



QSM/MC/IEA.95

27 January 2000

Information Exchange System

Alert No. 95

Abacavir (Ziagen®) – hypersensitivity and respiratory symptoms

EMEA. Abacavir (Ziagen®: Glaxo) has been approved in the European Union since July 1999 and is marketed in Austria, Denmark, Finland, France, Germany, Ireland, Italy, Portugal, Spain, Sweden and the United Kingdom. It is indicated as antiretroviral combination therapy for the treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected adults. The Committee for Proprietary Medicinal Products of the European Medicines Evaluation Agency (EMA), has been evaluating new safety information as it emerges.

Hypersensitivity reactions are the major points of concern with this product. These potentially serious reactions are characterised by the appearance of symptoms indicating multi-organ system involvement. Nearly all patients with hypersensitivity reactions experience fever or rash. These reactions usually occur within the first 6 weeks of treatment.

Respiratory symptoms have been recognised as part of the hypersensitivity reaction in approximately 20% of these patients and may include dyspnoea, pharyngitis or cough in the initial presentation. **Deaths have occurred among patients initially thought to have acute respiratory diseases (pneumonia, bronchitis, or flu-like illness) who were only later recognised to have had a hypersensitivity reaction to abacavir that included respiratory symptoms.** In cases where there was a fatal outcome respiratory symptoms were present in approximately 80% of the patients. A delay in diagnosis of hypersensitivity can result in abacavir being continued or re-introduced, leading to more severe hypersensitivity reactions or to death.

Following a review of the above information, the EMA wishes to draw attention to the following:

- **Prescribers must ensure that patients are fully informed regarding hypersensitivity reactions. Each patient should be reminded to read the package leaflet and the alert card included in the pack.**
- **Some patients with hypersensitivity reactions were initially thought to have respiratory disease (pneumonia, bronchitis, pharyngitis) or flu-like illness. Therefore, the diagnosis of hypersensitivity reaction should be carefully considered for patients presenting with symptoms of these diseases.**
- **Ziagen® MUST NEVER be restarted in patients who have stopped therapy due to hypersensitivity reaction.**
- **Restarting Ziagen® must be avoided in patients in whom a hypersensitivity reaction cannot be excluded.**
- **Patients experiencing TWO OR MORE of the following symptoms:**
 - 1) fever
 - 2) shortness of breath, sore throat or cough
 - 3) skin rash (redness and/or itching)
 - 4) nausea or vomiting or diarrhoea or abdominal pain
 - 5) severe tiredness or achiness or generally ill feeling

SHOULD CALL THEIR DOCTOR IMMEDIATELY for advice on whether they should stop taking Ziagen®.

As an urgent measure, the prescribing and patient information has been modified through a rapid procedure at the request of the marketing authorisation holder.

Further information may be obtained from:

Professor Rolf Bass, Head, Unit of Evaluation of Medicines for Human Use

Tel: +44 171 418 8411

Fax: +44 171 418 8420.

Reference: EMA Public Statement on Abacavir (Ziagen®) - important safety information on hypersensitivity reactions and respiratory symptoms. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London, 24 January 2000.





QSM/MC/IEA.95

le 24 janvier 2000

Système d'Echange d'Information

Alerte N° 95

Abacavir (Ziagen®) : hypersensibilité et troubles respiratoires

EMEA. L'abacavir (Ziagen® : Glaxo) est homologué dans l'Union Européenne depuis juillet 1999 et commercialisé en Allemagne, en Autriche, au Danemark, en Espagne, en Finlande, en France, en Irlande, en Italie, au Portugal, au Royaume-Uni et en Suède. Il est indiqué dans les associations d'antirétroviraux pour traiter les adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Le Comité des spécialités pharmaceutiques de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments a examiné au fur et à mesure les informations disponibles sur l'innocuité du produit.

Ce sont les réactions d'hypersensibilité qui suscitent le plus de préoccupations. Potentiellement graves, elles se caractérisent par l'apparition de symptômes dénotant une atteinte multiorganique. Presque tous les patients qui en souffrent présentent de la fièvre ou une éruption cutanée. Elles surviennent en général dans les six premières semaines de traitement.

On a établi que, dans environ 20% des cas, les réactions d'hypersensibilité incluaient des troubles respiratoires, commençant par une dyspnée, une pharyngite ou de la toux. **Alors qu'on pensait que certains patients étaient morts des suites de maladies respiratoires aiguës (pneumopathies, bronchites, syndrome pseudo-grippal), on a découvert plus tard que c'est la réaction d'hypersensibilité à l'abacavir qui avait provoqué ces troubles respiratoires.** Ceux-ci se retrouvent chez environ 80% des patients décédés. Lorsque le diagnostic d'hypersensibilité n'est pas posé, l'abacavir continue d'être administré ou il est réintroduit dans le traitement, ce qui entraîne des réactions plus graves ou même le décès.

Après avoir examiné les informations ci-dessus, l'EMEA souhaite attirer l'attention sur les points suivants:

- **Les prescripteurs doivent veiller à ce que les patients soient bien informés des réactions d'hypersensibilité. Il faut rappeler à chacun d'eux de lire la notice d'emballage et la mise en garde.**
- **Pour certains patients manifestant une réaction d'hypersensibilité, on a tout d'abord pensé qu'ils présentaient une affection respiratoire (pneumopathie, bronchite, pharyngite) ou un syndrome pseudo-grippal. L'hypersensibilité devra donc être sérieusement envisagée pour tout malade présentant des symptômes d'atteinte respiratoire.**
- **Le Ziagen® NE DOIT JAMAIS être prescrit de nouveau à des patients ayant interrompu le traitement à cause d'une réaction d'hypersensibilité.**
- **On évitera de prescrire de nouveau le Ziagen® aux patients chez lesquels on ne peut exclure une réaction d'hypersensibilité**
- **Les patients présentant AU MOINS DEUX des symptômes suivants :**
 - 1) fièvre
 - 2) essoufflement, gorge irritée ou toux
 - 3) éruption cutanée (érythème et/ou démangeaisons)
 - 4) nausées, vomissements, diarrhées ou douleurs abdominales
 - 5) grande fatigue, douleurs ou malaise général

DOIVENT IMMÉDIATEMENT PRENDRE CONTACT AVEC LEUR MÉDECIN pour savoir s'ils doivent arrêter le Ziagen®.

A titre de mesure d'urgence, le détenteur de l'autorisation de mise sur le marché a demandé de modifier par une procédure rapide les informations destinées aux prescripteurs et aux malades. Pour plus de renseignements, on prendra contact avec :

Pr. Rolf Bass, Chef, Unité d'évaluation des médicaments destinés à l'homme

Tel: +44 171 418 8411

Fax: +44 171 418 8420.

Référence : EMEA Public Statement on Abacavir (Ziagen) - important safety information on hypersensitivity reactions and respiratory symptoms. Agence européenne pour l'évaluation des médicaments, Londres, 24 janvier 2000.

