

EDUKAČNÍ MATERIÁLY PRO LÉKAŘE

HYPERSENZITIVNÍ REAKCE NA ABAKAVIR

Abakavir je složkou léčiv Ziagen[®], Trizivir[®], Kivexa[®]/Epzicom[®] a

Triumeq[®] ▼

Ziagen, Trizivir, Kivexa /Epzicom a Triumeq jsou registrované obchodní značky společností ViiV Healthcare.

Cíle programu

Vzdělávací program s názvem **Hypersenzitivní reakce na abakavir (HSR)** je opatřením pro minimalizaci rizik a má následující cíle:

- Zachování nízké nemocnosti a úmrtnosti na hypersenzitivitu na abakavir.
- Minimalizaci rizika při opětovném zahájení léčby abakavirem u pacientů s podezřením na klinickou HSR, bez ohledu na HLA-B*5701 stav.
- Zvýšení porozumění a povědomí o HSR na abakavir a šíření informací zahrnutých v textech k léčivým přípravkům.

Klíčové body minimalizace rizik: Hypersenzitivní reakce na abakavir (HSR)

- Abakavir je spojen s rizikem hypersenzitivní reakce (HSR), projevující se horečkou a/nebo vyrážkou s jinými symptomy indikující multiorgánová postižení.
 - ➔ Symptomy se obvykle objeví v průběhu prvních 6 týdnů, ale reakce se může vyskytnout kdykoliv v průběhu léčby.
- Riziko HSR na abakavir je vyšší u pacientů, kteří mají pozitivní test na HLA-B*5701. Hypersenzitivní reakce na abakavir byly hlášeny s nižší frekvencí i u pacientů, kteří nenesou tuto alelu.
- Léčba abakavirem by nikdy neměla být zahájena u pacientů s pozitivním HLA-B*5701 testem, ani u pacientů s negativním HLA-B*5701 testem, kteří měli podezření na HSR na abakavir v předchozím léčebném režimu obsahující abakavir.

Klíčové body minimalizace rizik: Hypersenzitivní reakce na abakavir (HSR) - pokračování

- Podávání abakaviru se musí neprodleně zastavit, a to i u pacientů bez HLA-B*5701 alely, jestliže je podezření na HSR. Zpoždění ukončení léčby abakavirem po nástupu HSR může mít za následek okamžité a život ohrožující reakce.
- Po přerušení léčby abakavirem z důvodu podezření na HSR, nesmí být znovu zahájena léčba žádným léčivým přípravkem obsahujícím abakavir.
- Opětovné nasazení abakaviru po vzniku podezření na HSR může vést k znovuobjevení se symptomů během několika hodin, které je závažnější než při prvotní manifestaci, a může zahrnovat i život ohrožující hypotenze a úmrtí.

Opakované nasazení může mít za následek rychlejší a závažné reakce, které mohou být fatální. Provokace je kontraindikována.

HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na:

<http://www.olecich.cz/hlaseni-pro-sukl/nahlasit-nezadouci-ucinek>

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email:

farmakovigilance@sukl.cz.

Prosíme, nahláste informace také společnosti GlaxoSmithKline, s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4; e-mail: cz.safety@gsk.com

Upozornění ohledně vysvětlení symbolu:

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.



DIAGNOSTIKA

HYPERSENZITIVNÍ REAKCE NA ABAKAVIR

Hypersenzitivní reakce (HSR) na abakavir

- Neobvyklá reakce na léčivo
- Přibližná četnost hlášení v klinických studiích:
 - 1 % u klinických studií, které vyloučily subjekty s pozitivním testem na HLA-B*5701 alelu.¹
 - 5 % v klinických studiích, kde se HLA B*5701 screening neprovádí.²
- Klinicky dobře charakterizovaná:³
 - Většina HSR zahrnuje horečku a/nebo vyrážku.
 - Ostatní symptomy zahrnují respirační, GIT a konstituční symptomy jako jsou letargie a malátnost.
 - Vícečetné symptomy jsou typické ve většině případů hypersenzitivity.

1. Calculated from published data for four Marketing Authorisation Holder clinical trials: Post F et al. *JAIDS*. 2010;55 (1):9-57, Young B et al. *AIDS*. 2008;22(13):1673-1675, Wohl DA et al. *PLoS One*. 2014;9(5):e96187, Walmsley SL et al. *N Engl J Med*. 2013; 369(19):1807-18

2. Cutrell et al. *Ann Pharmacother*. 2004;38:2171-217

3. Hernandez et al. Abstract presented at: 15th International AIDS Conference; July 11-16, 2004; Bangkok, Thailand.

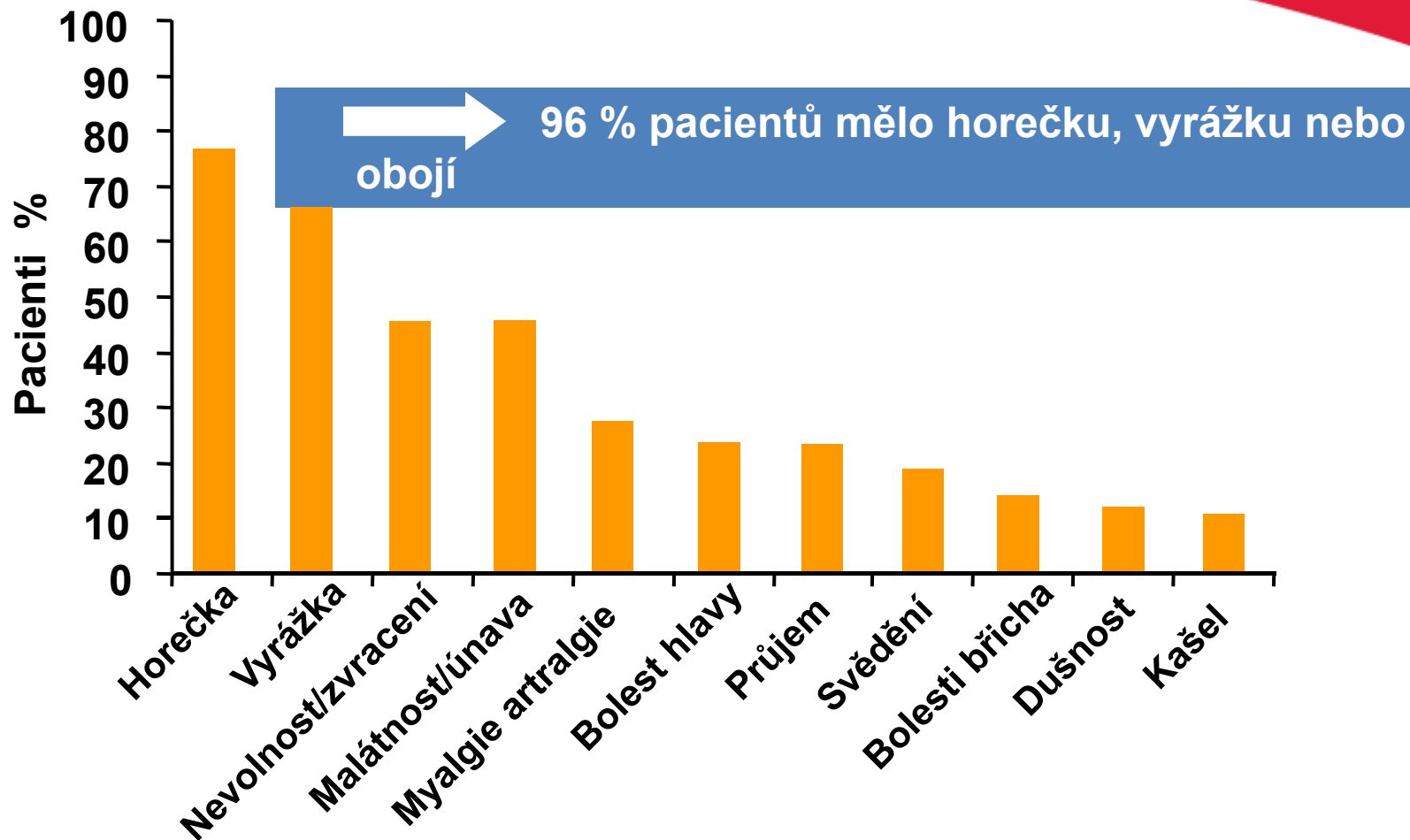
Note: Symptomatology was evaluated from clinical trials where HLA B*5701 screening was not performed

Hypersenzitivní reakce (HSR) na abakavir

- Symptomy se většinou vyskytnou v průběhu prvních 6 týdnů od začátku užívání abakaviru.¹
 - Střední doba nástupu byla ~11 dní.
 - Reakce se mohou vyskytnout kdykoliv během terapie.
- Diagnostiku komplikují:
 - Proměnlivý výskyt s nespecifickými příznaky.
 - Současné užívání jiných antiretrovirových léčiv, jejichž profily nežádoucích účinků se překrývají.
- Symptomy se zlepšují po vysazení abakaviru.

1. Hetherington et al. *Clin Ther.* 2001;23:1603-1614.

Hlášené příznaky hypersenzitivity s frekvencí $\geq 10\%$ (n = 1803)



Další možné klinické a laboratorní nálezy

Klinické nálezy

Léze sliznic
(např. faryngitida,
konjunktivitida)

Lymfadenopatie

Možné abnormality vyšetření (laboratorní)

Hematologické
lymfopenie a trombocytopenie

Zvýšené jaterní enzymy
(AST/ALT)

Zvýšený sérový kreatinin a
kreatininfosfokináza

RTG hrudníku (plic) může být
normální nebo difúzní bilaterální
nebo lobulární infiltráty

AST, aspartát aminotransferáza; ALT, alanin aminotransferáza.

Hetherington et al. *Clin Ther.* 2001;23:1603-1614.

Varovné známky hypersenzitivní reakce – informujte pacienta

Je nutno neprodleně kontaktovat lékaře, aby rozhodl, zda vysadit léčbu, pokud se:

- 1) objevila kožní vyrážka, NEBO
- 2) objevil jeden nebo více příznaků ze 2 následujících skupin:
 - horečka,
 - dušnost (dechové obtíže),
 - bolest v krku nebo kašel,
 - nevolnost nebo zvracení, průjem nebo bolesti břicha,
 - silná únava nebo bolesti nebo celkový pocit nemoci.



RIZIKOVÉ FAKTORY A TESTOVÁNÍ

HYPERSENZITIVNÍ REAKCE

NA ABAKAVIR

Farmakogenetické rizikové faktory hypersenzitivní reakce na abakavir

- **HLA-B*5701** se vyskytuje častěji u pacientů s podezřením na hypersenzitivní reakci na abakavir, v porovnání s těmi, kteří HLA-B*5701 nemají.
- Nebyly nalezeny žádné další farmakogenetické znaky, které by rozpoznaly pacienty s rizikem hypersenzitivní reakce na abakavir.
- Prospektivní farmakogenetický screening HLA-B*5701 je využíván k identifikaci pacientů s vysokým rizikem hypersenzitivity na abakavir.

Farmakogenetické rizikové faktory hypersenzitivní reakce na abakavir

- HLA-B*5701 alela nemusí být vždy přítomna u pacientů, u nichž je podezření na hypersenzitivní reakci na abakavir.
- Klinická diagnóza na podezření HSR na abakavir zůstává základem pro klinické rozhodování.
- HLA-B*5701 screening rizika HSR na abakavir nemůže být nahrazen pouhým klinickým sledováním osob užívajících abakavir.

Doporučení pro screening HLA-B*5701

- Před zahájením léčby abakavirem by měl být proveden screening na přítomnost HLA-B*5701 alely.
- Screeningové vyšetření se rovněž doporučuje před opětovným nasazením abakaviru u pacientů s neznámým výsledkem na HLA-B*5701 stavu, kteří dříve dobře snášeli léčbu abakavirem.
- Doporučujeme, aby HLA-B*5701 výsledky byly vždy zdokumentovány a pacientovi vysvětleny před zahájením léčby.
- Výsledky farmakogenetických testů prokazující podezření na HSR na abakavir by nikdy neměly podporovat rozhodování o znovunasazení léčby abakavirem.
- HLA-B*5701 testy nesmí být použity jako diagnostické testy poté, co pacient zahájil léčbu abakavirem.

Podpůrná data z klinických studií pro HLA-B*5701 screening

PREDICT-1 (CNA106030): dvojitě zaslepená, randomizovaná klinická studie ke stanovení účinnosti HLA-B*5701 alely jako prediktivního markeru pro abakavir (ABC) hypersenzitivní reakce (HSR).¹

- 1956 ABC naivních subjektů randomizovaných 1:1 ve dvojitě zaslepené studii, designované:
 - Rameno A) Retrospektivní HLA-B*5701 testování po zahájení léčby ABC (kontrolní skupina)
 - Rameno B) Prospektivní HLA-B*5701 screening; pozitivní pacienti vyloučení před terapií ABC
- Retrospektivní použití kožního náplastového testu (EPT) ve všech případech klinického podezření na ABC HSR.

ABC HSR ²	ARM A	ARM B	P Value	OR (95% CI) ³
Klinické podezření	7.8 % (66/847)	3.4 % (27/803)	<0,0001	0,40 (0,25–0,62)
Imunologicky potvrzeno (EPT)	2.7 % (23/842)	0.0 % (0/802)	<0,0001	0,03 (0,00–0,18)

Odhaduje se, že u 48 % - 61 % pacientů s HLA-B*5701 se vyvine HSR na terapii obsahující ABC vs. 0% až 4% pacientů, kteří alelu nemají.

1. Mallal et al. N Engl J Med. 2008;358:568-579. 2. Intention-to-treat evaluable population. 3. Odds ratio (OR); Confidence interval (CI); Prospective screen versus control adjusted for actual strata of race, ART status, introduction of NNRTI, and concurrent PI use.

Podpůrná data z klinických studií pro HLA-B*5701 screening

SHAPE (ABC107442): Retrospektivní případová kontrolní studie k odhadnutí citlivosti a specifičnosti HLA-B*5701 alely u spontánně hlášených subjektů bílé a černé rasy, s/bez podezření na ABC HSR, s použitím EPT jako doplnění klinické diagnózy na hypersensitivitu abakaviru ¹

Závěry:

- 100% citlivost HLA-B*5701 s EPT- potvrzena ABC HSR, bez ohledu na rasu.
- Nižší citlivost HLA-B*5701 screeningu byla pozorována, když ABC HSR byla definována samotnou klinickou diagnostikou.
- Ne všechny HLA-B*5701 pozitivní subjekty měly pozitivní výsledek testu EPT.
- Prospektivní HLA-B*5701 screening může snížit výskyt HSR na abakavir, bez ohledu na rasu.
- Přítomnost HLA-B*5701 alely je spojena se zvýšeným rizikem ABC HSR, bez ohledu na rasu.

Výsledky studií PREDICT-1 a SHAPE nepodporují použití náplast'ových testů v běžné klinické praxi.

Podpůrná data z klinických studií pro HLA-B*5701 screening

- Limitace z PREDICT-1: Zkoušející byli zaslepeni vůči statusu HLA-B*5701 jednotlivých subjektů během studie, což se neděje v běžné klinické praxi.
- Současné studie držitelů rozhodnutí o registraci (MAH), v kterých se prospektivně testovalo na HLA-B*5701 alelu a vyloučili se subjekty s pozitivním testem, výstižně odráží zkušenosti a četnost hlášení z klinické praxe.

MAH Sponzorované klinické studie s prospektivním HLA-B*5701 screening em	Skupina obsahující ABC	HSR Četnost hlášení % (n/N)
ASSERT (CNA109586)1	ABC/3TC + EFV	3.1 (6/192)
ARIES (EPZ108859)2	ABC/3TC +ATV + RTV	1 (4/491)
ASSURE (EPZ113734)3	ABC/3TC +ATV	<1 (1/199)
SINGLE (ING114467)4	ABC/3TC + DTG	<1 (1/414)
Celkem		1 (12/1320)

ABC/3TC = KIVEXA; ATV = atazanvir; DTG = dolutegravir; EFV = efavirenz; RTV = ritonavir.

1. Post F et al. JAIDS. 2010;55 (1):9-57 2. Young B et al. AIDS. 2008;22(13):1673-1675. 3. Wohl DA et al. *PLoS One*. 2014;9(5):e96187 4. Walmsley SL et al. *N Engl J Med*. 2013; 369(19):1807-18



ZVLÁDÁNÍ

HYPERSENZITIVNÍ REAKCE NA ABAKAVIR

Poučení pacienta o HSR na abakavir

- Pacienti si musí být vědomi možnosti vzniku reakce přecitlivělosti na abakavir, která může vyústit v život ohrožující reakci nebo v úmrtí, a skutečnosti, že riziko reakce přecitlivělosti se zvyšuje, pokud jsou HLA-B*5701 pozitivní.
- Prosíme, upozorněte každého pacienta, aby si přečetl příbalovou informaci obsaženou v balení léčivého přípravku s obsahem abakaviru. Součástí balení je důležitá tzv. „Výstražná průkazka“, kterou je nutné vyjmout a mít ji při sobě za všech okolností.
- Aby se předešlo opětovnému nasazení abakaviru u pacientů, kteří prodělali reakci hypersenzitivity, měli by být požádáni o vrácení zbylých tablet nebo perorálního roztoku do lékárny.

Klinické zvládnutí hypersenzitivní reakce

- Bez ohledu na HLA-B*5701 stav, všichni pacienti, kterým byla diagnostikována HSR na abakavir, musí okamžitě přerušit užívání abakaviru.
- Léčba abakavirem musí být trvale přerušena, pokud hypersenzitivitu nelze vyloučit.
- Zpoždění ukončení léčby abakavirem po nástupu HSR může mít za následek okamžité a život ohrožující reakce.
- Bez ohledu na HLA-B*5701 status, abakavir nebo jakýkoliv léčivý přípravek obsahující abakavir, nesmí být nikdy znovu podáván pacientům, kteří ukončili léčbu z důvodu HSR na abakavir.
- Po vysazení abakaviru, by příznaky hypersenzitivní reakce měly být léčeny dle standardního postupu.

Zvládnutí hypersenzitivní reakce a opětovné zahájení léčby abakavirem

- Je-li terapie abakavirem přerušena pro podezření nebo při potvrzení hypersenzitivní reakce - **nesmí** být léčba znovu obnovena, bez ohledu na HLA-B*5701 status pacienta.
- Je-li terapie abakavirem přerušena z jiných důvodů než podezření na hypersenzitivní reakci,:
 - měl by být verifikován HLA-B*5701 status u všech pacientů vždy (podle dřívějších hodnocení nebo testování).
 - je-li pacient HLA-B*5701 **pozitivní**, léčba abakavirem by neměla být znovu zahájena, i když předtím pacient abakavir toleroval.
 - je-li pacient HLA-B*5701 **negativní**, může být léčba abakavirem znovu zahájena pouze v případě, že je zdravotní péče snadno a rychle dostupná.

Klinické zvládnutí HSR - rady pacientovi

Pacienti (nebo rodiče a opatrovníci dětí) by měli znát:

- **Známky a příznaky hypersenzitivity na abakavir**

- Použijte průkazku s varováním jako nástroj k zahájení diskuze (průkazka je součástí balení přípravku).
- Připravte si kopie průkazky a příbalového letáku pro zahájení diskuze, potom odkažte pacienta na příbalový leták.

- **Zvýšené riziko hypersenzitivní reakce**

- Je u lidí, kteří jsou HLA-B*5701 pozitivní.
- U HLA-B*5701 negativních osob může také dojít k hypersenzitivní reakci na abakavir.

Pacienty je třeba informovat, aby přípravky s obsahem abakaviru užívali pravidelně. Riziko senzibilizace, a tím i výskyt významných HSR, může zvyšovat intermitentní terapie.

Poskytněte plán, co udělat v případě reakce

Doporučte pacientům, aby zavolali svého lékaře okamžitě, pokud budou mít podezření na HSR nebo se u nich objeví příznaky podobné s HSR, bez ohledu na jejich HLA-B*5701 stav.



PŘÍPADOVÉ STUDIE

HYPERSENZITIVITY

Kazuistika #1

46-letá žena, nově diagnostikovaná s HIV infekcí,
zahájena léčba farmaky: abakavir, lamivudin a efavirenz
– HLA-B*5701 status neznámý

8. den terapie, její lékař zaznamenal mírnou svědivou vyrážku na krku a trupu

- Pacientka byla afebrilní, neměla gastrointestinální symptomy, cítila se dobře
- Neměla žádné bolesti svalů nebo kloubů, respirační příznaky nebo bolestivost či otok mízních uzlin
- Neužívala žádné jiné léky

Diferenciální diagnostika zahrnovala

- Reakci na efavirenz
- Hypersenzitivitu na abakavir
- Syndrom imunitní rekonstituce

Kazuistika #1 (pokr.)

Postup

- Pacientka měla jeden mírný příznak, takže byla pozorně sledována, zda dojde k jeho vyřešení nebo progresi
 - Kontrola příznaků hypersenzitivity
 - Pacientka poučena, aby dále užívala všechny léky a ihned kontaktovala lékaře, pokud by se objevily některé další příznaky
 - Pacientka znovu přehodnocena po 24 hodinách

Následné sledování

- Pacientka užívala všechny léky
- Vyrážka se zlepšila v průběhu následujících 4 dnů bez dalších příznaků

Závěr

- Pacientka měla přechodnou vyrážku související s užíváním přípravku efavirenz (tj. ne hypersenzitivní reakci)

Kazuistika #1: Alternativní scénář

- Po zaznamenání vyrážky před 3 dny, pacientka vysadila všechny léky; vyrážka se vyřešila.
- Postup
 - Trvale vysazen abakavir: ačkoliv reakce mohla být vyrážkou způsobenou efavirenzem, po vysazení všech léků není možné diferenciatně diagnostikovat hypersenzitivitu na abakavir, aniž by byla pacientka vystavena riziku opětovného nasazení léčby abakavirem.

Kazuistika #1: Shrnutí

Jeden příznak není dostatečný pro diagnostiku hypersenzitivity

- **Vyvarujte se vysazení léku pokud se objeví jeden příznak.**
 - Vysazením léčby znemožníte následnou diferenciální diagnostiku.
- Je-li **léčba** abakavirem **přerušena**, neměla by být znovu obnovena.
 - Vyřešení příznaku může být přerušením vývoje multisymptomové hypersenzitivní reakce.
 - Opětovné zahájení léčby by vystavilo pacientku riziku opětovné imunizace.
 - Abakavir by měl být pacientce odebrán, aby se zabránilo riziku opětovné imunizace.
- Pozorně sledujte vývoj a posudte další příznaky.
- Pokračujte ve sledování pacientky.
- Vyhněte se kortikosteroidům v případě, že maskují rozvoj dalších příznaků.
- Použijte antihistaminika, je-li to nezbytné pro pohodlí pacientky.

Kazuistika #2

29-letý muž s anamnézou HSV a syfilis

- Nově diagnostikovaný s HIV, nízké CD4
- (<200 buněk/mm³) a vysoká virová nálož
- Negativní výsledek screeningu na HLA-B*5701
- Zahájena léčba: abakavir, lamivudin a lopinavir/r
- Souběžně užívaná léčba
 - Valacyclovir (chronická medikace) zahájena před antiretrovirovou léčbou
 - Co-trimoxazole zahájena s antiretrovirovou léčbou

Kazuistika #2 (pokr.)

Den 8: Pacient zaznamenal bolesti svalů a zvýšenou teplotu 37,8 °C.

Den 9: Pacient zaznamenal slabou vyrážku s nízkou horečkou s maximem 39 °C přibližně 9 hodin po ranní dávce léku.

Den 10: Pacient zažil stejné příznaky ve stejný čas po užití ranní dávky, ale horečka byla s maximem 38°C s menšími bolestmi svalů.

Den 11: Pacient byl vyšetřen lékařem.

- Teplota 37 °C
- Generalizovaná jemná urtikariální vyrážka
- Asymptomatický

Kazuistika #2 (pokr.)

Postup

- Zdá se, že příznaky ustupují den ode dne přes pokračující dávky abakaviru v průběhu několika dnů.
- Ústup příznaků a pacientův negativní HLA-B*5701 screening naznačují jinou etiologii.
- Pokračuje se v dávkování abakaviru za pečlivého sledování a je přerušena léčba co-trimoxazolem.

Následné sledování

- Co-trimoxazol je vysazen 11. den; osoba kontrolovaná lékařem 12. a 13. den, závažnost symptomů nadále klesá.
- Pacientovi jsou na vyrážku podány lokální steroidy a antihistaminika.
- Do 15. dne se vyrážka a bolesti svalů vymizely a pacient zůstává afebrilní na abakaviru, lamivudinu a lopinaviru/r.

Závěr - Alergie na Co-trimoxazol.

Kazuistika #2: Alternativní scénář

- Pacient zkontrolován 12. a 13. den; symptomy pokračují, ale jejich závažnost neroste ani neklesá.
- Pacientovi jsou na vyrážku podány lokální steroidy a antihistaminika.
- Do 15. dne vyrážka vymizela, ale bolesti svalů přetrvávají; pacient si stěžuje na malátnost.
- Postup
 - Pokud nejsou zjištěny jiné příčiny pacientových příznaků, trvale přerušit léčbu abakavirem; v tomto případě nemůže být hypersenzitivita na abakavir jednoznačně vyloučena.

Kazuistika #2: Shrnutí

Zvažte jiné příčiny vyrážky a horečky, když pacient užívá současně další léky se známou souvislostí s těmito příznaky nebo alergiemi, zejména v případě, že screening naznačuje nízké riziko hypersenzitivity na abakavir.

Negativní HLA-B*5701 screening jednoznačně **nevyloučí** možnost hypersenzitivní reakce.

- Pokud nelze vyloučit diagnózu hypersenzitivity na abakavir, pak musí být abakavir trvale vysazen bez ohledu na výsledky testu.

Kazuistika #3

45-letý muž, zahájena léčba: abakavir, lamivudin a fosamprenavir

- HLA-B*5701 stav neznámý

Den 5: Začíná zvracení

Den 6: Nástup průjmu, nevolnost se zhoršuje s častějším zvracením

Den 7: Rozvoj horečky až 39 °C a celková slabost; gastrointestinální příznaky pokračují bez dalšího nárůstu závažnosti; pečlivá prohlídka neodhalila žádnou vyrážku

Kazuistika #3 (pokr.)

Postup

- Trvale přerušit podávání abakaviru
 - Kumulativní, multiorgánové příznaky naznačují vysokou pravděpodobnost rozvoje hypersenzitivní reakce na abakavir

Následné sledování

- Do 24 hodin od vysazení abakaviru pacient afebrilní, gastrointestinální příznaky vymizely.

Závěr

- U pacienta se projevila hypersenzitivní reakce na abakavir

Kazuistika #3: Souhrn

Vyrážka je velmi běžná u hypersenzitivity na abakavir, ale stejně jako by samotná vyrážka nebyla dostatečná pro diagnostiku hypersenzitivní reakce, není ani absence vyrážky důvodem k vyloučení diagnózy hypersenzitivity za přítomnosti dalších příznaků; vyrážka se může objevit později nebo i po přerušení léčby abakavirem.

- Další znaky ukazují na diagnózu hypersenzitivního syndromu.
- U pacienta se rozvinulo multiorgánové postižení, včetně konstitučních a gastrointestinálních symptomů.
 - I za nepřítomnosti vyrážky, pacientovy příznaky ukazují na možnou diagnózu hypersenzitivity na abakavir.

Příznaky se neobjevily všechny najednou, ale postupně.