναι κίτρινα, αμφίκυρτα, σχήματος κάψουλας και φέρουν τυπωμένο ανάγλυφα και στις δύο πλευρές το διακριτικό GX 623.

Το δισκίο μπορεί να διαιρεθεί σε δύο ίσα μέρη.

## **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Ziagen ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες για τη θεραπεία της λοίμωξης, που προκαλείται από τον Ιό της Ανοσολογικής Ανεπάρκειας του Ανθρώπου (HIV) σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

Τα οφέλη του Ziagen καταδεικνύονται κυρίως βάσει των αποτελεσμάτων κλινικών δοκιμών με θεραπεία συνδυασμού που διεξήχθησαν με σχήμα χορηγούμενο δύο φορές την ημέρα σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν λάβει ποτέ αντιρετροϊκή θεραπεία (βλέπε παράγραφο 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**

Το Ziagen θα πρέπει να συνταγογραφείται από έμπειρους ιατρούς στην αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης.

Το Ziagen μπορεί να ληφθεί πριν ή μετά το φαγητό.

Για να διασφαλισθεί η χορήγηση ολόκληρης της δόσης, το(α) δισκίο(α) πρέπει ιδανικά να καταπίνεται(ονται) χωρίς να θρυμματισθεί(ούν).

Το Ziagen διατίθεται επίσης ως πόσιμο διάλυμα για χρήση σε παιδιά ηλικίας άνω των τριών μηνών και βάρους μικρότερου των 14 kg και σε ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν δισκία.

Εναλλακτικά, για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν δισκία, το(α) δισκίο(α) μπορεί(ούν) να θρυμματισθεί(ούν) και να προστεθεί(ούν) σε μια μικρή ποσότητα ημιστερεάς τροφής ή υγρού, που πρέπει να καταπίνεται ολόκληρη αμέσως (βλέπε παράγραφο 5.2).

#### Ενήλικες, έφηβοι και παιδιά (βάρους τουλάχιστον 25 kg):

Η συνιστώμενη δόση του Ziagen είναι 600 mg την ημέρα. Η δόση αυτή μπορεί να χορηγηθεί είτε 300 mg (ένα δισκίο) δύο φορές την ημέρα ή 600mg (δύο δισκία) μία φορά την ημέρα (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

#### Παιδιά (βάρους μικρότερου των 25 kg):

Για τα δισκία Ziagen συνιστάται να καθορίζεται το δοσολογικό σχήμα ανάλογα με το βάρος.

*Παιδιά βάρους  $\geq 20$  kg έως  $< 25$  kg:* Η συνιστώμενη δόση είναι 450 mg ημερησίως. Η δόση αυτή μπορεί να χορηγηθεί είτε ως 150 mg (μισό δισκίο) λαμβανόμενα το πρωί και 300 mg (ένα ολόκληρο δισκίο) λαμβανόμενα το βράδυ, ή ως 450 mg (ενάμισι δισκίο) λαμβανόμενα μία φορά την ημέρα.

*Παιδιά βάρους 14 έως  $< 20$  kg:* Η συνιστώμενη δόση είναι 300 mg ημερησίως. Η δόση αυτή μπορεί να χορηγηθεί είτε ως 150 mg (μισό δισκίο) δύο φορές την ημέρα ή ως 300 mg (ένα ολόκληρο δισκίο) μία φορά την ημέρα.

*Παιδιά ηλικίας μικρότερης των τριών μηνών:* Η κλινική εμπειρία σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των τριών μηνών είναι περιορισμένη και δεν επαρκεί για να γίνουν ειδικές συστάσεις ως προς τη δοσολογία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Οι ασθενείς που μεταβαίνουν από δοσολογικό σχήμα δις ημερησίως χορήγησης σε δοσολογικό σχήμα άπαξ ημερησίως χορήγησης, θα πρέπει να λάβουν τη συνιστώμενη δόση από το σχήμα της άπαξ ημερησίως χορήγησης (όπως περιγράφεται παραπάνω) περίπου 12 ώρες μετά την τελευταία δόση του σχήματος της δις ημερησίως χορήγησης και κατόπιν να συνεχίσουν να λαμβάνουν τη συνιστώμενη δόση από το σχήμα της άπαξ ημερησίως χορήγησης (όπως περιγράφεται παραπάνω) περίπου κάθε 24 ώρες. Κατά τη μετάβαση πίσω σε σχήμα δις ημερησίως χορήγησης, οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν τη συνιστώμενη δόση από το σχήμα της δις ημερησίως χορήγησης περίπου 24 ώρες μετά την τελευταία δόση από το σχήμα της άπαξ ημερησίως χορήγησης.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Νεφρική ανεπάρκεια*

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας του Ziagen σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, η χορήγηση του Ziagen δεν συνιστάται σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (βλέπε παράγραφο 5.2).

##### *Ηπατική ανεπάρκεια*

Η αβακαβίρη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. Δεν είναι δυνατόν να γίνει συγκεκριμένη σύσταση δοσολογίας για ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh κλίμακα 5-6). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, επομένως η χρήση της αβακαβίρης δεν συνιστάται εκτός αν κριθεί αναγκαία. Εάν η αβακαβίρη χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια απαιτείται στενή παρακολούθηση συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των επιπέδων της αβακαβίρης στο πλάσμα αν είναι εφικτό (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

##### *Ηλικιωμένοι*

Δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα φαρμακοκινητικά δεδομένα για ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην αβακαβίρη 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

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 Ziagen 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., Kivexa, Trizivir, Triumeq)
- Σε περίπτωση που πιθανολογείται HSR, **η χορήγηση του Ziagen θα πρέπει να διακόπτεται χωρίς καθυστέρηση**, ακόμα και εν απουσία του αλληλίου HLA-B\*5701. Η καθυστέρηση στη διακοπή της θεραπείας με Ziagen μετά την εμφάνιση υπερευαισθησίας μπορεί να οδηγήσει σε απειλητική για τη ζωή αντίδραση.
- Μετά από τη διακοπή της θεραπείας με Ziagen για λόγους πιθανολογούμενης HSR, το **Ziagen ή οποιοδήποτε άλλο φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει αβακαβίρη** (π.χ., Kivexa, 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 Ziagen.

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 αντιδράσεις υπερευαισθησίας 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 σχετικά με αυτή την HSR επιδεινώνονται με τη συνέχιση της θεραπείας και μπορεί να αποβούν απειλητικά για τη ζωή του ασθενή. Αυτά τα συμπτώματα συνήθως παύουν με τη διακοπή της 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 ένα περιβάλλον όπου υπάρχει άμεσα διαθέσιμη ιατρική βοήθεια.

#### 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 νουκλεοσ(τ)ιδικά 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 όψιμης έναρξης (υπερτονία, σπασμοί, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Δεν είναι γνωστό επί του παρόντος, αν τέτοιες νευρολογικές διαταραχές είναι παροδικές ή μόνιμες. Τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για οποιοδήποτε παιδί που εκτέθηκε *in utero* σε νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα, το οποίο παρουσιάζει σοβαρά κλινικά ευρήματα αγνώστου αιτιολογίας, ιδίως νευρολογικά ευρήματα. Τα ευρήματα αυτά δεν επηρεάζουν τις παρούσες εθνικές συστάσεις για τη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας σε έγκυες γυναίκες, προκειμένου να προληφθεί η κάθετη μετάδοση του ιού HIV.

#### 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 θεραπεία αβακαβίρης είναι αβέβαιη.

### Θεραπεία με τρία νουκλεοσίδια

Σε ασθενείς με υψηλό ιικό φορτίο (>100.000 αντίγραφα/ml) η επιλογή του τριπλού συνδυασμού με αβακαβίρη, λαμβουδίνη και ζιδοβουδίνη χρειάζεται ειδική θεώρηση (βλέπε παράγραφο 5.1)

Υπάρχουν αναφορές ιολογικής αποτυχίας σε υψηλή συχνότητα και εμφάνιση αντοχής σε πρώιμο στάδιο, όταν η αβακαβίρη συνδυάστηκε με δισοπροξιλική φουμαρική τενοφοβίρη και λαμβουδίνη σαν σχήμα χορηγούμενο μία φορά την ημέρα.

### Ηπατική νόσος

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Ziagen δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σημαντικές υποκείμενες ηπατικές δυσλειτουργίες. Το Ziagen δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (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 ιό της χρόνιας ηπατίτιδας B ή C

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

### Νεφρική νόσος

Το Ziagen δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (βλέπε παράγραφο 5.2).

### 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 carinii*. 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.

### Ευκαιριακές λοιμώξεις

Ασθενείς που λαμβάνουν το Ziagen ή οποιαδήποτε άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία, είναι δυνατόν να συνεχίσουν να αναπτύσσουν ευκαιριακές λοιμώξεις και άλλες επιπλοκές της HIV λοίμωξης. Επομένως θα πρέπει να συνεχίσουν να παρακολουθούνται κλινικά από ιατρούς έμπειρους στη θεραπεία ασθενών με νόσους που σχετίζονται με την HIV λοίμωξη.

### Μετάδοση

Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

### Έμφραγμα του Μυοκαρδίου

Μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει μία συσχέτιση μεταξύ εμφράγματος του μυοκαρδίου και χρήσης αβακαβίρης. Αυτοί που μελετήθηκαν, ήταν κυρίως ασθενείς που είχαν προηγούμενη εμπειρία από αντιρετροϊκά. Δεδομένα από κλινικές δοκιμές έδειξαν περιορισμένο αριθμό εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και δεν μπορούν να αποκλείσουν μία μικρή αύξηση του κινδύνου. Συνολικά τα διαθέσιμα δεδομένα από ομάδες παρατήρησης και από τυχαιοποιημένες δοκιμές, δείχνουν κάποια ανακολουθία, έτσι ώστε δεν μπορούν να επιβεβαιώσουν ούτε να απορρίψουν μία αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ θεραπείας με αβακαβίρη και κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου. Επί του παρόντος δεν υπάρχει τεκμηριωμένος βιολογικός μηχανισμός που να εξηγεί μία πιθανή αύξηση του κινδύνου. Όταν συνταγογραφείται το Ziagen 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).

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

Σύμφωνα, με τα αποτελέσματα *in vitro* πειραμάτων και των γνωστών κύριων μεταβολικών οδών της αβακαβίρης, η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων που σχετίζονται με την ομάδα ενζύμων P450, όπου εμπλέκεται η αβακαβίρη και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, είναι μικρή. Το P450 δεν παίζει κάποιο σπουδαίο ρόλο στο μεταβολισμό της αβακαβίρης και η αβακαβίρη δεν αναστέλλει το μεταβολισμό που καταλύεται από το ένζυμο CYP 3A4. Επίσης απεδείχθη *in vitro* ότι η αβακαβίρη σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις, δεν αναστέλλει τα ένζυμα CYP 3A4, CYP 2C9 ή CYP 2D6. Δεν παρατηρήθηκε σε κλινικές δοκιμές, επαγωγή του ηπατικού μεταβολισμού. Επομένως, υπάρχει μικρή πιθανότητα για αλληλεπιδράσεις με αντιρετροϊκούς PI και με άλλα ιατρικά προϊόντα που μεταβολίζονται από τα κυρίως ένζυμα της ομάδας P450. Οι κλινικές δοκιμές απέδειξαν ότι δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ αβακαβίρης, ζιδοβουδίνης και λαμβουδίνης.

Ισχυροί ενζυματικοί επαγωγείς όπως η ριφαμπικίνη, η φαινοβαρβιτάλη και η φαινοτοΐνη μπορεί να μειώσουν ελαφρώς τις συγκεντρώσεις της αβακαβίρης στο πλάσμα, μέσω της δράσης τους στις UDP-γλυκουρονυλτρανσφεράσες.

*Αιθανόλη:* Ο μεταβολισμός της αβακαβίρης αλλάζει με την ταυτόχρονη χρήση αιθανόλης με αποτέλεσμα μία αύξηση του AUC της αβακαβίρης κατά περίπου 41%. Αυτά τα ευρήματα δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικά, δεδομένου του προφίλ ασφαλείας της αβακαβίρης. Η αβακαβίρη δεν έχει καμία επίδραση στο μεταβολισμό της αιθανόλης.

*Μεθαδόνη:* Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη, η συγχρόνηση 600 mg αβακαβίρης δύο φορές την ημέρα με μεθαδόνη έδειξε 35% μείωση στη  $C_{max}$  της αβακαβίρης και μια ώρα καθυστέρηση στη  $t_{max}$ , αλλά η AUC παρέμεινε αμετάβλητη. Οι μεταβολές στη φαρμακοκινητική της αβακαβίρης δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Σε αυτή τη μελέτη η αβακαβίρη αύξησε την μέση συστηματική κάθαρση της μεθαδόνης κατά 22%. Η επαγωγή των μεταβολικών ενζύμων του φαρμάκου επομένως δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Ασθενείς που θεραπεύονται με μεθαδόνη και αβακαβίρη πρέπει να παρακολουθούνται για εμφάνιση συμπτωμάτων στέρησης, που αποτελούν ένδειξη υποδοσολόγησης καθώς περιστασιακά ίσως χρειασθεί επαναπροσδιορισμός της χορηγούμενης δόσης της μεθαδόνης.

*Ρετινοειδείς ενώσεις:* Οι ρετινοειδείς ενώσεις αποβάλλονται μέσω της αλκοολικής δεϋδρογενάσης. Είναι πιθανή η αλληλεπίδραση με την αβακαβίρη, όμως δεν έχει μελετηθεί.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Κατά γενικό κανόνα, όταν αποφασίζεται η χρήση αντιρετροϊκών παραγόντων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης σε έγκυες γυναίκες και κατά συνέπεια, για τη μείωση του κινδύνου της κάθετης μετάδοσης του HIV στο νεογνό, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τόσο τα δεδομένα από μελέτες ζώων, όσο και η κλινική εμπειρία σε εγκύους.

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τοξικότητα σε αναπτυσσόμενα έμβρυα ηλικίας μικρότερης και μεγαλύτερης των 2 μηνών, σε αρουραίους, όχι όμως σε κουνέλια (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η αβακαβίρη έχει αποδειχθεί ως καρκινογόνος σε ζωικά μοντέλα (βλέπε παράγραφο 5.3). Η κλινική σημασία αυτών των δεδομένων στον άνθρωπο είναι άγνωστη. Μεταφορά μέσω πλακούντα της αβακαβίρης και/ ή των σχετιζόμενων μεταβολιτών της έχει δείχθει ότι συμβαίνει στον άνθρωπο.

Σε έγκυες γυναίκες, περισσότερες από 800 εκβάσεις μετά από έκθεση πρώτου τριμήνου και περισσότερες από 1000 εκβάσεις μετά από έκθεση δεύτερου και τρίτου τρίμηνου δεν υποδεικνύουν δυσμορφική και εμβρυϊκή/νεογνική επίδραση της αβακαβίρης. Ο κίνδυνος εμφάνισης δυσπλασιών είναι απίθανος για τους ανθρώπους με βάση αυτά τα δεδομένα.

##### Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία

Νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα έχουν δείξει in vitro και in vivo ότι προκαλούν ποικίλου βαθμού βλάβη των μιτοχονδρίων. Υπήρξαν αναφορές για μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε HIV αρνητικά βρέφη τα οποία είχαν εκτεθεί ενδομήτρια 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. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για



την ασφάλεια της αβακαβίρης όταν χορηγείται σε βρέφη ηλικίας κάτω των 3 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 η αβακαβίρη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

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

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### **4.8** **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Για πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί, δεν είναι σαφές αν οφείλονται στο Ziagen, στην μεγάλη ποικιλία φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης ή αν οφείλονται στη ίδια τη νόσο.

Πολλές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω 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 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.

Πολλές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν ήταν περιοριστικές για τη θεραπεία Η ακόλουθη συνθήκη έχει χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση τους: - 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).

#### Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

*Συχνές:* ανορεξία

*Πολύ σπάνιες:* γαλακτική οξέωση

#### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

*Συχνές:* κεφαλαλγία

#### Γαστρεντερικές διαταραχές

*Συχνές:* ναυτία, έμετος, διάρροια

*Σπάνιες:* παγκρεατίτιδα

#### Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

*Συχνές:* εξάνθημα (χωρίς συστηματικά συμπτώματα)

*Πολύ σπάνιες:* πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση

#### Γενικές διαταραχές και ενοχλήσεις στη θέση χορήγησης

*Συχνές:* πυρετός, λήθαργος, κόπωση

Περιγραφή Επιλεγμένων Ανεπιθύμητων Ενεργειών

### Αντιδράσεις υπερευαισθησίας 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
Ουρολογία	Αυξημένη τιμή κρεατινίνης, νεφρική ανεπάρκεια.

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

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

### *Μεταβολικές παράμετροι*

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

### *Σύνδρομο Ανοσολογικής Αποκατάστασης*

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα (βλέπε παράγραφο 4.4). 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

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).

#### Μεταβολές των τιμών στις βιοχημικές εξετάσεις

Σε κλινικές δοκιμές σε ελεγχόμενο περιβάλλον, μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές συσχετιζόμενες με τη θεραπεία με Zidgen, δεν ήταν συχνές, ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη συχνότητα, μεταξύ των ασθενών που έλαβαν Zidgen και εκείνων της ομάδας ελέγχου.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

1.206 παιδιατρικοί ασθενείς με λοίμωξη από HIV ηλικίας 3 μηνών έως 17 ετών εντάχθηκαν στη Μελέτη ARROW (COL105677), από τους οποίους 669 έλαβαν αβακαβίρη και λαμβουδίνη μία ή δύο φορές την ημέρα (βλέπε παράγραφο 5.1). Δεν εντοπίστηκαν πρόσθετα ζητήματα σχετικά με την ασφάλεια σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν δόση μία ή δύο φορές την ημέρα σε σύγκριση με τους ενήλικες.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562, Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +30 21 32040380/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr> (για την Ελλάδα), των Φαρμακευτικών Υπηρεσιών, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs) (για την Κύπρο).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε κλινικές δοκιμές έχουν χορηγηθεί σε ασθενείς, εφάπαξ δόσεις μέχρι και 1200 mg και ημερήσιες δόσεις μέχρι και 1800 mg αβακαβίρης. Δεν αναφέρθηκαν επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες από αυτές που αναφέρθηκαν σε φυσιολογικές δόσεις. Οι επιδράσεις υψηλότερων δόσεων δεν είναι γνωστές. Σε περίπτωση υπερβολικής λήψης, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για ενδείξεις τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 4.8) και θα πρέπει να εφαρμόζεται η καθιερωμένη υποστηρικτική θεραπεία όπου χρειάζεται. Δεν είναι γνωστό αν η αβακαβίρη μπορεί να απεκκριθεί με περιτοναϊκή κάθαρση ή αιμοδιύλιση.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: νουκλεοσιδικοί αναστολείς ανάστροφης μεταγραφάσης, Κωδικός ATC: J05A F06.

## Μηχανισμός δράσης

Η αβακαβίρη είναι ένας NRTI. Είναι ένας ισχυρός εκλεκτικός αναστολέας των HIV-1 και HIV-2. Η αβακαβίρη μεταβολίζεται ενδοκυτταρικά στο δραστικό συστατικό του που είναι η 5-τριφωσφορική καρβοβίρη (TP). Μελέτες *in vitro* απέδειξαν ότι ο μηχανισμός δράσης του ως προς τον HIV, είναι η αναστολή του ενζύμου ανάστροφης μεταγραφάσης του HIV, ένα γεγονός που προκαλεί τερματισμό της αλύσου και διακοπή του κύκλου πολλαπλασιασμού του ιού. Η αντϊική δράση της αβακαβίρης σε κυτταρική καλλιέργεια δεν ανταγωνίστηκε όταν συνδυάστηκε με τους νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) διδανοσίνη, εμπρισιταβίνη, λαμβουδίνη, σταβουδίνη, τενοφοβίρη ή ζιδοβουδίνη, η τον μη νουκλεοσιδικό αναστολέα της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI) νεβιραπίνη, ή τον αναστολέα πρωτεάσης (PI) αμπρεναβίρη.

## Αντοχή

### *In vitro* αντοχή:

Έχουν απομονωθεί *in vitro* στελέχη του HIV-1, ανθεκτικά στην αβακαβίρη, τα οποία συνδέονται με ειδικές γονοτυπικές αλλαγές στην περιοχή του κωδικονίου της ανάστροφης μεταγραφάσης RT (κωδικόνια M184V, K65R, L74V και Y115F). Η ιολογική αντοχή στην αβακαβίρη αναπτύσσεται σχετικά αργά *in vitro* και απαιτεί πολλαπλές μεταλλάξεις για μία κλινικά σημαντική αύξηση του EC<sub>50</sub> ως προς τον αρχέγονο τύπο του ιού.

### *In vivo* αντοχή (Ασθενείς που δεν έχουν λάβει ποτέ θεραπεία):

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 την M184V ή την M184I ήταν υψηλή (54%) ενώ λιγότερο συχνή ήταν η επιλογή της L74V (5%), της K65R (1%) και της Y115F (1%) (βλέπε 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 + λαμιβουδίνη + NNRTI	Αβακαβίρη + λαμιβουδίνη + PI (ή PI/ριτοναβίρη)	Σύνολο
Αριθμός ασθενών	282	1094	909	2285
Αριθμός Ιολογικών αποτυχιών	43	90	158	291
Αριθμός των Γονότυπων υπό Θεραπεία	40 (100%)	51 (100%) <sup>2</sup>	141 (100%)	232 (100%)
<b>K65R</b>	0	1 (2%)	2 (1%)	3 (1%)
<b>L74V</b>	0	9 (18%)	3 (2%)	12 (5%)
<b>Y115F</b>	0	2 (4%)	0	2 (1%)
<b>M184V/I</b>	34 (85%)	22 (43%)	70 (50%)	126 (54%)
<b>Μεταλλάξεις TAMs<sup>3</sup></b>	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Το Combivir είναι ένας σταθερής δόσης συνδυασμός λαμιβουδίνης και ζιδοβουδίνης
2. Περιλαμβάνει τρεις μη ιολογικές αποτυχίες και τέσσερις μη επιβεβαιωμένες ιολογικές αποτυχίες.
3. Αριθμός ασθενών με  $\geq 1$  Μεταλλάξεις Θυμιδικών Αναλόγων (TAM).

Οι μεταλλάξεις TAM μπορεί να επιλεγθούν 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 έχουν ήδη λάβει κάποια θεραπεία):

Κλινικά σημαντική μείωση της ευαισθησίας στην αβακαβίρη αναδείχθηκε σε κλινικά στελέχη που απομονώθηκαν 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 γονότυπου (προσαρμοσμένη στις αρχικές τιμές HIV-1 RNA [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 η παρουσία 4 ή περισσότερων μεταλλάξεων 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 αντίσταση στην αβακαβίρη.

Αρχικός Αριθμός Μεταλλάξεων της Ανάστροφης Μεταγραφάσης	Εβδομάδα 4 (n = 166)		
	n	Μέση Μεταβολή vRNA (log <sub>10</sub> c/ml)	Ποσοστό με <400 αντίγραφα/ml vRNA
Καμία	15	-0.96	40%
M184V μόνο	75	-0.74	64%
Μία NRTI μετάλλαξη	82	-0.72	65%
Δύο NRTI-σχετιζόμενες μεταλλάξεις	22	-0.82	32%
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 την M184V με τουλάχιστον άλλη μία εκλεκτική μετάλλαξη στην αβακαβίρη, ή την 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 την K65R αυξάνει την διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ αβακαβίρης, τενοφοβίρης, διδανασίνης και λαμβουδίνης και η M184V μαζί με τη L74V αυξάνει την διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ αβακαβίρης, διδανασίνης και λαμβουδίνης. Η παρουσία της M184V μαζί με την Y115F αυξάνει την διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ αβακαβίρης και λαμβουδίνης. Με τη χρήση των υπάρχοντων συνιστώμενων αλγορίθμων αντοχής μπορεί να καθοδηγηθεί η κατάλληλη χρήση της αβακαβίρης.

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

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η επίδειξη του οφέλους του Ziagen βασίζεται κυρίως στα αποτελέσματα των μελετών οι οποίες διεξήχθησαν σε ενήλικες ασθενείς που δεν είχαν λάβει ποτέ θεραπεία και οι οποίοι χρησιμοποίησαν ένα δοσολογικό σχήμα του Ziagen 300 mg δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με ζιδοβουδίνη και λαμβουδίνη.

#### *Χορήγηση δύο φορές την ημέρα (300 mg):*

- *Ενήλικες που δεν έχουν λάβει ποτέ θεραπεία*

Σε ενήλικες που έλαβαν αβακαβίρη σε συνδυασμό, με λαμβουδίνη και ζιδοβουδίνη, το ποσοστό των ασθενών που το υικό φορτίο ήταν μη-ανιχνεύσιμο (< 400 αντίγραφα/ml) ήταν περίπου 70% (ανάλυση στο σύνολο των ασθενών σε 48 εβδομάδες) με αντίστοιχη αύξηση των κυττάρων CD4.

Στα πλαίσια μίας διπλής – τυφλής, τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής σε ενήλικες, ελεγχόμενης ως προς το εικονικό φάρμακο, μελετήθηκε συγκριτικά ο συνδυασμός αβακαβίρης, λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης, έναντι του συνδυασμού ινδιναβίρης, λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης. Λόγω του υψηλού ποσοστού των περιπτώσεων πρόωρης αποχώρησης από την δοκιμή (το 42% των ασθενών είχε διακόψει την τυχαιοποιημένη αγωγή έως την Εβδομάδα 48), δεν ήταν δυνατόν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα ως προς την ισοδυναμία των δύο σχημάτων κατά την Εβδομάδα 48. Μολονότι η αντι-ικκή δράση των δύο συνδυασμών αποδείχθηκε συγκρίσιμη από άποψη αναλογίας ασθενών με μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο ( $\leq 400$  αντίγραφα/ml, intention to treat analysis (ITT): 47% έναντι 49%, treated analysis (AT): 86% έναντι 94% για τους συνδυασμούς αβακαβίρης και ινδιναβίρης αντίστοιχα), τα αποτελέσματα στο υποσύνολο των ασθενών με αρχικό υψηλό ιικό φορτίο ( $> 100.000$  αντίγραφα/ml) είναι υπέρ του συνδυασμού της ινδιναβίρης (intention to treat analysis (ITT): 46% έναντι 55%, treated analysis (AT): 84% έναντι 93% για τους συνδυασμούς αβακαβίρης και ινδιναβίρης αντίστοιχα).

Σε μια πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη (CNA30024), τυχαιοποιήθηκαν 654 ασθενείς που είχαν μολυνθεί από HIV για να λάβουν είτε αβακαβίρη 300 mg δύο φορές την ημέρα είτε ζιδοβουδίνη 300 mg δύο φορές την ημέρα και τα δύο σε συνδυασμό με λαμβουδίνη 150 mg δύο φορές την ημέρα και εφαιβιρένζη 600 mg μία φορά την ημέρα. Η διάρκεια της διπλής-τυφλής θεραπείας ήταν τουλάχιστον 48 εβδομάδες. Στον αρχικό πληθυσμό εισαγωγής στη μελέτη (Intent-to-treat, ITT), το 70% των ασθενών στην ομάδα της αβακαβίρης, πέτυχε ιολογική ανταπόκριση του HIV-1 RNA πλάσματος  $\leq 50$  αντίγραφα/ml έως την Εβδομάδα 48, σε σύγκριση με το 69% των ασθενών στην ομάδα της ζιδοβουδίνης κατά την Εβδομάδα 48 (εκτίμηση σημείου για τη διαφορά της θεραπείας: 0,8, 95% CI -6,3, 7,9). Στην ανάλυση όσων ολοκλήρωσαν τη μελέτη (As Treated, AT), η διαφορά μεταξύ των δύο θεραπευτικών αγωγών ήταν πιο αισθητή (88% των ασθενών στην ομάδα της αβακαβίρης, συγκριτικά με το 95% των ασθενών στην ομάδα της ζιδοβουδίνης (εκτίμηση σημείου για τη διαφορά της θεραπείας: -6,8, 95% CI -11,8 -1,7). Πάντως και οι δύο αναλύσεις ήταν συμβατές με το συμπέρασμα ότι δεν υπήρχε κατωτερότητα μεταξύ των δύο θεραπευτικών αγωγών.

Η ACTG5095 ήταν μία τυχαιοποιημένη (1:1:1), διπλή, τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που διεξήχθη σε 1147 naïve HIV-1 ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή αγωγή στο παρελθόν, συγκρίνοντας 3 σχήματα: ζιδοβουδίνη (ZDV), λαμβουδίνη (3TC), αβακαβίρη (ABC), εφαιβιρένζη (EFV) έναντι ZDV/3TC/EFV έναντι ZDV/3TC/ABC. Μετά από μια μέση παρακολούθηση 32 εβδομάδων, το τριπλό σχήμα με τα τρία νουκλεοσιδικά ανάλογα ZDV/3TC/ABC έδειξε να μειονεκτεί ιολογικά των άλλων δύο σκελών, ανεξάρτητα από το ιικό φορτίο στην αρχή της μελέτης ( $<$  ή  $> 100.000$  αντίγραφα/ml). 26% των ατόμων στο σκέλος ZDV/3TC/ABC, 16% στο σκέλος ZDV/3TC/EFV και 13% στο σκέλος των 4 φαρμάκων εμφάνισαν ιολογική αποτυχία (HIV RNA  $> 200$  αντίγραφα/ml). Την 48η εβδομάδα η αναλογία ατόμων με HIV RNA  $< 50$  αντίγραφα/ml ήταν 63%, 80% και 86% για τα σκέλη ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV και ZDV/3TC/ABC/EFV αντίστοιχα. Η επιτροπή παρακολούθησης των στοιχείων ασφαλείας της μελέτης διέκοψε το σκέλος ZDV/3TC/ABC σε εκείνο το χρονικό σημείο βάσει της μεγαλύτερης αναλογίας ασθενών με ιολογική αποτυχία. Τα υπόλοιπα σκέλη συνέχισαν σε τυφλή μορφή. Μετά από μία μέση περίοδο παρακολούθησης 144 εβδομάδων, 25% των ατόμων του σκέλους ZDV/3TC/ABC/EFV και 26% του σκέλους ZDV/3TC/EFV κατηγοριοποιήθηκαν ως έχοντα ιολογική αποτυχία. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά ως προς το χρόνο της πρώτης ιολογικής αποτυχίας ( $p=0,73$ , δοκιμασία λογαριθμικής κατάταξης) μεταξύ των 2 σκελών. Σε αυτή τη μελέτη, η προσθήκη ABC στο ZDV/3TC/EFV δεν βελτίωσε σημαντικά την αποτελεσματικότητά.

	ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
--	-------------	-------------	-----------------

Ιολογική αποτυχία (HIV RNA >200 αντίγραφα/ml)	32 εβδομάδες	26%	16%	13%
	144 εβδομάδες	-	26%	25%
Ιολογική επιτυχία (48 εβδομάδες HIV RNA < 50 αντίγραφα/ml)		63%	80%	86%

- *Ενήλικες που έχουν ήδη λάβει κάποια θεραπεία*

Σε ενήλικες που ήδη έχουν λάβει σε μέτριο βαθμό κάποια αντιρετροϊκή θεραπεία, η προσθήκη της αβακαβίρης σε αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού, προσφέρει μέτρια οφέλη στη μείωση του ιικού φορτίου, (μέσος όρος αλλαγής 0,44 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml σε 16 εβδομάδες).

Σε ασθενείς που είχαν λάβει βαριάς μορφής αντιρετροϊκή θεραπεία NRTI, η αποτελεσματικότητα της αβακαβίρης ήταν χαμηλή. Ο βαθμός της ωφέλειας ως μέρος μιας νέας θεραπείας συνδυασμού, εξαρτάται από τη φύση και τη διάρκεια της αρχικής θεραπείας, η οποία μπορεί να είχε επιλεγεί για στελέχη του ιού HIV-1, με διασταυρούμενη ανοχή στην αβακαβίρη.

*Χορήγηση μία φορά την ημέρα (600 mg):*

- *Ενήλικες που δεν έχουν λάβει ποτέ θεραπεία*

Το θεραπευτικό σχήμα της αβακαβίρης μία φορά την ημέρα υποστηρίζεται από μια πολυκεντρική, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη διάρκειας 48 εβδομάδων (CNA30021) σε 770 ενήλικες που είχαν μολυνθεί από HIV και οι οποίοι δεν είχαν λάβει ποτέ θεραπεία. Αυτοί οι ασθενείς ήταν πρώτιστα ασυμπτωματικοί ασθενείς HIV+ σταδίου A κατά το Centre for Disease Control and Prevention (CDC). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε αβακαβίρη 600 mg μία φορά την ημέρα είτε 300 mg δύο φορές την ημέρα, σε συνδυασμό με εφαιβιρένζη και λαμιβουδίνη που χορηγούνταν μία φορά την ημέρα.

Παρόμοια κλινική επιτυχία (εκτίμηση σημείου για τη διαφορά της θεραπείας -1,7, 95% CI - 8,4, 4,9) παρατηρήθηκε και στις δύο θεραπευτικές αγωγές. Από αυτά τα αποτελέσματα μπορεί να βγει το συμπέρασμα με εμπιστοσύνη 95%, ότι η πραγματική διαφορά δεν είναι μεγαλύτερη από 8,4% υπέρ του σχήματος δύο φορές την ημέρα. Αυτή η δυνητική διαφορά είναι αρκετά μικρή για να εξαχθεί το συνολικό συμπέρασμα ότι η αβακαβίρη μία φορά την ημέρα δεν είναι κατώτερη έναντι της αβακαβίρης δύο φορές την ημέρα.

Υπήρξε μια μικρή, παρόμοια σε έκταση και στις δύο ομάδες θεραπείας εμφάνιση ιολογικής αποτυχίας (ιού φορτίο > 50 αντίγραφα /ml) δηλαδή και σε αυτή που λάμβανε μία φορά την ημέρα και στην άλλη που λάμβανε αγωγή δύο φορές την ημέρα (10% και 8% αντίστοιχα). Στο μικρό μέγεθος δειγμάτων για γονοτυπική ανάλυση, υπήρξε μια τάση προς ένα υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης μεταλλάξεων που συσχετίζονται με τη χορήγηση αβακαβίρης μία φορά την ημέρα έναντι της χορήγησης δύο φορές την ημέρα. Δεν θα μπορούσε να εξαχθεί κανένα σταθερό συμπέρασμα λόγω των περιορισμένων στοιχείων που προέκυψαν από αυτή την μελέτη. Τα μακροπρόθεσμα στοιχεία με την αβακαβίρη όταν αυτή χρησιμοποιείται μία φορά την ημέρα (πέραν των 48 εβδομάδων) είναι περιορισμένα.

- *Ενήλικες που έχουν ήδη λάβει κάποια θεραπεία*



Στη μελέτη CAL30001, τυχαιοποιήθηκαν 182 ασθενείς που είχαν προηγούμενη θεραπεία και είχαν εμφανίσει ιολογική αποτυχία και έλαβαν θεραπεία με είτε το συνδυασμό σταθερής δόσης αβακαβίρης/λαμιβουδίνης (Fixed-dose combination, FDC) μία φορά την ημέρα, είτε αβακαβίρη 300 mg δύο φορές την ημέρα και λαμιβουδίνη 300 mg μία φορά την ημέρα και τα δύο σε συνδυασμό με τενοφοβίρη και έναν PI ή ένα NNRTI για 48 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ομάδα του FDC ήταν ισοδύναμη με την ομάδα που έλαβε αβακαβίρη δύο φορές την ημέρα, με βάση τις παρόμοιες μειώσεις του HIV-1 RNA όπως μετρήθηκε από τη μέση περιοχή κάτω από την καμπύλη μείον την αρχική (AAUCMB,  $-1.65 \log_{10}$  αντίγραφα/ml έναντι  $-1,83 \log_{10}$  αντίγραφα/ml αντίστοιχα, 95% CI  $-0,13, 0,38$ ). Οι αναλογίες με HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml (50% έναντι 47%) και < 400 αντίγραφα /ml (54% έναντι 57%) ήταν επίσης παρόμοιες σε κάθε ομάδα (ITT πληθυσμός). Ωστόσο, αυτά τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή καθώς σε αυτήν την μελέτη συμπεριλήφθηκαν μόνο ασθενείς με μέτριου βαθμού προηγούμενη θεραπεία και υπήρξε δυσαναλογία μεταξύ των ασθενών των δύο ομάδων ως προς το αρχικό ιικό φορτίο.

Στη μελέτη ESS30008, 260 ασθενείς με ιολογική καταστολή σε μια πρώτης γραμμής θεραπευτική αγωγή με αβακαβίρη 300 mg και λαμιβουδίνη 150 mg και τα δύο χορηγούμενα δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με ένα PI ή έναν NNRTI, τυχαιοποιήθηκαν για να συνεχίσουν αυτή τη θεραπευτική αγωγή ή να αλλάξουν και να λάβουν αβακαβίρη/λαμιβουδίνη FDC και ένα PI ή έναν NNRTI για 48 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ομάδα του FDC σχετίστηκε με παρόμοια ιολογική έκβαση (μη κατώτερη) έναντι της ομάδας αβακαβίρης/λαμιβουδίνης, με βάση τα ποσοστά των ασθενών με HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml (90% και 85% αντίστοιχα, 95% CI  $-2,7, 13,5$ ).

#### *Επιπρόσθετες πληροφορίες:*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Ziagen σε έναν αριθμό διαφόρων δοσολογικών σχημάτων συνδυασμού πολλών φαρμάκων, δεν έχει ακόμη αξιολογηθεί πλήρως (ιδιαίτερα σε συνδυασμό με NNRTI).

Η αβακαβίρη διεισδύει στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF) (βλέπε παράγραφο 5.2) και απεδείχθη ότι μειώνει τα επίπεδα του HIV-1 RNA στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Παρόλα αυτά, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην νευροφυσιολογική λειτουργία, όταν χορηγήθηκε σε ασθενείς με σύνδρομο άνοιας οφειλόμενης στο AIDS.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός:

Στα πλαίσια μιας τυχαιοποιημένης, πολυκεντρικής, ελεγχόμενης μελέτης σε παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη από HIV, πραγματοποιήθηκε τυχαιοποιημένη σύγκριση ενός σχήματος που περιελάμβανε χορήγηση αβακαβίρης και λαμιβουδίνης μία φορά την ημέρα έναντι δύο φορές την ημέρα. 1.206 παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 3 μηνών έως 17 ετών εντάχθηκαν στη Μελέτη ARROW (COL105677) και έλαβαν δόση σύμφωνα με τις δοσολογικές συστάσεις βάσει σωματικού βάρους των κατευθυντήριων οδηγιών θεραπείας του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006). Ύστερα από 36 εβδομάδες χορήγησης ενός σχήματος που περιελάμβανε αβακαβίρη και λαμιβουδίνη δύο φορές την ημέρα, 669 κατάλληλοι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε σε συνέχιση της λήψης δύο φορές την ημέρα, ή σε μετάβαση σε σχήμα αβακαβίρης και λαμιβουδίνης χορηγούμενου μία φορά την ημέρα για τουλάχιστον 96 εβδομάδες. Επισημαίνεται ότι, από αυτή τη μελέτη δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για παιδιά ηλικίας κάτω του ενός έτους. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

**Ιολογική ανταπόκριση με βάση επίπεδα HIV-1 RNA στο πλάσμα μικρότερα από 80 αντίγραφα/ml την Εβδομάδα 48 και την Εβδομάδα 96 στα σχήματα τυχαιοποίησης του συνδυασμού αβακαβίρης + λαμιβουδίνης χορηγούμενου μία φορά έναντι δύο φορές την ημέρα στη μελέτη ARROW (Ανάλυση παρατηρούμενων περιπτώσεων)**

	<b>Δύο φορές την ημέρα N (%)</b>	<b>Μία φορά την ημέρα N (%)</b>
<b>Εβδομάδα 0 (μετά από ≥36 εβδομάδες υπό θεραπεία)</b>		
HIV-1 RNA στο πλάσμα <80 c/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Διαφορά κινδύνου (μία φορά την ημέρα-δύο φορές την ημέρα)	-4,8% (95% CI -11,5% έως +1,9%), p=0,16	
<b>Εβδομάδα 48</b>		
HIV-1 RNA στο πλάσμα <80 c/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Διαφορά κινδύνου (μία φορά την ημέρα-δύο φορές την ημέρα)	-1,6% (95% CI -8,4% έως +5,2%), p=0,65	
<b>Εβδομάδα 96</b>		
HIV-1 RNA στο πλάσμα <80 c/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Διαφορά κινδύνου (μία φορά την ημέρα-δύο φορές την ημέρα)	-2,3% (95% CI -9,3% έως +4,7%), p=0,52	

Η δοσολογική ομάδα χορήγησης του συνδυασμού αβακαβίρης + λαμβουδίνης μία φορά την ημέρα καταδείχθηκε ότι ήταν μη κατώτερη από την ομάδα χορήγησης δύο φορές την ημέρα, με βάση το προκαθορισμένο περιθώριο μη κατωτερότητας του -12%, ως προς το κύριο καταληκτικό σημείο της οριακής τιμής <80 c/ml την Εβδομάδα 48, όπως και την Εβδομάδα 96 (δευτερεύον καταληκτικό σημείο), καθώς και ως προς όλες τις υπόλοιπες οριακές τιμές που εξετάστηκαν (<200 c/ml, <400 c/ml, <1.000 c/ml), το σύνολο των οποίων βρισκόνταν 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 κατέδειξαν σημαντική επίδραση του φύλου, της ηλικίας ή του ιικού φορτίου κατά την τυχαιοποίηση. Τα συμπεράσματα υποστήριζαν τη μη κατωτερότητα ανεξάρτητα από τη χρησιμοποιούμενη μέθοδο ανάλυσης.

Σε μια άλλη μελέτη που συνέκρινε την ανοικτή χορήγηση συνδυασμών NRTI (με ή χωρίς τυφλοποιημένη χορήγηση νελφίναβίρης) σε παιδιά, ένα μεγαλύτερο ποσοστό παιδιών που έλαβαν αβακαβίρη και λαμβουδίνη (71%) ή αβακαβίρη και ζιδοβουδίνη (60%) είχαν HIV-1 RNA ≤400 αντίγραφα/ml στις 48 εβδομάδες, σε σύγκριση με παιδιά που έλαβαν λαμβουδίνη και ζιδοβουδίνη (47%) [p=0,09, ανάλυση πληθυσμού με πρόθεση για θεραπεία]. Ομοίως, μεγαλύτερα ποσοστά παιδιών που έλαβαν συνδυασμούς που περιείχαν αβακαβίρη είχαν HIV-1 RNA ≤50 αντίγραφα/ml στις 48 εβδομάδες (53%, 42% και 28% αντίστοιχα, p=0,07).

Σε μια μελέτη φαρμακοκινητικής (PENTA 15), τέσσερις συμμετέχοντες υπό ιολογικό έλεγχο ηλικίας μικρότερης των 12 μηνών μεταπήδησαν από λήψη συνδυασμού αβακαβίρης και πόσιμου διαλύματος λαμβουδίνης δύο φορές την ημέρα σε λήψη μία φορά την ημέρα. Τρεις συμμετέχοντες είχαν μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο και ένας συμμετέχων είχε επίπεδα HIV-RNA στο πλάσμα 900 αντίγραφα/ml την Εβδομάδα 48. Δεν παρατηρήθηκαν ζητήματα σχετικά με την ασφάλεια σε αυτούς τους συμμετέχοντες.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Η αβακαβίρη απορροφάται άμεσα και ικανοποιητικά μετά την από του στόματος χορήγηση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της αβακαβίρης από του στόματος, σε ενήλικες είναι περίπου 83%. Μετά την από του στόματος χορήγηση, ο μέσος χρόνος ( $t_{max}$ ) για τις ανώτατες πυκνότητες στον ορό της αβακαβίρης, είναι περίπου 1,5 ώρες για το δισκίο και περίπου 1 ώρα για το διάλυμα.

Στις θεραπευτικές δόσεις, στη δοσολογία των 300 mg δύο φορές την ημέρα, η μέση (CV) σταθερή κατάσταση  $C_{max}$  και  $C_{min}$  της αβακαβίρης είναι περίπου 3,00 μg/ml (30%) και 0,01 μg/ml (99%), αντίστοιχα. Η μέση (CV) AUC μετά από ένα μεσοδιάστημα χορήγησης της δόσης 12 ωρών, ήταν 6,02 μg.h/ml (29%), αντίστοιχη με την ημερήσια AUC των περίπου 12,0 μg.h/ml. Η τιμή  $C_{max}$  για το χορηγούμενο από το στόμα διάλυμα είναι ελαφρώς υψηλότερη από αυτή του δισκίου. Μετά από μια δόση σε δισκίο των 600 mg αβακαβίρης, η μέση (CV) της αβακαβίρης  $C_{max}$  ήταν περίπου 4,26 μg/ml (28%) και η μέση (CV) AUC<sub>∞</sub> ήταν 11,95 μg.h/ml (21%).

Η τροφή επιβραδύνει την απορρόφηση και μείωσε τη  $C_{max}$ , όμως δεν επηρέασε εν γένει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα (AUC). Επομένως το Ziagen μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Η χορήγηση θρυμματισμένων δισκίων με μια μικρή ποσότητα ημιστερεάς τροφής ή υγρού δεν αναμένεται να έχει επίδραση στην φαρμακευτική ποιότητα και επομένως δεν αναμένεται να μεταβάλλει το κλινικό αποτέλεσμα. Το συμπέρασμα αυτό βασίζεται σε φυσικοχημικά και φαρμακοκινητικά δεδομένα με την προϋπόθεση ότι ο ασθενής θρυμματίζει και μεταφέρει το 100% του δισκίου και ότι το καταπίνει αμέσως.

### Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο φαινόμενος όγκος κατανομής ήταν περίπου 0,8 l/Kg, υποδεικνύοντας ότι η αβακαβίρη διεισδύει ελεύθερα μέσα στους ιστούς του σώματος.

Μελέτες σε ασθενείς μολυνθέντες με HIV απέδειξαν ότι η αβακαβίρη διεισδύει ικανοποιητικά στο CSF, με αναλογία CSF προς πλάσμα AUC, μεταξύ 30 έως 44%. Οι παρατηρηθείσες τιμές των μέγιστων συγκεντρώσεων είναι 9 φορές υψηλότερες από την IC<sub>50</sub> της αβακαβίρης σε συγκέντρωση 0,08 μg/ml ή 0,26 μM, όταν η αβακαβίρη χορηγείται σε δόση 600 mg δύο φορές ημερησίως.

Μελέτες πρωτεϊνικής δέσμευσης στο πλάσμα *in vitro* υποδεικνύουν ότι η αβακαβίρη συνδέεται μόνο λίγο έως μέτρια (περίπου 49%) με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος, σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις. Αυτό υποδεικνύει μία μικρή πιθανότητα για αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, μέσω εκτόπισης της πρωτεϊνικής δέσμευσης στο πλάσμα.

### 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 μέσω της αλκοολικής αφυδρογόνωσης και γλυκουρονιδίωσης ώστε να παραχθεί το 5'-καρβοξυλικό οξύ και το 5'-γλυκουρονίδιο, τα οποία αποτελούν περίπου το 66% της χορηγούμενης δόσης. Οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στα ούρα.

### Αποβολή

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της αβακαβίρης είναι περίπου 1,5 ώρες. Μετά από πολλαπλές δόσεις από του στόματος 300 mg αβακαβίρης δύο φορές την ημέρα, δεν υπάρχει σημαντική συσσώρευση της αβακαβίρης. 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. Το υπόλοιπο αποβάλλεται στα κόπρανα.

#### Ενδοκυτταρική φαρμακοκινητική

Σε μια μελέτη 20 ασθενών μολυσμένων από τον HIV οι οποίοι έλαβαν αβακαβίρη 300 mg δύο φορές τη ημέρα, με μόνο μία δόση 300 mg που έλαβαν 24 ώρες πριν από την περίοδο δειγματοληψίας, η γεωμετρική μέση τελική ενδοκυτταρική ημίσεια ζωής της καρβοβίρης-TP σε σταθερή κατάσταση ήταν 20,6 ώρες, έναντι της γεωμετρικής μέσης ημίσειας ζωής της αβακαβίρης πλάσματος σε αυτήν την μελέτη που 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 ( $AUC_{24,ss} + 32\%$ ,  $C_{max24,ss} + 99\%$  και  $C_{trough} + 18\%$ ) συγκριτικά με το σχήμα 300 mg δύο φορές την ημέρα. Συνολικά αυτά τα στοιχεία υποστηρίζουν τη χρήση της αβακαβίρης 600 mg μία φορά την ημέρα για τη θεραπεία ασθενών που έχουν μολυνθεί από HIV. Επιπλέον, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αβακαβίρης όταν χορηγείται μία φορά την ημέρα έχει αποδειχθεί σε μια πιλοτική κλινική μελέτη (CNA30021- βλέπε παράγραφο 5.1 Κλινική εμπειρία).

#### Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

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.

Η αβακαβίρη δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

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. Γι' αυτό δεν απαιτείται μείωση της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Λόγω της περιορισμένης εμπειρίας, το Ziagen θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Σύμφωνα με κλινικές δοκιμές που έχουν διεξαχθεί σε παιδιά, η αβακαβίρη απορροφάται άμεσα και ικανοποιητικά από τις φαρμακοτεχνικές μορφές του πόσιμου διαλύματος και των δισκίων που χορηγούνται στα παιδιά. Η έκθεση στην αβακαβίρη στο πλάσμα έχει καταδειχθεί ότι είναι ίδια και για τις δύο φαρμακοτεχνικές μορφές όταν χορηγούνται στην ίδια δόση. Τα παιδιά που λαμβάνουν πόσιμο διάλυμα αβακαβίρης σύμφωνα με το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα επιτυγχάνουν έκθεση στην αβακαβίρη στο πλάσμα παρόμοια με των ενηλίκων. Τα παιδιά που λαμβάνουν από στόματος δισκία αβακαβίρης σύμφωνα με το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα επιτυγχάνουν υψηλότερη έκθεση στην αβακαβίρη στο πλάσμα από ό,τι τα παιδιά που λαμβάνουν πόσιμο διάλυμα, διότι με τη φαρμακοτεχνική μορφή του δισκίου χορηγούνται υψηλότερες δόσεις σε mg/kg.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ασφαλείας ώστε να συσταθεί η χρήση του Ziagen σε βρέφη κάτω των τριών μηνών. Τα περιορισμένα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι η δόση πόσιμου διαλύματος των 2 mg/kg σε νεογνά μικρότερα των 30 ημερών παρέχει παρόμοιες ή μεγαλύτερες AUC από ότι η δόση πόσιμου διαλύματος των 8 mg/kg χορηγούμενη σε μεγαλύτερα παιδιά.

Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής προέρχονται από 3 μελέτες φαρμακοκινητικής (PENTA 13, PENTA 15 και υπομελέτη φαρμακοκινητικής της μελέτης ARROW) στις οποίες συμμετείχαν παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών. Τα δεδομένα παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα:

**Σύνοψη των AUC (0-24) (μg.h/ml) της αβακαβίρης στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση και στατιστικές συγκρίσεις της από στόματος χορήγησης μία φορά και δύο φορές την ημέρα μεταξύ των μελετών**

Μελέτη	Ηλικιακή ομάδα	Αβακαβίρη Χορήγηση 16 mg/kg μία φορά την ημέρα Γεωμετρικός μέσος (95% CI)	Αβακαβίρη Χορήγηση 8 mg/kg δύο φορές την ημέρα Γεωμετρικός μέσος (95% CI)	Σύγκριση της χορήγησης μία φορά έναντι δύο φορές την ημέρα Μέση αναλογία GLS (90% CI)
ARROW Υπομελέτη Φαρμακοκινητικής Μέρος 1	3 έως 12 ετών (N=36)	15,3 (13,3-17,5)	15,6 (13,7-17,8)	0,98 (0,89, 1,08)
PENTA 13	2 έως 12 ετών (N=14)	13,4 (11,8-15,2)	9,91 (8,3-11,9)	1,35 (1,19-1,54)
PENTA 15	3 έως 36 μηνών (N=18)	11,6 (9,89-13,5)	10,9 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

Στη μελέτη PENTA 15, η γεωμετρική μέση τιμή της AUC (0-24) (95% CI) της αβακαβίρης στο πλάσμα των τεσσάρων συμμετεχόντων ηλικίας κάτω των 12 μηνών που μετέβησαν από σχήμα χορήγησης δύο φορές την ημέρα σε σχήμα χορήγησης μία φορά την ημέρα (βλέπε παράγραφο 5.1) είναι 15,9 (8,86, 28,5) μg.h/ml για τη χορήγηση μία φορά την ημέρα και 12,7 (6,52, 24,6) μg.h/ml για τη χορήγηση δύο φορές την ημέρα.

#### Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική της αβακαβίρης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η αβακαβίρη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε βακτηριδιακές δοκιμές, όμως έδειξε δραστηριότητα *in vitro* σε ανάλυση ανωμαλιών στα ανθρώπινα λεμφοκυτταρικά χρωμοσώματα, στη δοκιμασία λεμφώματος ποντικού και στην *in vivo* δοκιμή μικροπυρήνων. Αυτό συμφωνεί και με τη γνωστή δράση των άλλων νουκλεοσιδικών αναλόγων. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η αβακαβίρη έχει μικρό δυναμικό πρόκλησης χρωμοσωμικών βλαβών και *in vitro* και *in vivo* σε υψηλές συγκεντρώσεις κατά τις δοκιμές.

Μελέτες καρκινογένεσης με από του στόματος χορήγηση αβακαβίρης σε ποντίκια και αρουραίους έδειξαν αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης κακοήθων και καλοήθων όγκων. Κακοήθεις όγκοι εμφανίστηκαν στον αδένα της ακροποσθίας στα άρρενα και στον κλειτοριδικό αδένα στα θήλεα και στα δύο είδη, καθώς και στο ήπαρ, την ουροδόχο κύστη, τους λεμφαδένες και το υποδόριο των θήλεων αρουραίων.

Η πλειονότητα αυτών των όγκων εμφανίστηκε 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 εμφανίστηκε 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 την συστηματική έκθεση στον άνθρωπο κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Δεν υπάρχει δομικό ανάλογο αυτού του αδένα στους ανθρώπους. Παρότι το δυναμικό καρκινογένεσης στους ανθρώπους είναι άγνωστο, αυτά τα στοιχεία υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος καρκινογένεσης στους ανθρώπους αντισταθμίζεται από τα δυναμικά κλινικά οφέλη.

Σε προκλινικές τοξικολογικές δοκιμές, η θεραπεία με αβακαβίρη απεδείχθη ότι αυξάνει το ηπατικό βάρος σε αρουραίους και πιθήκους. Η σχέση αυτού του γεγονότος με την κλινική πρακτική είναι άγνωστη. Δεν υπάρχουν ενδείξεις από τις κλινικές δοκιμές ότι η αβακαβίρη είναι ηπατοτοξική. Επιπροσθέτως, δεν έχει παρατηρηθεί στον άνθρωπο, αυτοεπαγωγή του μεταβολισμού της αβακαβίρης ή επαγωγή του μεταβολισμού άλλων φαρμάκων που μεταβολίζονται στο ήπαρ.

Ήπιες εκφυλιστικές αλλοιώσεις του μυοκαρδίου σε ποντίκια και αρουραίους παρατηρήθηκαν μετά από χορήγηση αβακαβίρης για δύο χρόνια. Η συστηματική έκθεση ήταν ισοδύναμη με 7 έως 24 φορές την αναμενόμενη συστηματική έκθεση στους ανθρώπους. Η κλινική σχέση αυτού του ευρήματος δεν έχει διευκρινισθεί.

Σε τοξικολογικές μελέτες αναπαραγωγής, εμβρυοτοξικότητα έχει παρατηρηθεί σε αρουραίους, όχι όμως σε κουνέλια. Τα ευρήματα περιελάμβαναν ελαττωμένο εμβρυϊκό βάρος, εμβρυϊκό οίδημα και αύξηση στις σκελετικές διαταραχές/διαμαρτίες, τους πρόωρους ενδομήτριους θανάτους και τα θνησιγενή έμβρυα. Κανένα συμπέρασμα δεν μπορεί να βγει σχετικά με το δυναμικό τερατογένεσης της αβακαβίρης λόγω αυτής της εμβρυοτοξικότητας.

Μια μελέτη γονιμότητας σε αρουραίους απέδειξε ότι η αβακαβίρη δεν έχει καμία επίδραση στη γονιμότητα αρρένων και θήλεων.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Νατριούχο γλυκολικό άμυλο  
Στεατικό μαγνήσιο  
Ανυδρο κolloειδές πυρίτιο

#### Επικάλυψη δισκίου

Τριακετίνη  
Μεθυλοϋδροξυπροπυλοκυτταρίνη  
Διοξείδιο τιτανίου  
Πολυσορβικό 80  
Οξείδιο σιδήρου κίτρινο

## **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**

Κουτιά με κυψέλες ανθεκτικές στο άνοιγμα από παιδιά (πολυβινυλοχλωρίδιο/αλουμίνιο/χαρτί) που περιέχουν 60 δισκία.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

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

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Ολλανδία

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

EU/1/99/112/001

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 8 Ιουλίου 1999

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 21 Μαρτίου 2014

## **10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

**11 Ιουνίου 2020**

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

## **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Ziagen 20 mg/ml πόσιμο διάλυμα.

## **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Το πόσιμο διάλυμα περιέχει 20 mg/ml αβακαβίρης ως (θειικό άλας).

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Σορβιτόλη (E420) 340 mg/ml

Μεθυλο παραϋδροξυβενζοϊκό (E218) 1,5 mg/ml

Προπυλο παραϋδροξυβενζοϊκό (E216) 0,18 mg/ml

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

## **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Πόσιμο διάλυμα.

Το πόσιμο διάλυμα είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζων υποκίτρινο, υδατικό διάλυμα το οποίο με την πάροδο του χρόνου μπορεί να γίνει καφέ.

## **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Ziagen ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες για τη θεραπεία της λοίμωξης, που προκαλείται από τον Ιό της Ανοσολογικής Ανεπάρκειας του Ανθρώπου (HIV) σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

Τα οφέλη του Ziagen καταδεικνύονται κυρίως βάσει των αποτελεσμάτων κλινικών δοκιμών με θεραπεία συνδυασμού που διεξήχθησαν σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν λάβει ποτέ αντιρετροϊκή θεραπεία με σχήμα δύο φορές την ημέρα (βλέπε παράγραφο 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**

Το Ziagen θα πρέπει να συνταγογραφείται από έμπειρους ιατρούς στην αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης.

Το Ziagen μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Το Ziagen διατίθεται επίσης σε μορφή δισκίων.

Ενήλικες, έφηβοι και παιδιά (βάρους τουλάχιστον 25 kg):



Η συνιστώμενη δόση του Ziagen είναι 600 mg την ημέρα (30 ml). Αυτή μπορεί να χορηγηθεί είτε σαν 300 mg (15 ml) δύο φορές την ημέρα είτε σαν 600 mg (30 ml) μία φορά την ημέρα (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

Παιδιά (βάρους μικρότερου των 25 kg):

*Παιδιά ηλικίας ενός έτους και άνω:* Η συνιστώμενη δόση είναι 8 mg/kg δύο φορές την ημέρα ή 16 mg/kg μία φορά την ημέρα, έως τη μέγιστη συνολική ημερήσια δόση των 600 mg (30 ml).

*Παιδιά ηλικίας τριών μηνών έως ενός έτους:* Η συνιστώμενη δόση είναι 8 mg/kg δύο φορές την ημέρα. Εάν δεν είναι εφικτή η χορήγηση δύο φορές την ημέρα, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο της χορήγησης μία φορά την ημέρα (16 mg/kg/ημέρα). Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι τα δεδομένα για το σχήμα της χορήγησης μία φορά την ημέρα είναι πολύ περιορισμένα σε αυτόν τον πληθυσμό (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2).

*Παιδιά ηλικίας μικρότερης των τριών μηνών:* η εμπειρία σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των τριών μηνών είναι περιορισμένη (βλέπε παράγραφο 5.2).

Οι ασθενείς που μεταβαίνουν από δοσολογικό σχήμα δις ημερησίως χορήγησης σε δοσολογικό σχήμα άπαξ ημερησίως χορήγησης, θα πρέπει να λάβουν τη συνιστώμενη δόση από το σχήμα της άπαξ ημερησίως χορήγησης (όπως περιγράφεται παραπάνω) περίπου 12 ώρες μετά την τελευταία δόση του σχήματος της δις ημερησίως χορήγησης και κατόπιν να συνεχίσουν να λαμβάνουν τη συνιστώμενη δόση από το σχήμα της άπαξ ημερησίως χορήγησης (όπως περιγράφεται παραπάνω) περίπου κάθε 24 ώρες. Κατά τη μετάβαση πίσω σε σχήμα δις ημερησίως χορήγησης, οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν τη συνιστώμενη δόση από το σχήμα της δις ημερησίως χορήγησης περίπου 24 ώρες μετά την τελευταία δόση από το σχήμα της άπαξ ημερησίως χορήγησης.

Ειδικοί πληθυσμοί:

*Νεφρική ανεπάρκεια*

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας του Ziagen σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, η χορήγηση του Ziagen δεν συνιστάται σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (βλέπε παράγραφο 5.2).

*Ηπατική ανεπάρκεια*

Η αβακαβίρη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. Δεν είναι δυνατόν να γίνει συγκεκριμένη σύσταση δοσολογίας για ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh κλίμακα 5-6). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, επομένως η χρήση της αβακαβίρης δεν συνιστάται εκτός αν κριθεί αναγκαία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Εάν η αβακαβίρη χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια απαιτείται στενή παρακολούθηση συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των επιπέδων της αβακαβίρης στο πλάσμα αν είναι εφικτό (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

*Ηλικιωμένοι*

Δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα φαρμακοκινητικά δεδομένα για ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στην αβακαβίρη 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

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 Ziagen 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., Κίνεχα, Trizivir, Triumeq)
- Σε περίπτωση που πιθανολογείται HSR, **η χορήγηση του Ziagen θα πρέπει να διακόπτεται χωρίς καθυστέρηση**, ακόμα και εν απουσία του αλληλίου HLA-B\*5701. Η καθυστέρηση στη διακοπή της θεραπείας με Ziagen μετά την εμφάνιση υπερευαισθησίας μπορεί να οδηγήσει σε απειλητική για τη ζωή αντίδραση.
- Μετά από τη διακοπή της θεραπείας με Ziagen για λόγους πιθανολογούμενης HSR, το **Ziagen ή οποιοδήποτε άλλο φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει αβακαβίρη** (π.χ., Κίνεχα, 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 το απομένον πόσιμο διάλυμα του Ziagen.
- *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 αντιδράσεις υπερευαισθησίας 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 πνευμονοπάθεια (πνευμονία, βρογχίτιδα, φαρυγγίτιδα) ή γαστρεντερίτιδα** ).

Τα συμπτώματα σχετικά με αυτή την HSR επιδεινώνονται με τη συνέχιση της θεραπείας και μπορεί να αποβούν απειλητικά για τη ζωή. Αυτά τα συμπτώματα συνήθως παρέρχονται με τη διακοπή της 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 ένα περιβάλλον όπου υπάρχει άμεσα διαθέσιμη ιατρική βοήθεια.

#### Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μετά από έκθεση *in utero*

Νουκλεο(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 όψιμης έναρξης (υπερτονία, σπασμοί, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Δεν είναι γνωστό επί του παρόντος, αν τέτοιες νευρολογικές διαταραχές είναι παροδικές ή μόνιμες. Τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για οποιοδήποτε παιδί που εκτέθηκε *in utero* σε νουκλεο(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.

#### 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 θεραπεία αβακαβίρης είναι αβέβαιη.

#### Θεραπεία με τρία νουκλεοσίδια

Σε ασθενείς με υψηλό υικό φορτίο (>100.000 αντίγραφα/ml) η επιλογή του τριπλού συνδυασμού με αβακαβίρη, λαμιβουδίνη και ζιδοβουδίνη χρειάζεται ειδική θεώρηση (βλέπε παράγραφο 5.1)

Υπάρχουν αναφορές ιολογικής αποτυχίας σε υψηλή συχνότητα και εμφάνιση ανοχής σε πρώιμο στάδιο, όταν η αβακαβίρη συνδυάστηκε με δισοπροξιλική φουμαρική τενοφοβίρη και λαμιβουδίνη σαν σχήμα χορηγούμενο μία φορά την ημέρα.

### Ηπατική νόσος

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Ziagen δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σημαντικές υποκείμενες ηπατικές δυσλειτουργίες. Το Ziagen δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (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 συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρές και δυνητικά θανατηφόρες ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης αντιρετροϊκής θεραπείας για ηπατίτιδα Β ή C, παρακαλείσθε να συμβουλευθείτε επίσης τη σχετική συνταγογραφική πληροφορία για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

### Νεφρική νόσος

Το Ziagen δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (βλέπε παράγραφο 5.2).

### Εκδοχα

Το Ziagen πόσιμο διάλυμα περιέχει 340 mg/ml σορβιτόλη. Όταν λαμβάνεται σύμφωνα με την προτεινόμενη δοσολογία, κάθε δόση των 15 ml περιέχει περίπου 5 g σορβιτόλης. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δεν θα πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο. Η σορβιτόλη μπορεί να έχει ήπια υπακτική δράση. Η θερμιδική αξία της σορβιτόλης είναι 2.6 kcal/g.

Το Ziagen πόσιμο διάλυμα περιέχει επίσης μεθυλοπαραϋδροξυβενζοϊκό και προπυλοπαραϋδροξυβενζοϊκό τα οποία μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανώς επιβραδυνόμενες).

### 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 carinii*. 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 εμφάνιση 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.

#### Ευκαιριακές λοιμώξεις

Ασθενείς που λαμβάνουν το Ziagen ή οποιαδήποτε άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία, είναι δυνατόν να συνεχίσουν να αναπτύσσουν ευκαιριακές λοιμώξεις και άλλες επιπλοκές της HIV λοίμωξης. Επομένως θα πρέπει να συνεχίσουν να παρακολουθούνται κλινικά από ιατρούς έμπειρους στη θεραπεία ασθενών με νόσους που σχετίζονται με την HIV λοίμωξη.

#### Μετάδοση:

Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

#### Έμφραγμα του Μυοκαρδίου

Μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει μία συσχέτιση μεταξύ εμφράγματος του μυοκαρδίου και χρήσης αβακαβίρης. Αυτοί που μελετήθηκαν, ήταν κυρίως ασθενείς που είχαν προηγούμενη εμπειρία από αντιρετροϊκά. Δεδομένα από κλινικές δοκιμές έδειξαν περιορισμένο αριθμό εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και δεν μπορούν να αποκλείσουν μία μικρή αύξηση του κινδύνου. Συνολικά τα διαθέσιμα δεδομένα από ομάδες παρατήρησης και από τυχαιοποιημένες δοκιμές, δείχνουν κάποια ανακολουθία, έτσι ώστε δεν μπορούν να επιβεβαιώσουν ούτε να απορρίψουν μία αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ θεραπείας με αβακαβίρη και κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου. Επί του παρόντος δεν υπάρχει τεκμηριωμένος βιολογικός μηχανισμός που να εξηγεί μία πιθανή αύξηση του κινδύνου. Όταν συνταγογραφείται το Ziagen 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).

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

Σύμφωνα, με τα αποτελέσματα *in vitro* πειραμάτων και των γνωστών κύριων μεταβολικών οδών της αβακαβίρης η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων που σχετίζονται με την ομάδα ενζύμων P450, όπου εμπλέκεται η αβακαβίρη και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, είναι μικρή. Το P450 δεν παίζει κάποιο σπουδαίο ρόλο στο μεταβολισμό της αβακαβίρης και η αβακαβίρη δεν αναστέλλει το μεταβολισμό που καταλύεται από το ένζυμο CYP 3A4. Επίσης απεδείχθη *in vitro* ότι η αβακαβίρη σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις, δεν αναστέλλει τα ένζυμα CYP 3A4, CYP 2C9 ή CYP 2D6. Δεν παρατηρήθηκε σε κλινικές δοκιμές, επαγωγή του ηπατικού μεταβολισμού. Επομένως, υπάρχει μικρή πιθανότητα για αλληλεπιδράσεις με αντιρετροϊκούς PI και με άλλα ιατρικά προϊόντα που μεταβολίζονται από τα κυρίως ένζυμα της ομάδας P450. Οι κλινικές δοκιμές απέδειξαν ότι δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της αβακαβίρης, ζιδοβουδίνης και λαμιβουδίνης.

Ισχυροί ενζυματικοί επαγωγείς όπως η ριφαμπικίνη, η φαινοβαρβιτάλη και η φαινοτοΐνη μπορεί να μειώσουν ελαφρώς τις συγκεντρώσεις της αβακαβίρης στο πλάσμα, μέσω της δράσης τους στις UDP-γλυκουρονυλτρανσφεράσες.

*Αιθανόλη:* Ο μεταβολισμός της αβακαβίρης αλλάζει με την ταυτόχρονη χρήση αιθανόλης με αποτέλεσμα μία αύξηση του AUC της αβακαβίρης κατά περίπου 41%. Αυτά τα ευρήματα δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικά, δεδομένου του προφίλ ασφαλείας της αβακαβίρης. Η αβακαβίρη δεν έχει καμία επίδραση στο μεταβολισμό της αιθανόλης.

*Μεθαδόνη:* Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη, η συγχρόνηση 600 mg αβακαβίρης δύο φορές την ημέρα με μεθαδόνη έδειξε 35% μείωση στη  $C_{max}$  της αβακαβίρης και μια ώρα καθυστέρηση στη  $t_{max}$ , αλλά η AUC παρέμεινε αμετάβλητη. Οι μεταβολές στη φαρμακοκινητική της αβακαβίρης δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Σε αυτή τη μελέτη η αβακαβίρη αύξησε την μέση συστηματική κάθαρση της μεθαδόνης κατά 22%. Η επαγωγή των μεταβολικών ενζύμων του φαρμάκου επομένως δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Ασθενείς που θεραπεύονται με μεθαδόνη και αβακαβίρη πρέπει να παρακολουθούνται για εμφάνιση συμπτωμάτων στέρησης που αποτελούν ένδειξη υποδοσολόγησης καθώς περιστασιακά ίσως χρειασθεί επαναπροσδιορισμός της χορηγούμενης δόσης της μεθαδόνης.

*Ρετινοειδείς ενώσεις:* Οι ρετινοειδείς ενώσεις αποβάλλονται μέσω της αλκοολικής δεϋδρογένης. Είναι πιθανή η αλληλεπίδραση με την αβακαβίρη, όμως δεν έχει μελετηθεί.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Κατά γενικό κανόνα, όταν αποφασίζεται η χρήση αντιρετροϊκών παραγόντων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης σε έγκυες γυναίκες και κατά συνέπεια, για τη μείωση του κινδύνου της κάθετης μετάδοσης του HIV στο νεογνό, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τόσο τα δεδομένα από μελέτες ζώων, όσο και η κλινική εμπειρία σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τοξικότητα σε αναπτυσσόμενα έμβρυα ηλικίας μικρότερης και μεγαλύτερης των 2 μηνών, σε αρουραίους, όχι όμως σε κουνέλια (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η αβακαβίρη έχει αποδειχθεί ως καρκινογόνος σε ζωικά μοντέλα (βλέπε παράγραφο 5.3). Η κλινική σημασία αυτών των δεδομένων στον άνθρωπο είναι άγνωστη. Μεταφορά μέσω πλακούντα της αβακαβίρης και/ ή των σχετιζόμενων μεταβολιτών της έχει δείχθει ότι συμβαίνει στον άνθρωπο.

Σε έγκυες γυναίκες, περισσότερες από 800 εκβάσεις μετά από έκθεση πρώτου τριμήνου και περισσότερες από 1000 εκβάσεις μετά από έκθεση δεύτερου και τρίτου τριμήνου δεν υποδεικνύουν δυσμορφική και εμβρυϊκή/νεογνική επίδραση της αβακαβίρης. Ο κίνδυνος εμφάνισης δυσπλασιών είναι απίθανος για τους ανθρώπους με βάση αυτά τα δεδομένα.

##### *Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία*

Νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα έχουν δείξει in vitro και in vivo ότι προκαλούν ποικίλου βαθμού βλάβη των μιτοχονδρίων. Υπήρξαν αναφορές για μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε HIV αρνητικά βρέφη τα οποία είχαν εκτεθεί ενδομήτρια 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. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ασφάλεια της αβακαβίρης όταν χορηγείται σε βρέφη ηλικίας κάτω των 3 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 η αβακαβίρη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

#### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Για πολλές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί, δεν είναι σαφές αν οφείλονται στο Ziagen, στην μεγάλη ποικιλία φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης ή αν οφείλονται στη ίδια τη νόσο.

Πολλές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω εμφανίζονται συχνά (ναυτία, έμετος, διάρροια, πυρετός, λήθαργος, εξάνθημα) σε ασθενείς με υπερευαισθησία στην αβακαβίρη. Επομένως ασθενείς με οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά για την παρουσία αυτής της 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.

Πολλές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν ήταν περιοριστικές για τη θεραπεία. Η ακόλουθη συνθήκη έχει χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση τους: - 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).

#### Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

*Συχνές:* ανορεξία

*Πολύ σπάνιες:* γαλακτική οξέωση

#### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

*Συχνές:* κεφαλαλγία

#### Γαστρεντερικές διαταραχές

*Συχνές:* ναυτία, έμετος, διάρροια

*Σπάνιες:* παγκρεατίτιδα

#### Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

*Συχνές:* εξάνθημα (χωρίς συστηματικά συμπτώματα)

*Πολύ σπάνιες:* πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση

#### Γενικές διαταραχές και ενοχλήσεις στη θέση χορήγησης

*Συχνές:* πυρετός, λήθαργος, κόπωση

Περιγραφή Επιλεγμένων Ανεπιθύμητων Ενεργειών

#### Υπερευαισθησία στην αβακαβίρη

Παρακάτω παρατίθενται τα σημεία και τα συμπτώματα αυτής της HSR. Αυτά έχουν αναγνωρισθεί είτε από κλινικές μελέτες ή από τη μετεγκριτική παρακολούθηση. Αυτά που αναφέρθηκαν **σε τουλάχιστον το 10%** των ασθενών με αντίδραση υπερευαισθησίας παρουσιάζονται σε κείμενο 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
Ουρολογία	Αυξημένη τιμή κρεατινίνης, νεφρική ανεπάρκεια.

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

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

#### Μεταβολικές παράμετροι

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

#### Σύνδρομο Ανοσολογικής Αποκατάστασης



Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα (βλέπε παράγραφο 4.4). 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

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).

#### Μεταβολές των τιμών στις βιοχημικές εξετάσεις

Σε κλινικές δοκιμές σε ελεγχόμενο περιβάλλον, μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές συσχετιζόμενες με τη θεραπεία με Ziazen, δεν ήταν συχνές, ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη συχνότητα, μεταξύ των ασθενών που έλαβαν Ziazen και εκείνων της ομάδας ελέγχου.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

1.206 παιδιατρικοί ασθενείς με λοίμωξη από HIV ηλικίας 3 μηνών έως 17 ετών εντάχθηκαν στη Μελέτη ARROW (COL105677), από τους οποίους 669 έλαβαν αβακαβίρη και λαμβουδίνη μία ή δύο φορές την ημέρα (βλέπε παράγραφο 5.1). 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 Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562, Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +30 21 32040380/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr> (για την Ελλάδα), των Φαρμακευτικών Υπηρεσιών, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs) (για την Κύπρο).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε κλινικές δοκιμές έχουν χορηγηθεί σε ασθενείς, εφάπαξ δόσεις μέχρι και 1200 mg και ημερήσιες δόσεις μέχρι και 1800 mg αβακαβίρης. Δεν αναφέρθηκαν επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες από αυτές που αναφέρθηκαν σε φυσιολογικές δόσεις. Οι επιδράσεις υψηλότερων δόσεων δεν είναι γνωστές. Σε περίπτωση υπερβολικής λήψης, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για ενδείξεις τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 4.8) και θα πρέπει να εφαρμόζεται η καθιερωμένη υποστηρικτική θεραπεία όπου χρειάζεται. Δεν είναι γνωστό αν η αβακαβίρη μπορεί να απεκκριθεί με περιτοναϊκή κάθαρση ή αιμοδιύλιση.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: νουκλεοσιδικοί αναστολείς ανάστροφης μεταγραφάσης, Κωδικός ATC: J05A F06

## Μηχανισμός δράσης

Η αβακαβίρη είναι ένας NRTI. Είναι ένας ισχυρός εκλεκτικός αναστολέας των HIV-1 και HIV-2. Η αβακαβίρη μεταβολίζεται ενδοκυτταρικά στο δραστικό συστατικό της που είναι η 5-τριφωσφορική καρβοβίρη (TP). Μελέτες *in vitro* απέδειξαν ότι ο μηχανισμός δράσης του ως προς τον HIV, είναι η αναστολή του ενζύμου ανάστροφης μεταγραφάσης του HIV, ένα γεγονός που προκαλεί τερματισμό της αλύσου και διακοπή του κύκλου πολλαπλασιασμού του ιού. Η αντϊική δράση της αβακαβίρης σε κυτταρική καλλιέργεια δεν ανταγωνίστηκε όταν συνδυάστηκε με τους νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) διδανοσίνη, εμπρισιταβίνη, λαμβουδίνη, σταβουδίνη, τενοφοβίρη ή ζιδοβουδίνη, η τον μη νουκλεοσιδικό αναστολέα της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI) νεβιραπίνη, ή τον αναστολέα πρωτεάσης (PI) αμπρεναβίρη.

## Αντοχή

### *In vitro* αντοχή

Έχουν απομονωθεί *in vitro* στελέχη του HIV-1, ανθεκτικά στην αβακαβίρη, τα οποία συνδέονται με ειδικές γονοτυπικές αλλαγές στην περιοχή του κωδικονίου της ανάστροφης μεταγραφάσης RT (κωδικόνια M184V, K65R, L74V και Y115F). Η ιολογική αντοχή στην αβακαβίρη αναπτύσσεται σχετικά αργά *in vitro* και απαιτεί πολλαπλές μεταλλάξεις για μία κλινικά σημαντική αύξηση του EC<sub>50</sub> ως προς τον αρχέγονο τύπο του ιού.

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

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 την M184V ή την M184I ήταν υψηλή (54%) ενώ λιγότερο συχνή ήταν η επιλογή της L74V (5%), της K65R (1%) και της Y115F (1%) (βλέπε 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 + λαμιβουδίνη + NNRTI	Αβακαβίρη + λαμιβουδίνη + PI (ή PI/ριτοναβίρη)	Σύνολο
Αριθμός ασθενών	282	1094	909	2285
Αριθμός Ιολογικών αποτυχιών	43	90	158	291
Αριθμός των Γονότυπων υπό Θεραπεία	40 (100%)	51 (100%) <sup>2</sup>	141 (100%)	232 (100%)
<b>K65R</b>	0	1 (2%)	2 (1%)	3 (1%)
<b>L74V</b>	0	9 (18%)	3 (2%)	12 (5%)
<b>Y115F</b>	0	2 (4%)	0	2 (1%)
<b>M184V/I</b>	34 (85%)	22 (43%)	70 (50%)	126 (54%)
<b>Μεταλλάξεις TAMs<sup>3</sup></b>	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Το Combivir είναι ένας σταθερής δόσης συνδυασμός λαμιβουδίνης και ζιδοβουδίνης
2. Περιλαμβάνει τρεις μη ιολογικές αποτυχίες και τέσσερις μη επιβεβαιωμένες ιολογικές αποτυχίες.
3. Αριθμός ασθενών με  $\geq 1$  Μεταλλάξεις Θυμιδικών Αναλόγων (TAM).

Οι μεταλλάξεις TAM μπορεί να επιλεγθούν 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 έχουν ήδη λάβει κάποια θεραπεία)

Κλινικά σημαντική μείωση της ευαισθησίας στην αβακαβίρη αναδείχθηκε σε κλινικά στελέχη που απομονώθηκαν 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 γονότυπου (προσαρμοσμένη στις αρχικές τιμές HIV-1 RNA [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 η παρουσία 4 ή περισσότερων μεταλλάξεων 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 αντίσταση στην αβακαβίρη.

Αρχικός Αριθμός Μεταλλάξεων της Ανάστροφης Μεταγραφάσης	Εβδομάδα 4 (n = 166)		
	N	Μέση Μεταβολή vRNA (log <sub>10</sub> c/ml)	Ποσοστό με <400 αντίγραφα/ml vRNA
Καμία	15	-0.96	40%
M184V μόνο	75	-0.74	64%
Μία NRTI μετάλλαξη	82	-0.72	65%
Δύο NRTI-σχετιζόμενες μεταλλάξεις	22	-0.82	32%
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 την K65R αυξάνει την διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ αβακαβίρης, τενοφοβίρης, διδανασίνης και λαμβουδίνης και η M184V μαζί με τη L74V αυξάνει την διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ αβακαβίρης, διδανασίνης και λαμβουδίνης. Η παρουσία της M184V μαζί με την Y115F αυξάνει την διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ αβακαβίρης και λαμβουδίνης. Με τη χρήση των υπαρχόντων συνιστώμενων αλγορίθμων αντοχή μπορεί να καθοδηγηθεί η κατάλληλη χρήση της αβακαβίρης.

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

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η επίδειξη του οφέλους του Ziagen βασίζεται κυρίως στα αποτελέσματα των μελετών οι οποίες διεξήχθησαν σε ενήλικες ασθενείς που δεν είχαν λάβει ποτέ θεραπεία και οι οποίοι χρησιμοποίησαν ένα δοσολογικό σχήμα του Ziagen 300 mg δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με ζιδοβουδίνη και λαμβουδίνη.

*Χορήγηση δύο φορές την ημέρα (300 mg):*

- *Ενήλικες που δεν έχουν λάβει ποτέ θεραπεία*

Σε ενήλικες που έλαβαν την αβακαβίρη σε συνδυασμό, με λαμβουδίνη και ζιδοβουδίνη, το ποσοστό των ασθενών που το ιικό φορτίο ήταν μη-ανιχνεύσιμο (< 400 αντίγραφα/ml) ήταν περίπου 70% (ανάλυση στο σύνολο των ασθενών σε 48 εβδομάδες) με αντίστοιχη αύξηση των κυττάρων CD4.

Στα πλαίσια μίας διπλής – τυφλής, τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής σε ενήλικες, ελεγχόμενης ως προς το εικονικό φάρμακο, μελετήθηκε συγκριτικά ο συνδυασμός αβακαβίρης, λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης, έναντι του συνδυασμού ινδιναβίρης, λαμβουδίνης και ζιδοβουδίνης. Λόγω του υψηλού ποσοστού των περιπτώσεων πρόωρης αποχώρησης από την δοκιμή (το 42% των ασθενών είχε διακόψει την τυχαιοποιημένη αγωγή έως την Εβδομάδα 48), δεν ήταν δυνατόν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα ως προς την ισοδυναμία των δύο σχημάτων κατά την Εβδομάδα 48. Μολονότι η αντι-ικκή δράση των δύο συνδυασμών αποδείχθηκε συγκρίσιμη από άποψη αναλογίας ασθενών με μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο ( $\leq 400$  αντίγραφα/ml, intention to treat analysis (ITT): 47% έναντι 49%, treated analysis (AT): 86% έναντι 94% για τους συνδυασμούς αβακαβίρης και ινδιναβίρης αντίστοιχα), τα αποτελέσματα στο υποσύνολο των ασθενών με αρχικό υψηλό ιικό φορτίο ( $> 100.000$  αντίγραφα/ml) είναι υπέρ του συνδυασμού της ινδιναβίρης (intention to treat analysis (ITT): 46% έναντι 55%, treated analysis (AT): 84% έναντι 93% για τους συνδυασμούς αβακαβίρης και ινδιναβίρης αντίστοιχα).

Σε μια πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη (CNA30024), τυχαιοποιήθηκαν 654 ασθενείς που είχαν μολυνθεί από HIV για να λάβουν είτε αβακαβίρη 300 mg δύο φορές την ημέρα είτε ζιδοβουδίνη 300 mg δύο φορές την ημέρα και τα δύο σε συνδυασμό με λαμβουδίνη 150 mg δύο φορές την ημέρα και εφαιβιρένζη 600 mg μία φορά την ημέρα. Η διάρκεια της διπλής-τυφλής θεραπείας ήταν τουλάχιστον 48 εβδομάδες.

Στον αρχικό πληθυσμό εισαγωγής στη μελέτη (Intent-to-treat, ITT), το 70% των ασθενών στην ομάδα της αβακαβίρης, πέτυχε ιολογική ανταπόκριση του HIV-1 RNA πλάσματος  $\leq 50$  αντίγραφα/ml έως την Εβδομάδα 48, σε σύγκριση με το 69% των ασθενών στην ομάδα της ζιδοβουδίνης κατά την Εβδομάδα 48 (εκτίμηση σημείου για τη διαφορά της θεραπείας: 0,8, 95% CI -6,3, 7,9). Στην ανάλυση όσων ολοκλήρωσαν τη μελέτη (As Treated, AT) η διαφορά μεταξύ των δύο θεραπευτικών αγωγών ήταν πιο αισθητή (88% των ασθενών στην ομάδα της αβακαβίρης, συγκριτικά με το 95% των ασθενών στην ομάδα της ζιδοβουδίνης (εκτίμηση σημείου για τη διαφορά της θεραπείας: -6,8, 95% CI -11,8; -1,7). Πάντως και οι δύο αναλύσεις ήταν συμβατές με το συμπέρασμα ότι δεν υπήρχε κατωτερότητα μεταξύ των δύο θεραπευτικών αγωγών.

Η ACTG5095 ήταν μία τυχαιοποιημένη (1:1:1), διπλή, τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που διεξήχθη σε 1147 naïve HIV-1 ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκή αγωγή στο παρελθόν, συγκρίνοντας 3 σχήματα: ζιδοβουδίνης (ZDV), λαμβουδίνης (3TC), αβακαβίρης (ABC), εφαιβιρένζης (EFV) έναντι ZDV/3TC/EFV έναντι ZDV/3TC/ABC. Μετά από μια μέση παρακολούθηση 32 εβδομάδων, το τριπλό σχήμα με τα τρία νουκλεοσιδικά ανάλογα ZDV/3TC/ABC έδειξε να μειονεκτεί ιολογικά των άλλων δύο σκελών, ανεξάρτητα από το ιικό φορτίο στην αρχή της μελέτης ( $< \eta > 100.000$  αντίγραφα/ml). 26% των ατόμων στο σκέλος ZDV/3TC/ABC, 16% στο σκέλος ZDV/3TC/EFV και 13% στο σκέλος των 4 φαρμάκων εμφάνισαν ιολογική αποτυχία (HIV RNA  $> 200$  αντίγραφα/ml). Την 48η εβδομάδα η αναλογία ατόμων με HIV RNA  $< 50$  αντίγραφα/ml ήταν 63%, 80% και 86% για τα σκέλη ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV και ZDV/3TC/ABC/EFV αντίστοιχα. Η επιτροπή παρακολούθησης των στοιχείων ασφαλείας της μελέτης διέκοψε το σκέλος ZDV/3TC/ABC σε εκείνο το χρονικό σημείο βάσει της μεγαλύτερης αναλογίας ασθενών με ιολογική αποτυχία. Τα υπόλοιπα σκέλη συνέχισαν σε τυφλή μορφή. Μετά από μία μέση περίοδο παρακολούθησης 144 εβδομάδων, 25% των ατόμων του σκέλους ZDV/3TC/ABC/EFV και 26% του σκέλους ZDV/3TC/EFV κατηγοριοποιήθηκαν ως έχοντα ιολογική αποτυχία. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά ως προς το χρόνο της πρώτης ιολογικής αποτυχίας ( $p=0,73$ , δοκιμασία λογαριθμικής κατάταξης) μεταξύ των 2 σκελών. Σε αυτή τη μελέτη, η προσθήκη ABC στο ZDV/3TC/EFV δεν βελτίωσε σημαντικά την αποτελεσματικότητα.

	ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
--	-------------	-------------	-----------------

Ιολογική αποτυχία (HIV RNA >200 αντίγραφα/ml)	32 εβδομάδες	26%	16%	13%
	144 εβδομάδες	-	26%	25%
Ιολογική επιτυχία (48 εβδομάδες HIV RNA < 50 αντίγραφα/ml)		63%	80%	86%

- *Ενήλικες που έχουν ήδη λάβει κάποια θεραπεία*

Σε ενήλικες που ήδη έχουν λάβει σε μέτριο βαθμό κάποια αντιρετροϊκή θεραπεία, η προσθήκη αβακαβίρης σε αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού, προσφέρει μέτρια οφέλη στη μείωση του ιικού φορτίου, (μέσος όρος αλλαγής 0,44 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml σε 16 εβδομάδες).

Σε ασθενείς που είχαν λάβει βαριάς μορφής αντιρετροϊκή θεραπεία, η αποτελεσματικότητα της αβακαβίρης ήταν χαμηλή. Ο βαθμός της ωφέλειας ως μέρος μιας νέας θεραπείας συνδυασμού, εξαρτάται από τη φύση και τη διάρκεια της αρχικής θεραπείας, η οποία μπορεί να είχε επιλεγεί για στελέχη του ιού HIV-1, με διασταυρούμενη ανοχή στην αβακαβίρη.

*Χορήγηση μία φορά την ημέρα (600 mg):*

- *Ενήλικες που δεν έχουν λάβει ποτέ θεραπεία*

Το θεραπευτικό σχήμα της αβακαβίρης μία φορά την ημέρα υποστηρίζεται από μια πολυκεντρική, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη διάρκειας 48 εβδομάδων (CNA30021) σε 770 ενήλικες που είχαν μολυνθεί από HIV και οι οποίοι δεν είχαν λάβει ποτέ θεραπεία. Αυτοί οι ασθενείς ήταν πρώτιστα ασυμπτωματικοί ασθενείς HIV + σταδίου A κατά το Centre for Disease Control and Prevention (CDC). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε αβακαβίρη 600 mg μία φορά την ημέρα είτε 300 mg δύο φορές την ημέρα, σε συνδυασμό με εφαιβιρένζη και λαμβουδίνη που χορηγούνταν μία φορά την ημέρα. Παρόμοια κλινική επιτυχία (εκτίμηση σημείου για τη διαφορά της θεραπείας -1,7, 95% CI -8,4, 4,9) παρατηρήθηκε και στις δύο θεραπευτικές αγωγές. Από αυτά τα αποτελέσματα μπορεί να βγει το συμπέρασμα: με 95% εμπιστοσύνη ότι η πραγματική διαφορά δεν είναι μεγαλύτερη από 8,4% υπέρ του σχήματος δύο φορές την ημέρα. Αυτή η δυνητική διαφορά είναι αρκετά μικρή για να εξαχθεί το συνολικό συμπέρασμα ότι η αβακαβίρη μία φορά την ημέρα δεν είναι κατώτερη έναντι της αβακαβίρης δύο φορές την ημέρα.

Υπήρξε μια μικρή, παρόμοια σε έκταση και στις δύο ομάδες θεραπείας εμφάνιση ιολογικής αποτυχίας (ιικό φορτίο > 50 αντίγραφα /ml) δηλαδή και σε αυτή που λάμβανε μία φορά την ημέρα και στην άλλη που λάμβανε αγωγή δύο φορές την ημέρα (10% και 8% αντίστοιχα). Στο μικρό μέγεθος δειγμάτων για γονοτυπική ανάλυση, υπήρξε μια τάση προς ένα υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης μεταλλάξεων που συσχετίζονται με τη χορήγηση αβακαβίρης μία φορά την ημέρα έναντι της χορήγησης δύο φορές την ημέρα. Δεν θα μπορούσε να εξαχθεί κανένα σταθερό συμπέρασμα λόγω των περιορισμένων στοιχείων που προέκυψαν από αυτή την μελέτη. Τα μακροπρόθεσμα στοιχεία με την αβακαβίρη όταν αυτή χρησιμοποιείται μία φορά την ημέρα (πέραν των 48 εβδομάδων) είναι περιορισμένα.

- *Ενήλικες που έχουν ήδη λάβει κάποια θεραπεία*

Στη μελέτη CAL30001, τυχαιοποιήθηκαν 182 ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και είχαν εμφανίσει ιολογική αποτυχία και έλαβαν θεραπεία με είτε το συνδυασμό σταθερής δόσης αβακαβίρης/λαμβουδίνης (Fixed-dose combination, FDC) μία φορά την ημέρα, είτε αβακαβίρης 300 mg δύο φορές την ημέρα και λαμβουδίνη 300 mg μία φορά την ημέρα και τα δύο σε συνδυασμό με τενοφοβίρη και έναν PI ή ένα NNRTI για 48 εβδομάδες.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ομάδα του FDC ήταν ισοδύναμη με την ομάδα που έλαβε αβακαβίρη δύο φορές την ημέρα, με βάση τις παρόμοιες μειώσεις του HIV-1 RNA όπως μετρήθηκε από τη μέση περιοχή κάτω από την καμπύλη μείον την αρχική (AAUCMB,  $-1.65 \log_{10}$  αντίγραφα/ml έναντι  $-1.83 \log_{10}$  αντίγραφα/ml αντίστοιχα, 95% CI  $-0.13, 0.38$ ). Οι αναλογίες με HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml (50% έναντι 47%) και < 400 αντίγραφα /ml (54% έναντι 57%) ήταν επίσης παρόμοιες σε κάθε ομάδα (ITT πληθυσμός). Ωστόσο, αυτά τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή καθώς σε αυτήν την μελέτη συμπεριλήφθηκαν μόνο ασθενείς με μέτριου βαθμού προηγούμενη θεραπεία και υπήρξε δυσαναλογία μεταξύ των ασθενών των δύο ομάδων ως προς το αρχικό ιικό φορτίο.

Στη μελέτη ESS30008, 260 ασθενείς με ιολογική καταστολή σε μια πρώτης γραμμής θεραπευτική αγωγή με αβακαβίρη 300 mg και λαμβουδίνη 150 mg και τα δύο χορηγούμενα δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με ένα PI ή έναν NNRTI, τυχαιοποιήθηκαν για να συνεχίσουν αυτή τη θεραπευτική αγωγή ή να αλλάξουν και να λάβουν αβακαβίρη /λαμβουδίνη FDC και ένα PI ή έναν NNRTI για 48 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ομάδα του FDC σχετίστηκε με παρόμοια ιολογική έκβαση (μη κατώτερη) έναντι της ομάδας αβακαβίρης/λαμβουδίνης, με βάση τα ποσοστά των ασθενών με HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml (90% και 85% αντίστοιχα, 95% CI  $-2.7, 13.5$ ).

#### *Επιπρόσθετες πληροφορίες*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Ziagen σε έναν αριθμό διαφόρων δοσολογικών σχημάτων συνδυασμού πολλών φαρμάκων, δεν έχει ακόμη αξιολογηθεί πλήρως (ιδιαίτερα σε συνδυασμό με NNRTI).

Η αβακαβίρη διεισδύει στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF) (βλέπε παράγραφο 5.2) και αποδείχθηκε ότι μειώνει τα επίπεδα του HIV-1 RNA στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Παρόλα αυτά, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην νευροφυσιολογική λειτουργία, όταν χορηγήθηκε σε ασθενείς με σύνδρομο άνοιας οφειλόμενης στο AIDS.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Στα πλαίσια μιας τυχαιοποιημένης, πολυκεντρικής, ελεγχόμενης μελέτης σε παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη από HIV, πραγματοποιήθηκε τυχαιοποιημένη 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 Μελέτη 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. Επισημαίνεται ότι, από αυτή τη μελέτη δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για παιδιά ηλικίας κάτω του ενός έτους. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

**Ιολογική ανταπόκριση με βάση επίπεδα HIV-1 RNA στο πλάσμα μικρότερα από 80 αντίγραφα/ml την Εβδομάδα 48 και την Εβδομάδα 96 στα σχήματα τυχαιοποίησης του συνδυασμού αβακαβίρης + λαμβουδίνης χορηγούμενου μία φορά έναντι δύο φορές την ημέρα στη μελέτη ARROW (Ανάλυση παρατηρούμενων περιπτώσεων)**

	Δύο φορές την ημέρα N (%)	Μία φορά την ημέρα N (%)
<b>Εβδομάδα 0 (μετά από <math>\geq 36</math> εβδομάδες υπό θεραπεία)</b>		

HIV-1 RNA στο πλάσμα <80 c/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Διαφορά κινδύνου (μία φορά την ημέρα-δύο φορές την ημέρα)	-4,8% (95% CI -11,5% έως +1,9%), p=0,16	
<b>Εβδομάδα 48</b>		
HIV-1 RNA στο πλάσμα <80 c/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Διαφορά κινδύνου (μία φορά την ημέρα-δύο φορές την ημέρα)	-1,6% (95% CI -8,4% έως +5,2%), p=0,65	
<b>Εβδομάδα 96</b>		
HIV-1 RNA στο πλάσμα <80 c/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Διαφορά κινδύνου (μία φορά την ημέρα-δύο φορές την ημέρα)	-2,3% (95% CI -9,3% έως +4,7%), p=0,52	

Η δοσολογική ομάδα χορήγησης του συνδυασμού αβακαβίρης + λαμβουδίνης μία φορά την ημέρα καταδείχθηκε ότι ήταν μη κατώτερη από την ομάδα χορήγησης δύο φορές την ημέρα, με βάση το προκαθορισμένο περιθώριο μη κατωτερότητας του -12%, ως προς το κύριο καταληκτικό σημείο της οριακής τιμής <80 c/ml την Εβδομάδα 48, όπως και την Εβδομάδα 96 (δευτερεύον καταληκτικό σημείο), καθώς και ως προς όλες τις υπόλοιπες οριακές τιμές που εξετάστηκαν (<200 c/ml, <400 c/ml, <1.000 c/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 κατέδειξαν σημαντική επίδραση του φύλου, της ηλικίας ή του ιικού φορτίου κατά την τυχαιοποίηση. Τα συμπεράσματα υποστήριζαν τη μη κατωτερότητα ανεξάρτητα από τη χρησιμοποιούμενη μέθοδο ανάλυσης.

Σε μια άλλη μελέτη που συνέκρινε την ανοικτή χορήγηση συνδυασμών NRTI (με ή χωρίς τυφλοποιημένη χορήγηση νελφίναβίρης) σε παιδιά, ένα μεγαλύτερο ποσοστό παιδιών που έλαβαν αβακαβίρη και λαμβουδίνη (71%) ή αβακαβίρη και ζιδοβουδίνη (60%) είχαν HIV-1 RNA  $\leq$ 400 αντίγραφα/ml στις 48 εβδομάδες, σε σύγκριση με παιδιά που έλαβαν λαμβουδίνη και ζιδοβουδίνη (47%) [p=0,09, ανάλυση πληθυσμού με πρόθεση για θεραπεία]. Ομοίως, μεγαλύτερα ποσοστά παιδιών που έλαβαν συνδυασμούς που περιείχαν αβακαβίρη είχαν HIV-1 RNA  $\leq$ 50 αντίγραφα/ml στις 48 εβδομάδες (53%, 42% και 28% αντίστοιχα, p=0,07).

Σε μια μελέτη φαρμακοκινητικής (PENTA 15), τέσσερις συμμετέχοντες υπό ιολογικό έλεγχο ηλικίας μικρότερης των 12 μηνών μεταπήδησαν από λήψη συνδυασμού αβακαβίρης και πόσιμου διαλύματος λαμβουδίνης δύο φορές την ημέρα σε λήψη μία φορά την ημέρα. Τρεις συμμετέχοντες είχαν μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο και ένας συμμετέχων είχε επίπεδα HIV-RNA στο πλάσμα 900 αντίγραφα/ml την Εβδομάδα 48. Δεν παρατηρήθηκαν ζητήματα σχετικά με την ασφάλεια σε αυτούς τους συμμετέχοντες.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Η αβακαβίρη απορροφάται άμεσα και ικανοποιητικά μετά την από του στόματος χορήγηση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της αβακαβίρης από του στόματος, σε ενήλικες είναι περίπου 83%. Μετά την από του στόματος χορήγηση, ο μέσος χρόνος ( $t_{max}$ ) για τις ανώτατες πυκνότητες στον ορό της αβακαβίρης, είναι περίπου 1,5 ώρες για το δισκίο και περίπου 1 ώρα για το διάλυμα.



Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ της AUC του δισκίου ή του διαλύματος. Στις θεραπευτικές δόσεις, στη δοσολογία των 300 mg δύο φορές την ημέρα, η μέση (CV) σταθερή κατάσταση  $C_{max}$  και  $C_{min}$  της αβακαβίρης είναι περίπου 3,00 μg/ml (30%) και 0,01 μg/ml (99%), αντίστοιχα. Η μέση (CV) AUC μετά από ένα μεσοδιάστημα χορήγησης της δόσης 12 ωρών, ήταν 6,02 μg.h/ml (29%), αντίστοιχη με την ημερήσια AUC των περίπου 12,0 μg.h/ml. Η τιμή  $C_{max}$  για το χορηγούμενο από το στόμα διάλυμα είναι ελαφρώς υψηλότερη από αυτή του δισκίου. Μετά από μια δόση σε δισκίο των 600 mg αβακαβίρης, η μέση (CV) της αβακαβίρης  $C_{max}$  ήταν περίπου 4,26 μg/ml (28%) και η μέση (CV)  $AUC_{\infty}$  ήταν 11,95 μg.h/ml (21%).

Η τροφή επιβραδύνει την απορρόφηση και μείωσε τη  $C_{max}$ , όμως δεν επηρέασε εν γένει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα (AUC). Επομένως το Ziagen μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

### Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο φαινόμενος όγκος κατανομής ήταν περίπου 0,8 l/Kg, υποδεικνύοντας ότι η αβακαβίρη διεισδύει ελεύθερα μέσα στους ιστούς του σώματος.

Μελέτες σε ασθενείς μολυνθέντες με HIV απέδειξαν ότι η αβακαβίρη διεισδύει ικανοποιητικά στο CSF, με αναλογία εγκεφαλονωτιαίου υγρού AUC προς πλάσμα AUC, μεταξύ 30 έως 44%. Οι παρατηρηθείσες τιμές των μέγιστων συγκεντρώσεων είναι 9 φορές υψηλότερες από την  $IC_{50}$  της αβακαβίρης σε συγκέντρωση 0,08 μg/ml ή 0,26 μM, όταν η αβακαβίρη χορηγείται σε δόση 600 mg δύο φορές ημερησίως.

Μελέτες πρωτεϊνικής δέσμευσης στο πλάσμα *in vitro* υποδεικνύουν ότι η αβακαβίρη συνδέεται μόνο λίγο έως μέτρια (περίπου 49%) με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος, σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις. Αυτό υποδεικνύει μία μικρή πιθανότητα για αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, μέσω εκτόπισης της πρωτεϊνικής δέσμευσης στο πλάσμα.

### 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 μέσω της αλκοολικής αφυδρογονάσης και γλυκουρονιδίωσης ώστε να παραχθεί το 5'-καρβοξυλικό οξύ και το 5'-γλυκουρονίδιο, τα οποία αποτελούν περίπου το 66% της χορηγούμενης δόσης. Οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στα ούρα.

### Αποβολή

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της αβακαβίρης είναι περίπου 1,5 ώρες. Μετά από πολλαπλές δόσεις από του στόματος 300 mg αβακαβίρης δύο φορές την ημέρα, δεν υπάρχει σημαντική συσσώρευση της αβακαβίρης. 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. Το υπόλοιπο αποβάλλεται στα κόπρανα.

### Ενδοκυτταρική φαρμακοκινητική

Σε μια μελέτη 20 ασθενών μολυσμένων από τον HIV οι οποίοι έλαβαν αβακαβίρη 300 mg δύο φορές τη ημέρα, με μόνο μία δόση 300 mg που έλαβαν 24 ώρες πριν από την περίοδο δειγματοληψίας, η γεωμετρική μέση τελική ενδοκυτταρική ημίσεια ζωή της καρβοβίρης-TP σε σταθερή κατάσταση ήταν 20,6 ώρες, έναντι της γεωμετρικής μέση ημίσειας ζωής της

αβακαβίρης πλάσματος σε αυτήν την μελέτη που 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. Συνολικά αυτά τα στοιχεία υποστηρίζουν τη χρήση της αβακαβίρης 600 mg μία φορά την ημέρα για τη θεραπεία ασθενών που έχουν μολυνθεί από HIV. Επιπλέον, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αβακαβίρης όταν χορηγείται μία φορά την ημέρα έχει αποδειχθεί σε μια πιλοτική κλινική μελέτη (CNA30021- βλέπε παράγραφο 5.1 Κλινική εμπειρία).

### Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

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.

Η αβακαβίρη δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

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. Γι' αυτό δεν απαιτείται μείωση της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Λόγω της περιορισμένης εμπειρίας, το Ziagen θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Σύμφωνα με κλινικές δοκιμές που έχουν διεξαχθεί σε παιδιά, η αβακαβίρη απορροφάται άμεσα και ικανοποιητικά από τις φαρμακοτεχνικές μορφές του πόσιμου διαλύματος και των δισκίων που χορηγούνται στα παιδιά. Η έκθεση στην αβακαβίρη στο πλάσμα έχει καταδειχθεί ότι είναι ίδια και για τις δύο φαρμακοτεχνικές μορφές όταν χορηγούνται στην ίδια δόση. Τα παιδιά που λαμβάνουν πόσιμο διάλυμα αβακαβίρης σύμφωνα με το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα επιτυγχάνουν έκθεση στην αβακαβίρη στο πλάσμα παρόμοια με των ενηλίκων. Τα παιδιά που λαμβάνουν από στόματος δισκία αβακαβίρης σύμφωνα με το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα επιτυγχάνουν υψηλότερη έκθεση στην αβακαβίρη στο πλάσμα από ότι τα παιδιά που λαμβάνουν πόσιμο διάλυμα, διότι με τη φαρμακοτεχνική μορφή του δισκίου χορηγούνται υψηλότερες δόσεις σε mg/kg.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ασφαλείας ώστε να συσταθεί η χρήση του Ziagen σε βρέφη κάτω των τριών μηνών. Τα περιορισμένα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι η δόση πόσιμου διαλύματος των 2 mg/kg σε νεογνά μικρότερα των 30 ημερών παρέχει παρόμοιες ή μεγαλύτερες AUC από ότι η δόση πόσιμου διαλύματος των 8 mg/kg χορηγούμενη σε μεγαλύτερα παιδιά.

Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής προέρχονται από 3 μελέτες φαρμακοκινητικής (PENTA 13, PENTA 15 και υπομελέτη φαρμακοκινητικής της μελέτης ARROW) στις οποίες συμμετείχαν

παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών. Τα δεδομένα παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα:

**Σύνοψη των AUC (0-24) (μg.h/ml) της αβακαβίρης στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση και στατιστικές συγκρίσεις της από στόματος χορήγησης μία φορά και δύο φορές την ημέρα μεταξύ των μελετών**

Μελέτη	Ηλικιακή ομάδα	Αβακαβίρη Χορήγηση 16 mg/kg μία φορά την ημέρα Γεωμετρικός μέσος (95% CI)	Αβακαβίρη Χορήγηση 8 mg/kg δύο φορές την ημέρα Γεωμετρικός μέσος (95% CI)	Σύγκριση της χορήγησης μία φορά έναντι δύο φορές την ημέρα Μέση αναλογία GLS (90% CI)
ARROW Υπομελέτη Φαρμακοκινητικής Μέρος 1	3 έως 12 ετών (N=36)	15,3 (13,3-17,5)	15,6 (13,7-17,8)	0,98 (0,89, 1,08)
PENTA 13	2 έως 12 ετών (N=14)	13,4 (11,8-15,2)	9,91 (8,3-11,9)	1,35 (1,19-1,54)
PENTA 15	3 έως 36 μηνών (N=18)	11,6 (9,89-13,5)	10,9 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

Στη μελέτη PENTA 15, η γεωμετρική μέση τιμή της AUC(0-24) (95% CI) της αβακαβίρης στο πλάσμα των τεσσάρων συμμετεχόντων ηλικίας κάτω των 12 μηνών που μετέβησαν από σχήμα χορήγησης δύο φορές την ημέρα σε σχήμα χορήγησης μία φορά την ημέρα (βλέπε παράγραφο 5.1) είναι 15,9 (8,86, 28,5) μg.h/ml για τη χορήγηση μία φορά την ημέρα και 12,7 (6,52, 24,6) μg.h/ml για τη χορήγηση δύο φορές την ημέρα.

#### Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική της αβακαβίρης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η αβακαβίρη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε βακτηριδιακές δοκιμές, όμως έδειξε δραστηριότητα *in vitro* σε ανάλυση ανωμαλιών στα ανθρώπινα λεμφοκυτταρικά χρωμοσώματα, στη δοκιμασία λεμφώματος ποντικού και στην *in vivo* δοκιμή μικροπυρήνων. Αυτό συμφωνεί και με τη γνωστή δράση των άλλων νουκλεοσιδικών αναλόγων. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η αβακαβίρη έχει μικρό δυναμικό πρόκλησης χρωμοσωμικών βλαβών και *in vitro* και *in vivo* σε υψηλές συγκεντρώσεις κατά τις δοκιμές.

Μελέτες καρκινογέννεσης 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 άρρενα και στον κλειτοριδικό αδένα στα θήλεα και στα δύο είδη, καθώς και στο 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 την συστηματική έκθεση στον άνθρωπο κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Δεν υπάρχει δομικό ανάλογο αυτού του αδένου στους ανθρώπους. Παρότι το δυναμικό καρκινογένεσης στους ανθρώπους είναι άγνωστο, αυτά τα στοιχεία υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος καρκινογένεσης στους ανθρώπους αντισταθμίζεται από τα δυναμικά κλινικά οφέλη.

Σε προκλινικές τοξικολογικές δοκιμές, η θεραπεία με αβακαβίρη απεδείχθη ότι αυξάνει το ηπατικό βάρος σε αρουραίους και πιθήκους. Η σχέση αυτού του γεγονότος με την κλινική πρακτική είναι άγνωστη. Δεν υπάρχουν ενδείξεις από τις κλινικές δοκιμές ότι η αβακαβίρη είναι ηπατοτοξική. Επιπροσθέτως, δεν έχει παρατηρηθεί στον άνθρωπο, αυτοεπαγωγή του μεταβολισμού της αβακαβίρης ή επαγωγή του μεταβολισμού άλλων φαρμάκων που μεταβολίζονται στο ήπαρ.

Ήπιες εκφυλιστικές αλλοιώσεις του μυοκαρδίου σε ποντίκια και αρουραίους παρατηρήθηκαν μετά από χορήγηση αβακαβίρης για δύο χρόνια. Η συστηματική έκθεση ήταν ισοδύναμη με 7 έως 24 φορές την αναμενόμενη συστηματική έκθεση στους ανθρώπους. Η κλινική σχέση αυτού του ευρήματος δεν έχει διευκρινισθεί.

Σε τοξικολογικές μελέτες αναπαραγωγής, εμβρυοτοξικότητα έχει παρατηρηθεί σε αρουραίους, όχι όμως σε κουνέλια. Τα ευρήματα περιελάμβαναν ελαττωμένο εμβρυϊκό βάρος, εμβρυϊκό οίδημα και αύξηση στις σκελετικές διαταραχές/διαμαρτίες, τους πρόωρους ενδομήτριους θανάτους και τα θνησιγενή έμβρυα. Κανένα συμπέρασμα δεν μπορεί να βγει σχετικά με το δυναμικό τερατογένεσης της αβακαβίρης λόγω αυτής της εμβρυοτοξικότητας.

Μια μελέτη γονιμότητας σε αρουραίους απέδειξε ότι η αβακαβίρη δεν έχει καμία επίδραση στη γονιμότητα αρρένων και θήλεων.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Σορβιτόλη 70% (E420)  
Νατριούχος σακχαρίνη  
Κιτρικό νάτριο  
Άνυδρο κιτρικό οξύ  
Μεθυλοπαραϋδροξυβενζοϊκό (E218)  
Προπυλοπαραϋδροξυβενζοϊκό (E216)  
Προπυλενογλυκόλη (E1520)  
Μαλτοδεξτρίνη  
Γαλακτικό οξύ  
Τριοξικός εστέρας γλυκερόλης  
Τεχνητό άρωμα μπανάνας και φράουλας  
Κεκαθαμένο νερό  
Υδροξείδιο του νατρίου και/ή υδροχλωρικό οξύ για ρύθμιση του pH.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

Μετά το πρώτο άνοιγμα της συσκευασίας: 2 μήνες.

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

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

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

Το Πόσιμο Διάλυμα Ziagen φέρεται σε φιάλες από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο με πώμα ασφαλείας για τα παιδιά, που περιέχει 240 ml πόσιμου διαλύματος.

Το κουτί περιέχει επίσης ένα εξάρτημα προσαρμογής της σύριγγας από πολυαιθυλένιο και μία δοσιμετρική σύριγγα 10 ml για χρήση από το στόμα, που αποτελείται από ένα κυλινδρικό σώμα από πολυπροπυλένιο (με διαβαθμίσεις ανά ml) και έμβολο από πολυαιθυλένιο.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Ένας πλαστικός προσαρμογέας και μία σύριγγα για δοσολογία από του στόματος διατίθενται, για την ακριβή μέτρηση της συνιστώμενης δόσης του πόσιμου διαλύματος. Ο προσαρμογέας τοποθετείται στο λαιμό της φιάλης και η σύριγγα εφαρμόζεται σε αυτόν. Η φιάλη αναποδογυρίζεται και λαμβάνεται ο σωστός όγκος.

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή άχρηστο υλικό πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις

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

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Ολλανδία

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

EU/1/99/112/002

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 8 Ιουλίου 1999

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 21 Μαρτίου 2014

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

**11 Ιουνίου 2020**

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