

Appendix 1: Überarbeitete Fachinformation

Die informativen Texte zu Abacavirsulfat (ZIAGEN) wurden auf Basis der Ergebnisse der GSK-gesponserten prospektiven Studie CNA106030 (PREDICT-1) überarbeitet. Diese Änderungen betreffen die Abschnitte „Anwendungsgebiete“ (Abschnitt 4.1), „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ (Abschnitt 4.4), und die „Packungsbeilage“ und sind weiter unten dargestellt. Neuer Text ist grau unterlegt. Die neuen Wortlaute sind für die Abacavirsulfat-enthaltenden Kombinationsprodukte TRIZIVIR und KIVEXA identisch.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ziagen ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV).

Der Wirksamkeitsnachweis von Ziagen basiert hauptsächlich auf Ergebnissen von Studien mit zweimal täglicher Verabreichung, die bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten in Form einer Kombinationstherapie durchgeführt wurden (siehe Abschnitt 5.1).

Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden, außer, wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktion (siehe auch Abschnitt 4.8):

In klinischen Studien entwickelten ca. 5% der Patienten unter der Abacavir-Behandlung eine Überempfindlichkeitsreaktion. Einige dieser Fälle waren lebensbedrohlich und verliefen trotz Vorsichtsmaßnahmen tödlich.

Studien haben gezeigt, dass das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels mit einem erheblich erhöhten Risiko für eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Abacavir einhergeht. Basierend auf den Ergebnissen der prospektiven Studie CNA106030 (PREDICT-1) führte eine Testung auf das HLA-B*5701-Allel vor Therapiebeginn mit nachfolgendem Ausschluss der Patienten mit diesem Allel von der Abacavir-Therapie signifikant zu einer signifikanten Verringerung der Häufigkeit Abacavir-induzierter Überempfindlichkeitsreaktionen. Man geht davon aus, dass in Populationen ähnlich der in der PREDICT-Studie 48% bis 61% der Patienten mit dem HLA-B*5701-Allel eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Abacavir entwickeln werden, verglichen mit 0% bis 4% der Patienten, die nicht Träger des HLA-B*5701-Allels sind.

Diese Ergebnisse stimmen mit denen aus früheren retrospektiven Studien überein.

Als Konsequenz sollte jeder HIV-infizierte Patient, unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit, vor Beginn der Behandlung mit Abacavir auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels getestet werden. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden, außer, wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist (siehe Abschnitt 4.1).

Bei jedem mit Abacavir behandelten Patienten muss die klinische Diagnose einer vermuteten Überempfindlichkeitsreaktion die Basis für die klinische Entscheidungsfindung bleiben. Es ist zu beachten, dass ein Teil der Patienten mit klinisch vermuteter Überempfindlichkeitsreaktion nicht das HLA-B*5701-Allel in sich trug. Daher ist es auch bei Nichtvorhandensein des HLA-B*5701-Allels wichtig, wegen der Gefahr einer schweren oder lebensbedrohlichen Reaktion Abacavir dauerhaft abzusetzen und Patienten nicht erneut mit Abacavir zu behandeln, wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion klinisch nicht ausgeschlossen werden kann.

In der PREDICT-1-Studie wurde zu Forschungszwecken ein Hauttest verwendet, der aber keinen Nutzen im klinischen Patientenmanagement hat und deshalb in der klinischen Situation nicht verwendet werden sollte.

- **Klinische Beschreibung**

Überempfindlichkeitsreaktionen werden durch das Auftreten von Symptomen charakterisiert, die auf eine Multiorganbeteiligung hinweisen. Bei fast allen Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen trat Fieber und/oder Hautausschlag als Teil des Syndroms auf.

Andere Anzeichen oder Symptome können respiratorische Anzeichen und Symptome wie Dyspnoe, Halsschmerzen, Husten und abnorme Röntgenthoraxbefunde (vor allem lokalisierbare Infiltrate), gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe oder Bauchschmerzen sein. **Diese Symptome können dazu führen, dass eine Hypersensitivitätsreaktion fälschlicherweise als respiratorische Erkrankung (Pneumonie, Bronchitis, Pharyngitis) oder Gastroenteritis diagnostiziert wird.** Andere häufig beobachtete Anzeichen und Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion können Lethargie oder ein allgemeines Krankheitsgefühl sowie Muskel- und Gelenksbeschwerden (Myalgie, selten Myolyse, Arthralgie) sein.

Die mit einer solchen Überempfindlichkeitsreaktion verbundenen Symptome verschlechtern sich bei Fortsetzen der Behandlung und können lebensbedrohlich werden. Nach Absetzen der Behandlung mit Ziagen verschwinden diese Symptome für gewöhnlich.

- **Klinischer Umgang/Vorgehensweise**

Die Symptome der Überempfindlichkeitsreaktion treten gewöhnlich innerhalb der ersten 6 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Ziagen auf, **allerdings können diese Reaktionen zu jeder Zeit während der Therapie auftreten.** Die Patienten sollten engmaschig überwacht werden; besonders während der ersten zwei Monate der Behandlung mit Ziagen sollten ärztliche Untersuchungen mindestens alle zwei Wochen durchgeführt werden.

Patienten, bei denen während der Therapie eine Überempfindlichkeit diagnostiziert wird, **MÜSSEN Ziagen sofort absetzen.**

Ziagen oder jedes andere Abacavir-haltige Arzneimittel (z. B. Kivexa, Trizivir) DARF von Patienten, die eine Therapie aufgrund einer Überempfindlichkeitsreaktion abgebrochen haben, NIE WIEDER eingenommen werden. Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir nach einer Überempfindlichkeitsreaktion führt zu einem prompten Wiederauftreten der Symptome innerhalb von Stunden. Das Wiederauftreten der Symptome verläuft in der Regel schwerwiegender als die Erstmanifestation und kann möglicherweise zu lebensbedrohlichem Blutdruckabfall und zum Tod führen.

Um Verzögerungen bei der Diagnosestellung zu vermeiden und das Risiko einer lebensbedrohlichen Überempfindlichkeitsreaktion zu minimieren, muss Ziagen dauerhaft abgesetzt werden, wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion nicht ausgeschlossen werden kann, auch wenn andere Diagnosen (respiratorische Erkrankungen, grippeähnliche Erkrankungen, Gastroenteritis oder Reaktionen auf andere Medikamente) in Frage kommen.

Besondere Vorsicht ist bei solchen Patienten geboten, die gleichzeitig eine Behandlung mit Ziagen und anderen Arzneimitteln, die bekannterweise toxische Hautreaktionen verursachen (z. B. nicht-nukleosidanaloge Reverse-Transkriptase-Hemmer - NNRTIs), beginnen. Es ist derzeit schwierig, zwischen den von anderen Arzneimitteln verursachten Hautausschlägen und der durch Abacavir hervorgerufenen Überempfindlichkeitsreaktion zu unterscheiden.

- **Vorgehen bei erneuter Einnahme von Ziagen nach vorherigem Abbruch der Behandlung**

Wenn die Behandlung mit Ziagen aus irgendeinem Grund abgebrochen wurde und eine Wiederaufnahme der Behandlung in Betracht gezogen wird, muss der Grund für den Abbruch festgestellt werden, um zu beurteilen, ob der Patient Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion gezeigt hat. **Wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion nicht ausgeschlossen werden kann, darf Ziagen oder irgendein anderes Medikament, das Abacavir enthält (z. B. Kivexa, Trizivir), nie wieder eingenommen werden.**

Nach Wiederaufnahme einer Therapie mit Ziagen sind rasch einsetzende, z. T. lebensbedrohlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten aufgetreten, die zum Zeitpunkt des ersten Absetzens von Ziagen nur ein typisches Anzeichen für eine Überempfindlichkeitsreaktion zeigten (Hautausschlag, Fieber, gastrointestinale Symptome, respiratorische Symptome oder Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit und Krankheitsgefühl). Das am häufigsten beschriebene, isolierte Symptom einer Überempfindlichkeitsreaktion war Hautausschlag. Darüber hinaus wurde in sehr seltenen Fällen eine Überempfindlichkeitsreaktion bei Patienten beschrieben, die Ziagen nach einer Unterbrechung erneut einnahmen, vorher jedoch keine Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion gezeigt hatten. Wenn entschieden wird, Ziagen bei solchen Patienten erneut einzusetzen, muss dies in beiden Fällen in einer Einrichtung geschehen, wo eine rasche medizinische Hilfe gewährleistet ist.

- **Grundlegende Informationen für den Patienten**

Der verschreibende Arzt muss sicherstellen, dass die Patienten über die folgenden

Informationen zur Überempfindlichkeitsreaktion vollständig aufgeklärt sind:

- die Patienten müssen über die Möglichkeit einer Überempfindlichkeitsreaktion durch Abacavir, die zu einer lebensbedrohlichen Reaktion und zum Tod führen kann, aufgeklärt werden.
- Patienten, die Anzeichen oder Symptome einer möglichen Überempfindlichkeit entwickeln, **MÜSSEN SOFORT KONTAKT zu Ihrem Arzt AUFNEHMEN.**
- Patienten, die gegenüber Abacavir überempfindlich sind, müssen daran erinnert werden, nie wieder Ziagen oder ein anderes Abacavir-haltiges Arzneimittel (z. B. Kivexa, Trizivir) einzunehmen.
- um eine Wiedereinnahme von Ziagen bei Patienten, die bereits eine Überempfindlichkeitsreaktion entwickelt haben, zu verhindern, sollten diese Patienten aufgefordert werden, die restlichen Ziagen Tabletten oder die restliche Ziagen Lösung zum Einnehmen in die Apotheke zurückzubringen.
- Patienten, die Ziagen aus irgendeinem Grund abgesetzt haben, insbesondere wegen Nebenwirkungen oder einer Erkrankung, müssen darauf hingewiesen werden, vor einer erneuten Einnahme mit ihrem Arzt zu sprechen.
- die Patienten sollten auf die Wichtigkeit einer regelmäßigen Ziagen-Einnahme hingewiesen werden.
- jeder Patient sollte darauf hingewiesen werden, die Gebrauchsinformation, die in jeder Ziagen-Packung enthalten ist, zu lesen. Die Patienten sollten daran erinnert werden, dass es wichtig ist, die Warnhinweiskarte aus der Packung zu entnehmen und immer bei sich zu tragen.