



GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Reģ. Nr. 000363303
Brupnieku iela 5.
Rīga, LV-1001
Latvija
Tāl. 7312687
Fakss 7312690
www.gsk.lv

Rīgā, 2008. gada 5.martā.

Vēstule ārstam

*par alēles HLA-B*5701 noteikšanu pirms terapijas uzsākšanas ar preparātiem, kuri satur abakavira sulfātu: ZIAGEN tabletes un šķīdums iekšķīgai lietošanai, KIVEXA tabletes un TRIZIVIR tabletes*

Kopsavilkums

Pēc vienošanās ar Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteju (*CHMP*) *GlaxoSmithKline* (*GSK*) vēlas Jūs iepazīstināt ar jaunu svarīgu informāciju par HLA-B*5701 alēles ģenētiskā skrīninga izmantošanu, lai mazinātu paaugstinātas jutības gadījumu skaitu pret abakaviru.

HLA-B*5701 alēles skrīninga klīniskā lietderība, lai izvairītos no paaugstinātas jutības reakcijām pret abakaviru, ir pierādīta prospektīvā, nejaušinātā un kontrolētā pētījumā (CNA106030 [PREDICT-1]). Šā pētījuma rezultātā ir papildināti abakavira sulfātu saturošu zāļu apraksti (ZA), proti, tajos iekļauta šāda informācija:

- Pirms ārstēšanas sākšanas ar abakaviru visiem ar HIV inficētajiem pacientiem neatkarīgi no rases piederības būtu nepieciešams veikt skrīningu par HLA-B*5701 alēles nēsāšanu.
- Abakaviru nedrīkst lietot pacientiem, kuri ir apstiprināti HLA-B*5701 alēles nēsātāji, izņemot gadījumus, kad šiem pacientiem nav pieejama nekāda cita ārstēšanas iespēja, ņemot vērā iepriekšējo terapiju un rezistences testu rezultātus.

Grozījumi ZIAGEN (tablešu un šķīduma iekšķīgai lietošanai) parakstīšanas informācijā ir parādīti šās vēstules 1. pielikumā. Identiski grozījumi attiecināmi arī uz TRIZIVIR (tablešu) un

KIVEXA (tablešu) dokumentāciju. Minētos grozījumus *CHMP* noteikusi kā II tipa izmaiņas centralizētajā reģistrācijas procedūrā.

Papildu informācija par drošuma jautājumiem

Alēles HLA-B*5701 esamība ir saistīta ar būtiski palielinātu paaugstinātas jutības reakciju risku pret abakavīru.

CNA106030 (PREDICT-1) bija GSK sponsorēts dubultakls pētījums, kurā 1956 HIV-1 inficēti pacienti, kas iepriekš nebija lietojuši abakavīru, pēc nejaušības principa tika iedalīti vienā no divām grupām: 1) grupā, kurā veica prospektīvu HLA-B*5701 skrīningu; 2) standarta aprūpes kontroles grupā, kurā tika veikta retrospektīva HLA-B*5701 noteikšana. Šajā pētījumā HLA-B*5701 skrīnings pirms terapijas sākšanas un izvairīšanās lietot abakavīru HLA-B*5701 pozitīviem pacientiem būtiski mazināja paaugstinātas jutības gadījumu skaitu pret abakavīru.

Tiek lēsts, ka populācijā, kura pielīdzināma PREDICT-1 pētījumā iesaistītajai, 6 nedēļu laikā pēc abakavīra terapijas uzsākšanas paaugstinātas jutības reakcijas pret abakavīru radīsies 48 – 61% pacientu ar alēli HLA-B*5701, bet pacientiem bez alēles HLA-B*5701 šis rādītājs būs 0–4%. Lai gan PREDICT-1 pētījumā galvenokārt piedalījās baltās rases cilvēki, tiek uzskatīts, ka saistība starp HLA-B*5701 alēles esamību un paaugstinātu jutību pret abakavīru ir attiecināma uz visām rasu grupām [Sagg, in press; Sun, 2007]. Šie rezultāti saskan ar iepriekš veiktu retrospektīvu pētījumu rezultātiem.

Papildu informācija par ieteikumiem veselības aprūpes speciālistiem

Ja pacients tiek ārstēts ar abakavīru, jebkurā gadījumā iespējamās paaugstinātas jutības reakcijas klīniskajai diagnozei jābūt klīniskā lēmuma pieņemšanas pamatā. Dažiem no pacientiem, kuriem PREDICT-1 pētījumā, klīniski tika noteikta iespējama paaugstinātas jutības reakcija, nebija HLA-B*5701 alēles. Tāpēc, pat tad, ja nav HLA-B*5701 alēles un klīniski nav iespējams izslēgt paaugstinātas jutības reakciju, ir svarīgi pilnīgi pārtraukt abakavīra lietošanu un to neatsākt smagas vai pat letālas reakcijas potenciālās iespējamības dēļ.

Aicinājums sniegt ziņojumus

GlaxoSmithKline aicina veselības aprūpes speciālistus parastā veidā ziņot uzņēmumam par iespējamām blakusparādībām, grūtniecības vai pārdozēšanas gadījumiem, kā arī par neparedzētiem guvumiem. Jūs varat palīdzēt uzraudzīt GSK zāļu drošumu, nosūtot ziņojumus

Zāļu Valsts Aģentūrai un GlaxoSmithKline Latvia SIA.

Informācijas paziņošana

PREDICT-1 pētījumā apkopotie dati tika sniegti 2007. gada jūlijā Sidnejā, Austrālijā notikušajā 4. Starptautiskajā AIDS biedrības konferencē; tie publicēti arī izdevumā *New England Journal of Medicine* [Mallal, in press].

Lai atspoguļotu šo jauno informāciju, atjaunināti arī izglītojošie materiāli par paaugstinātu jutību pret abakavīru.

Papildu informāciju varat saņemt:

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Bruņinieku ielā 5,

Rīga, LV-1001

tālrunis 67312687,

fakss 67312690.

Petra Kriķe

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Medicīnas daļas vadītāja



1. PIELIKUMS. ATJAUNINĀTĀ ZĀĻU PARAKSTĪŠANAS INFORMĀCIJA

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti GSK sponsorētajā pētījumā CNA106030 (PREDICT-1), ir atjaunināta abakavira sulfāta (ZIAGEN) parakstīšanas informācija. Grozījumi veikti zāļu apraksta 4.1. apakšpunktā „Terapeitiskās indikācijas” un 4.4. apakšpunktā „Brīdinājumi un īpaša piesardzība lietošanā”, kā arī lietošanas instrukcijā. Veiktie grozījumi ir parādīti turpmāk tekstā. Jaunais teksts ir iezīmēts ar ēnojumu. Identisks jaunais teksts ir ietverts abakavira sulfātu saturošo kombinēto preparātu TRIZIVIR un KIVEXA parakstīšanas informācijā.

4 KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Ziagen ir indicēts cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas kombinētai antiretrovīrusu terapijai.

Ziagen efektivitāte ir demonstrēta galvenokārt pētījumos, kuros pacienti, kas agrāk nav saņēmuši terapiju, divas reizes dienā saņēma kombinētu terapiju (skatīt apakšpunktu 5.1).

Pirms ārstēšanas sākšanas ar abakaviru visiem ar HIV inficētajiem pacientiem neatkarīgi no rases piederības būtu nepieciešams veikt skrīningu par HLA-B*5701 alēles nēsāšanu. Abakaviru nedrīkst lietot pacientiem, kuri ir apstiprināti HLA-B*5701 alēles nēsātāji, izņemot gadījumus, kad šiem pacientiem nav pieejama nekāda cita ārstēšanas iespēja, ņemot vērā iepriekšējo terapiju un rezistences testu rezultātus (skatīt apakšpunktu 4.4 un 4.8).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hipersensitivitātes reakcija (skatīt arī apakšpunktu 4.8):

Klīniskajos pētījumos aptuveni 5% pacientu, kas lietoja abakaviru, attīstījās hipersensitivitātes reakcija, kas dažos gadījumos bija dzīvību apdraudoša un beidzās letāli, kaut arī tika veikti atbilstoši pasākumi.

Pētījumi parādījuši, ka HLA-B*5701 alēles klātbūtne ir saistīta ar nozīmīgi palielinātu paaugstinātas jutības reakciju risku pret abakaviru. Ņemot vērā prospektīvā pētījuma CNA106030 (PREDICT-1) rezultātus, HLA-B*5701 alēles pirmsterapijas skrīnings un turpmāka izvairīšanās no abakavira pacientiem, kuriem ir šī alēle, nozīmīgi mazināja abakavira izraisītu paaugstinātas jutības reakciju biežumu. Ir aprēķināts, ka populācijās, kas ir līdzīgas PREDICT-1 pētījumā iekļautajai, abakavira terapijas laikā paaugstinātas jutības reakcija attīstīsies 48% - 61% pacientu ar HLA-B*5701 alēli, salīdzinot ar 0% - 4% pacientu, kuriem nav HLA-B*5701 alēles.

Šie rezultāti atbilst iepriekš veiktos retrospektīvos pētījumos iegūtajiem rezultātiem.

Tādēļ pirms ārstēšanas sākšanas ar abakaviru visiem ar HIV inficētajiem pacientiem neatkarīgi no rases piederības būtu nepieciešams veikt skrīningu par HLA-B*5701 alēles nēsāšanu. Abakaviru nedrīkst lietot pacientiem, kuri ir apstiprināti HLA-B*5701 alēles nēsātāji, izņemot gadījumus, kad šiem pacientiem nav pieejama nekāda cita ārstēšanas iespēja, ņemot vērā iepriekšējo terapiju un rezistences testu rezultātus (skatīt apakšpunktu 4.1).

Attiecībā uz jebkuru ar abakaviru ārstētu pacientu iespējamās paaugstinātās jutības reakcijas klīniskajai diagnozei jābūt klīniskā lēmuma pieņemšanas pamatā. Vērts atcerēties, ka daļai pacientu, kuriem bija klīniskas aizdomas par paaugstinātās jutības reakciju, nebija HLA-B*5701. Tāpēc, pat ja nav HLA-B*5701 alēles, potenciālās smagās vai pat letālās reakcijas dēļ ir svarīgi pilnīgi pārtraukt abakavira lietošanu un to neatsākt, ja klīniski nav iespējams izslēgt paaugstinātās jutības reakciju.

PREDICT-1 pētījumā par izpētes līdzekli tika izmantots ādas plāksteris, taču tas nav lietderīgs klīniskā pacientu ārstēšanā, tāpēc to nevajadzētu izmantot klīnikas apstākļos.

- **Klīniskais apraksts**

Hipersensitivitātes reakcijām raksturīga tādu simptomu parādīšanās, kas norāda uz daudzu orgānu sistēmu iesaistīšanos. Gandrīz visos hipersensitivitātes reakciju gadījumos kā sindroma sastāvdaļa rodas drudzis un/vai izsitumi.

Pie citām pazīmēm un simptomiem pieder respiratorie simptomi un pazīmes, piemēram, apgrūtināta elpošana, kakla sāpes, klepus un izmaiņas krūškurvja rentgenogrammā (galvenokārt infiltrāti, kas var būt lokalizēti), gastrointestinālie simptomi, piemēram, slikta dūša, vemšana, caureja vai sāpes vēderā. **Šie simptomi var izraisīt hipersensitivitātes kļūdainu diagnosticēšanu par elpceļu saslimšanu (pneimoniju, bronhītu, faringītu) vai gastroenterītu.** Citas bieži novērotas hipersensitivitātes pazīmes vai simptomi var būt letargija vai vispārējs vājums un muskuloskeletālie simptomi (mialģija, retumis miolīze, artralģija).

Simptomi, kas saistīti ar hipersensitivitātes reakciju, pastiprinās, turpinot ārstēšanu, un var apdraudēt pacienta dzīvību. Šie simptomi parasti izzūd, pārtraucot Ziagen lietošanu.

- **Klīniskā ārstēšana**

Hipersensitivitātes reakcijas simptomi parasti rodas pirmajās sešās nedēļās pēc abakavira terapijas uzsākšanas, tomēr šīs reakcijas **var rasties jebkurā ārstēšanas posmā.** Pacienti ir rūpīgi jānovēro, īpaši pirmajos divos Ziagen terapijas mēnešos, konsultējot tos reizi divās nedēļās.

Pacientiem, kam terapijas laikā tiek diagnosticēta hipersensitivitāte, **Ziagen lietošana nekavējoties JĀPĀRTRAUC.**

Pacienti, kas pārtraukuši terapiju hipersensitivitātes reakcijas dēļ, NEKAD NEDRĪKST atsākt Ziagen vai citu abakaviru saturošu medikamentu (t.i., Kivexa, Trizivir) lietošanu. Abakavira lietošanas atsākšana pēc hipersensitivitātes reakcijas izraisīs strauju simptomu atjaunošanos dažu stundu laikā. Simptomu atjaunošanās parasti ir smagāka nekā sākotnējie simptomi, un tā var ietvert dzīvībai bīstamu hipotensiju un nāvi.

Lai izvairītos no novēlotas diagnosticēšanas un samazinātu dzīvībai bīstamo hipersensitivitātes reakciju iespēju, Ziagen lietošana pilnībā jāpārtrauc, ja nav iespējams izslēgt hipersensitivitātes reakciju, pat tad, ja iespējamās citas diagnozes (elpceļu slimība, gripai līdzīga slimība, gastroenterīts vai reakcija uz citiem medikamentiem).

Jābūt īpaši uzmanīgiem, ārstējot pacientus, kas vienlaikus uzsāk terapiju ar Ziagen un citiem

medikamentiem, par kuriem ir zināms, ka tiem piemīt toksiska ietekme uz ādu (piemēram, nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem- NNRTI), jo pašlaik ir grūti diferencēt šo medikamentu izraisītos izsitumus no hipersensitivitātes reakcijas pret abakaviru.

- **Pēc Ziagen terapijas pārtraukšanas**

Ja Ziagen terapija jebkāda iemesla dēļ tika pārtraukta un tiek apsvērta tās atsākšana, jānoskaidro terapijas pārtraukšanas iemesli, lai pārliecinātos par to, vai pacientam nebija kādu hipersensitivitātes simptomu. **Ja nav iespējams izslēgt hipersensitivitātes reakciju, Ziagen vai kāda cita abakaviru saturoša medikamenta (t.i., Kivexa, Trizivir) lietošana nedrīkst tikt atsākta.**

Pēc Ziagen terapijas atsākšanas ir bijušas straujas, tai skaitā dzīvībai bīstamas hipersensitivitātes reakcijas pacientiem, kam pirms Ziagen lietošanas pārtraukšanas bija bijis tikai viens no hipersensitivitātes pamatsimptomiem (izsitumi, drudzis, gastrointestinālie, respiratorie vai vispārējie simptomi, piemēram, letargija un vispārējs vājums). Visbiežākais izolētais hipersensitivitātes simptoms bija izsitumi. Bez tam ļoti retos gadījumos ir ziņots par hipersensitivitātes reakcijām pēc terapijas atsākšanas pacientiem, kam iepriekš nav bijis hipersensitivitātes reakcijas simptomu. Abos gadījumos, ja izlemts atsākt Ziagen terapiju, tas jāveic apstākļos, kur nekavējoties ir pieejama medicīniskā palīdzība.

- **Svarīga informācija pacientiem**

Preparāta izrakstītājiem jānodrošina, ka pacienti ir pilnībā saņēmuši sekojošu informāciju par hipersensitivitātes reakciju:

- Pacienti ir jābrīdina par hipersensitivitātes reakcijas iespēju pret abakaviru, kura var apdraudēt dzīvību vai izraisīt nāvi.
- Pacientiem, kam parādās pazīmes vai simptomi, kas varētu būt saistīti ar hipersensitivitātes reakciju, **IR NEKAVĒJOTIES JĀSAZINĀS ar savu ārstu.**
- Pacientiem, kuriem ir paaugstināta jutība pret abakaviru, jāatgādina, ka tie nekad nedrīkst atsākt Ziagen vai jebkura cita abakaviru saturoša medikamenta (t.i. Kivexa, Trizivir) lietošanu.
- Pacientiem, kuriem bijusi hipersensitivitātes reakcija, jālūdz nodot neizlietotās Ziagen tabletes vai šķīdumu aptiekā, lai novērstu atkārtotu Ziagen lietošanu.
- Pacientiem, kuri jebkādu iemeslu dēļ ir pārtraukuši Ziagen lietošanu, īpaši ja iemesls ir bijis iespējama blakne vai saslīmšana, pirms medikamenta lietošanas atsākšanas ir jāsaazinās ar savu ārstu.
- Pacienti jāinformē, ka ir svarīgi lietot Ziagen regulāri.
- Katram pacientam jāatgādina izlasīt lietošanas instrukciju, kas atrodas Ziagen iepakojumā. Tiem jāatgādina, cik svarīgi ir izņemt brīdinājuma kartīti no iepakojuma un vienmēr nēsāt sev līdzī.

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

2. PIRMS ZIAGEN LIETOŠANAS

Nelietojiet Ziagen šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret aktīvo vielu abakavīru, ko satur arī zāles, ko sauc par Kivexa un Trizivir,
- ja Jums ir alerģija pret jebkuru citu Ziagen sastāvdaļu,
- ja Jums ir smaga aknu slimība.

Ja Jūs neesat par to pārliecināts, lūdzu, konsultējieties ar savu ārstu.

Īpaša piesardzība, lietojot Ziagen, nepieciešama šādos gadījumos

Hipersensitivitātes reakcija (smaga alerģiska reakcija): aptuveni 5 no katriem 100 pacientiem, kuri lieto Ziagen, rodas hipersensitivitātes reakcija pret tā aktīvo sastāvdaļu abakavīru.

Pētījumos atklāts, ka cilvēkiem ar gēnu, sauktu par HLA-B (5701. tips), ir lielāka paaugstinātas jutības reakcijas pret abakavīru rašanās varbūtība. Tomēr, pat ja Jums nav šī gēna tipa, iespējams, ka Jums var rasties šī reakcija. Ja zināt, ka Jums ir šis gēna tips, noteikti izstāstiet to savam ārstam pirms abakavīra lietošanas.

Visbiežāk sastopamie šīs reakcijas simptomi ir augsta temperatūra (drudzis) un izsitumi uz ādas. Bieži novērotas pazīmes ir arī slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes vēderā un izteikts nogurums. Citi iespējamie simptomi var būt sāpes locītavās vai muskuļos, kakla pietūkums, elpas trūkums, kakla sāpes, klepus un galvassāpes. Dažreiz var rasties arī acu iekaisums (konjunktivīts), čūlas mutes gļotādā vai zems asinsspiediens.

Alerģiskās reakcijas simptomi var attīstīties jebkurā Ziagen terapijas posmā. Tomēr parasti tie parādās pirmajās sešās terapijas nedēļās. Simptomi pastiprinās, turpinot terapiju, un var būt dzīvībai bīstami, ja ārstēšana tiek turpināta.

Ja Jūs aprūpējat bērnu, kurš tiek ārstēts ar Ziagen, ir svarīgi, lai Jūs saprastu informāciju par hipersensitivitātes reakciju. Ja Jūsu bērnam rodas tālāk aprakstītie simptomi, Jums noteikti jārīkojas saskaņā ar sniegtajiem norādījumiem.

NEKAVĒJOTIES SAZINIETIES AR SAVU ĀRSTU, lai uzzinātu, vai Jums ir jāpārtrauc vai jāturpina lietot Ziagen, ja:

- 1) Jums parādās ādas izsitumi VAI
- 2) Jums rodas viens vai vairāki simptomi no vismaz DIVĀM sekojošām grupām:

- drudzis;
- elpas trūkums, kakla sāpes vai klepus
- slikta dūša vai vemšana, vai caureja, vai sāpes vēderā
- stiprs nogurums vai sāpes dažādās ķermeņa vietās, vai slikta vispārējā pašsajūta

Ja Jūs esat pārtraucis Ziagen lietošanu hipersensitivitātes reakcijas dēļ, Jūs vairs **NEKAD NEDRĪKSTAT LIETOT** Ziagen vai kādu citu abakavīru saturošu medikamentu (t.i. Kivexa, Trizivir), jo tas var **dažu stundu laikā** izraisīt dzīvībai bīstamu asinsspiediena pazemināšanos vai nāvi.

Ja Jūs pārtraucat lietot Ziagen jebkāda iemesla dēļ, īpaši ja Jums likās, ka Jums ir blakusiedarbība vai cita saslimšana, pirms Ziagen atsākšanas ir nepieciešams sazināties ar savu ārstu. Ārsts pārbaudīs, vai kāds no Jūsu simptomiem varēja būt saistīts ar hipersensitivitātes reakciju. Ja ārsts uzskata, ka šādas saistības iespēja pastāv, Jums norādīs vairs **nekad nelietot Ziagen vai jebkuru citu abakavīru saturošu medikamentu (t.i. Kivexa, Trizivir)**. Ir ārkārtīgi svarīgi ievērot šo norādījumu.

Reizēm dzīvību apdraudošas hipersensitivitātes reakcijas pēc Ziagen terapijas atsākšanas ir novērotas arī pacientiem, kam pirms Ziagen terapijas pārtraukšanas novēroja **tikai vienu** no Brīdinājuma kartītē norādītajiem simptomiem.

Ļoti retos gadījumos hipersensitivitātes reakcija pēc Ziagen terapijas atsākšanas ir novērota arī pacientiem, kam pirms Ziagen terapijas pārtraukšanas nebija paaugstinātas jutības pazīmju.

Ja Jums ir hipersensitivitāte pret Ziagen, visu neizlietoto Ziagen atdodiet iznīcināšanai. Vaicājiet padomu savam ārstam vai farmaceitam.

2. PIELIKUMS: IZMANTOTĀS ATSAUCES

Mallal S., Phillips E., Carosi G., et. al. HLA-B*5701 screening for abacavir hypersensitivity. *New England Journal of Medicine*. In press.

Saag M., Balu R., Phillips E., et. al. High sensitivity of HLA-B*5701 in immunologically-confirmed cases of abacavir hypersensitivity in White and Black patients. *Clinical Infectious Diseases*. In press.

Sun H-Y, Hung C-C., Lin P-H., et. al. Incidence of abacavir hypersensitivity and its relationship with HLA-B*5701 in HIV-infected patients in Taiwan. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007;60:599–604.