

REAKCIJE PREOSETLJIVOSTI NA ABAKAVIR

Abakavir je komponenta leka Amalibra®

*Ovaj edukativni materijal je deo Plana upravljanja rizikom (RMP)
za lek abakavir/ lamivudin kompanije Teva i nije namenjen promociji*



Sadržaj slajdova

SADRŽAJ	SLAJDOVI
Cilj programa o reakciji preosetljivosti na abakavir	3
Ključni aspekti minimizacije rizika	4-5
Dijagnoza reakcije preosetljivosti na abakavir	6-11
Farmakogenetičko testiranje	12-16
Zbrinjavanje reakcije preosetljivosti na abakavir	17-20
Dodatni izvor i prijava neželjenih reakcija	21
Prikaz slučajeva preosetljivosti	22-34

Cilj

- **Edukativni program o reakciji preosetljivosti na abakavir je globalna mera minimizacije rizika koja ima sledeće ciljeve:**
 - Održavanje niskog morbiditeta i mortaliteta od reakcije preosetljivosti na abakavir uopšte, i minimizirati rizik od ponovnog uvođenja abakavira kod pacijenata sa klinički suspektnom reakcijom preosetljivosti na ovaj lek, bez obzira na HLA-B*5701 status
 - Povećanje razumevanja i svesti o reakciji preosetljivosti na abakavir među zdravstvenim radnicima i širenje informacija koje su već uključene u sažetak karakteristika leka i uputstvo za lek.

Ključni aspekti minimizacije rizika: reakcija preosetljivosti na abakavir

- Primena leka abakavir je udružena sa rizikom od reakcije preosetljivosti, koju karakteriše povišena temperatura i/ili osip i drugi simptomi koji ukazuju na zahvaćenost više organa.
 - Simptomi se obično javljaju u prvih 6 nedelja, mada se reakcija može pojaviti u bilo kom trenutku tokom terapije.
- Rizik od reakcije preosetljivosti na abakavir je veći kod pacijenata koji su pozitivni na HLA-B*5701 alel. Reakcija preosetljivosti na abakavir je prijavljivana i kod pacijenata koji nisu nosioci ovog alela, ali sa smanjenom učestalošću ispoljavanja.
- Abakavir nikada ne bi trebalo uvesti u terapiju pacijentima sa pozitivnim statusom HLA-B*5701, niti pacijentima sa negativnim statusom HLA-B* 5701 koji su imali suspektanu reakciju preosetljivosti na abakavir prilikom prethodne primene leka koji sadrži abakavir.

Ključni aspekti minimizacije rizika: reakcija preosetljivosti na abakavir - nastavak

- Primena leka abakavir mora biti obustavljena bez odlaganja ako je reakcija preosetljivosti suspektna, čak i u odsustvu HLA-B*5701 alela. Odlaganje obustave lečenja abakavirom nakon pojave preosetljivosti može biti opasno po život.
- Nakon obustavljanja abakavira usled suspektne reakcije preosetljivosti, ni jedan proizvod koji sadrži abakavir nikada ne sme biti ponovo uveden u terapiju.
- Ponovno uvođenje abakavira nakon ispoljavanja suspektne reakcije preosetljivosti može dovesti do povratka simptoma u roku od nekoliko sati koji su teži u odnosu na prvobitno ispoljavanje, i koji mogu da uključuju hipotenziju opasnu po život i uzrokovati smrt.

Ponovno uvođenje terapije može dovesti do bržih i ozbiljnijih reakcija, koje mogu biti i fatalne. Ponovno uvođenje terapije je kontraindikovano

DIJAGNOZA PREOSETLJIVOSTI NA ABAKAVIR

Reakcija preosetljivosti na abakavir

- Idiosinkratska reakcija
- Približna učestalost prijavljivanja u kliničkim ispitivanjima
 - 1% u ispitivanjima koja isključuju ispitanike sa pozitivnim rezultatom testa na HLA-B*5701 alel¹
 - 5% u ispitivanjima u kojima nije rađen HLA B*5701 skrining²
- Klinički jasno ispoljena³
 - Najčešća reakcija preosetljivosti uključuje povišenu temperaturu i/ili osip
 - Ostali simptomi uključuju respiratorne, gastrointestinalne i konstitucionalne simptome kao što su letargija i slabost
 - Višestruki simptomi su karakteristični za većinu slučajeva preosetljivosti

1. Izračunato iz objavljenih podataka za četiri klinička ispitivanja: 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. Hetherington et al. Clin Ther. 2001;23:1603-1614.

Napomena: Simptomatologija je procenjena iz kliničkih ispitivanja u kojima nije rađen HLA B*5701 skrining.

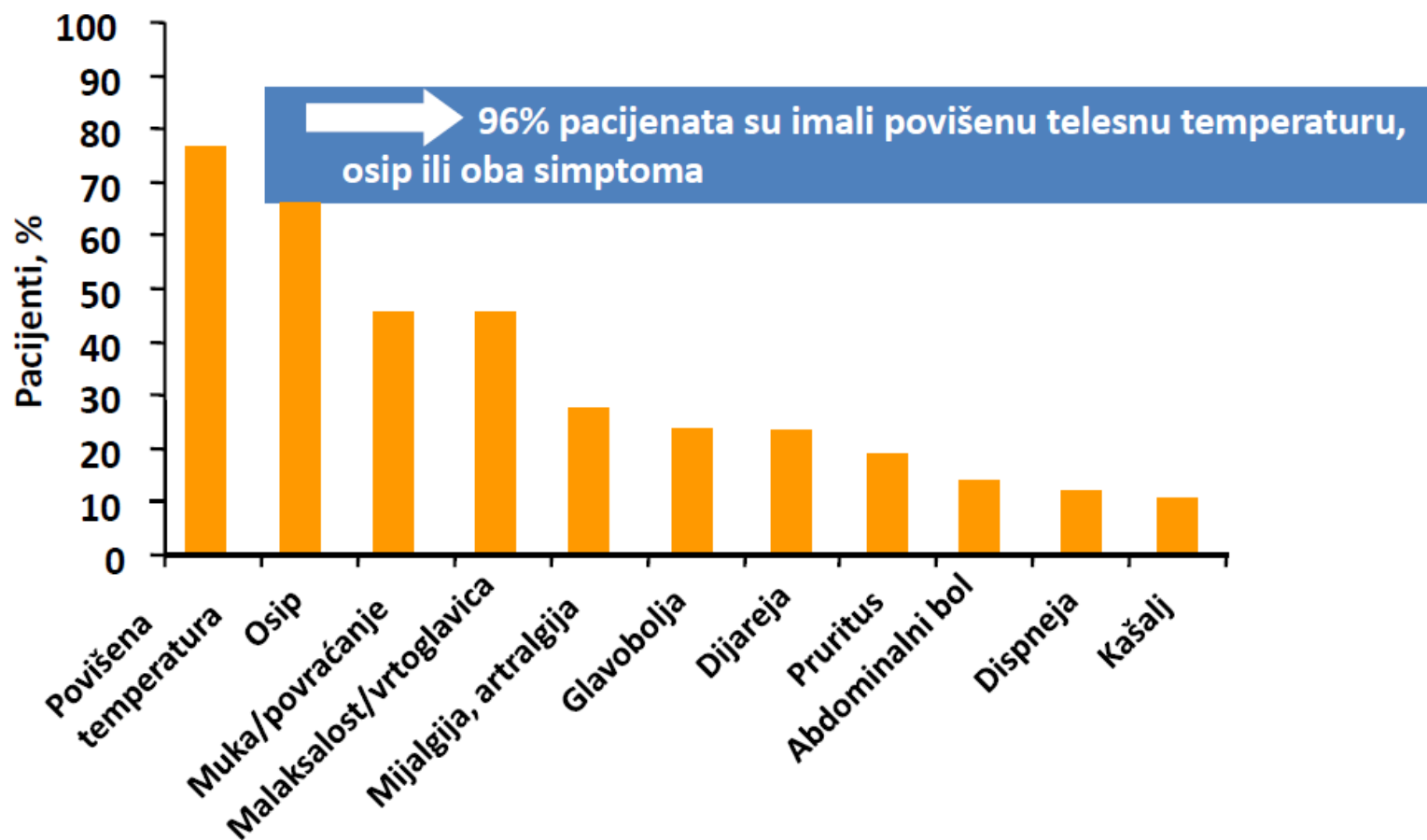
Reakcija preosetljivosti na abakavir - nastavak

- Simptomi se obično javljaju u prvih 6 nedelja od početka uzimanja abakavira¹
 - Prosečno vreme do početka je 11 dana
 - Međutim, reakcija se može pojaviti u bilo kom trenutku tokom terapije
- Dijagnozu komplikuju:
 - različita ispoljavanja nespecifičnih simptoma
 - istovremena primena sa drugim antivirusnim lekovima čiji se profili neželjenih dejstava preklapaju
- Simptomi slabe kad se obustavi terapija

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

Napomena: Simptomatologija je procenjena iz kliničkih ispitivanja u kojima nije rađen HLA B*5701 skrining

Prijavljeni simptomi preosetljivosti sa učestalošću $\geq 10\%$ (n=1803)



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

Napomena: Simptomatologija je procenjena iz kliničkih ispitivanja u kojima nije rađen HLA B*5701 skrining

Fizikalni i laboratorijski nalazi

Fizikalni nalazi

Limfadenopatija

Lezije mukozne membrane (faringitis, konjuktivitis)

Moguće laboratorijske abnormalnosti

Hematološke: limfopenija i trombocitopenija

Rtg snimak pluća normalan ili sa difuznim bilateralnim lobularnim infiltratima

Povišeni enzimi jetre (AST/ALT)

Povišen serumski kreatinin i kreatinin fosfokinaza

AST, aspartat aminotransferaza; ALT, alanin aminotransferaza.

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

Kartica upozorenja o reakciji preosetljivosti

- Potrebno je da se pacijenti odmah jave lekaru za savet kako bi se odlučilo o obustavljanju primene abakavira ukoliko:
 1. Dođe do pojave osipa na koži; ILI
 2. Dođe do pojave 1 ili više simptoma iz najmanje 2 od navedenih grupa:
 - Povišena temperatura
 - Nedostatak vazduha, kašalj ili bol u grlu
 - Mučnina ili povraćanje ili dijareja ili abdominalni bol
 - Ekstremni zamor ili bolovi ili opšta malaksalost

FARMAKOGENETIČKO TESTIRANJE

Farmakogenetički faktori rizika za preosetljivost na abakavir

- HLA-B*5701 je učestaliji kod pacijenata kod kojih se sumnja da imaju reakcije preosetljivosti na abakavir, u poređenju sa onima koji ih nemaju.
- Nisu pronađeni drugi farmakogenetički markeri koji nagoveštavaju da kod pacijenata postoji rizik od reakcije preosetljivosti na abakavir.
- Prospektivni farmakogenetički skrining za HLA-B*5701 može se koristiti za identifikaciju pacijenata sa viskim rizikom za preosetljivost na abakavir.
- HLA-B*5701 nije uvek prisutan kod ljudi kod kojih postoji sumnja na reakciju preosetljivosti na abakavir
 - Stoga, klinička dijagnoza suspektne preosetljivosti na abakavir ostaje osnova za donošenje kliničke odluke
 - HLA B*5701 skrining za rizik od preosetljivosti na abakavir nikada ne bi trebalo da bude zamena za odgovarajuće kliničke mere predostrožnosti i lečenje pacijenata koji dobijaju lek abakavir

Preporuke za HLA-B*5701 skrining

- Pre započinjanja lečenja abakavirom treba uraditi HLA-B*5701 skrining.
- Skrining se takođe preporučuje pre ponovnog uključanja abakavira kod pacijenata sa nepoznatim statusom HLA-B*5701, a koji su prethodno tolerisali abakavir.
- HLA-B*5701 status mora uvek biti dokumentovan i objašnjen pacijentu pre započinjanja terapije.
- Rezultati farmakogenetičkih testova za rizik od preosetljivosti na abakavir nikada ne treba da se koriste da podrže odluku da se lek ponovo primeni nakon sumnje na reakciju preosetljivosti
- HLA-B*5701 testiranje ne sme da se koristi kao dijagnostički test nakon što je pacijent počeo terapiju abakavirom.

Potporni podaci iz studija za HLA B*5701 skrining

- **PREDICT-1:** osnovno, dvostruko slepo, randomizovano kliničko ispitivanje radi utvrđivanja efikasnosti HLA B*5701 alela kao prediktivnog markera za reakciju preosetljivosti na abakavir (ABC HSR)¹
- 1956 ispitanika koji nisu primali abakavir nasumično je raspoređeno 1:1 na dvostruko slepi način u:
 - Grupu A) Retrospektivno HLA B*5701 testiranje nakon započinjanja terapije abakavirom (kontrole)
 - Grupu B) Prospektivan HLA B*5701 skrining; pozitivni pacijenti isključeni pre terapije abakavirom
- **Zaključci:**
 - PREDICT-1, prospektivni HLA-B * 5701 skrining - ispitanici sa pozitivnim rezultatom testa:
 - Dramatično i značajno smanjuje učestalost kliničke sumnje na reakciju preosetljivosti na abakavir
 - Potpuno je eliminisana učestalost epikutanog testiranja- potvrđena preosetljivost na abakavir
 - HLA-B * 5701 - pozitivni ispitanici su verovatno imali sumnju na kliničku dijagnozu preosetljivosti na abakavir
 - HLA-B * 5701 – nije verovatno da će negativni ispitanici imati kliničku dijagnozu preosetljivosti na abakavir

Potporni podaci iz studija za HLA B*5701 skrining

- **SHAPE:** retrospektivno kliničko ispitivanje sa kontrolnom grupom za procenu osetljivosti i specifičnosti HLA-B*5701 alela kod ispitanika bele i crne rase prema samoproceni sa ili bez suspektne reakcije preosetljivosti na abakavir, korišćenjem epikutanog (patch) testa za dopunu kliničke dijagnoze preosetljivosti na abakavir¹
- Zaključci:
 - Osetljivost HLA-B*5701 100% kod ispitanika crne i bele rase sa potvrđenim kožnim testom preosetljivost na abakavir
 - Niska osetljivost HLA-B*5701 skrininga je bila posmatrana kada je preosetljivost na abakavir definisana samo kao klinička dijagnoza
 - Nisu svi HLA-B*5701-pozitivni ispitanici imali pozitivan rezultat epikutanog testa
 - Podaci iz ovog retrospektivnog ispitivanja sugerišu da potencijalna HLA-B*5701 provera može smanjiti stopu preosetljivosti na abakavir kod ispitanika crne i bele rase
 - Prisustvo HLA-B*5701 alela je povezano sa povećanim rizikom od preosetljivosti na abakavir, bez obzira na rasu

Podaci iz PREDICT-1 i SHAPE ispitivanja ne podržavaju primenu epikutanog testiranja u rutinskoj kliničkoj praksi

ZBRINJAVANJE REAKCIJA PREOSETLJIVOSTI NA ABAKAVIR

Savetovanje pacijenta

- Pacijenti moraju biti obavešteni o mogućoj reakciji preosetljivosti na abakavir, koja može dovesti do reakcija opasnih po život ili smrti, i da je rizik od reakcije preosetljivosti povećan ukoliko su HLA-B*5701 pozitivni
- Svakog pacijenta treba podsetiti da pročita uputstvo koje se nalazi u pakovanju. Treba im skrenuti pažnju da je važno da karticu upozorenja izvade iz pakovanja i uvek je nose sa sobom.
- Kako bi se izbeglo ponovno uzimanje abakavira, od pacijenta kod kojih se ispoljila reakcija preosetljivosti treba zatražiti da preostale tablete ili oralni rastvor koji sadrži abakavir vrate u apoteku.

Zbrinjavanje preosetljivosti na abakavir

- Bez obzira na HLA-B*5701 status, pacijenti kod kojih je dijagnostikovana reakcija preosetljivosti MORAJU odmah da obustave abakavir.
 - Abakavir mora trajno biti obustavljen ako se preosetljivost ne može isključiti.
- Odlaganje obustave lečenja abakavirom nakon početka preosetljivosti može dovesti do neposredne reakcije opasne po život.
- Bez obzira na HLA-B*5701 status, abakavir ili bilo koji proizvod koji sadrži abakavir NE SME NIKADA biti ponovo uveden u terapiju kod pacijenata koji su obustavili terapiju usled reakcije preosetljivosti.
- Nakon obustave abakavira, simptome reakcije preosetljivosti treba lečiti u skladu sa lokalnim standardima nege.

Zbrinjavanje preosetljivosti na abakavir: ponovno započinjanje terapije

- Abakavir ili bilo koji proizvod koji sadrži abakavir NE SME NIKADA biti ponovo uveden u terapiju kod pacijenata koji su obustavili terapiju usled reakcije preosetljivosti.
 - Ponovno započinjanje terapije abakavirom nakon reakcije preosetljivosti može dovesti do brzog povratka simptoma u roku od nekoliko sati, i pri ponovnom javljanju su obično teži u odnosu na prvobitno ispoljavanje, mogu da uključuju hipotenziju opasnu po život i smrt.
- Ako je terapija abakavirom prekinuta iz drugih razloga
 - Skrining na HLA B*5701 alel se preporučuje pre ponovnog uključenja abakavira kod pacijenata sa nepoznatim statusom HLA-B*5701, koji su prethodno tolerisali abakavir.
Ponovno uvođenje abakavira kod pacijenata koji imaju pozitivan rezultat testa na HLA-B*5701 alel je kontraindikovano.
 - U retkim slučajevima, kod pacijenata koji su obustavili abakavir iz drugih razloga, takođe su se ispoljile reakcije opasne po život u roku od nekoliko sati od ponovnog započinjanja terapije abakavirom. Ponovno uvođenje abakavira kod takvih pacijenata mora biti sprovedeno u uslovima gde je medicinska pomoć lako dostupna.

Dodatni izvor i prijava neželjenih reakcija

- Pre propisivanja leka koji sadrži abakavir (Amalibra®), molimo Vas da pogledate Sažetak karakteristika leka.
- *Sumnju na neželjene reakcije na lek potrebno je da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) na jedan od sledećih načina:*
 - *popunjavanjem obrasca za prijavu neželjene reakcije koji je dostupan na internet stranici www.alims.gov.rs i slanjem:*
 - *poštom na adresu Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Nacionalni centar za farmakovigilancu, Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd, Republika Srbija*
 - *telefaksom na (011) 3951 130 ili*
 - *elektronskom poštom na nezeljene.reakcije@alims.gov.rs*
 - *popunjavanjem ONLINE prijave dostupne na internet stranici www.alims.gov.rs*
- *Sumnju na neželjene reakcije na lek možete prijaviti i nosiocu dozvole za lek Amalibra®:*

Actavis d.o.o. Beograd,
Đorđa Stanojevića 12, 11070 Novi Beograd
Telefon: (011) 209 93 00
E-mail: Pharmacovigilanca-RS@actavis.com

PRIKAZI SLUČAJEVA PREOSETLJIVOSTI NA ABAKAVIR

Prikaz slučaja 1

- 46-godišnja žena, novodijagnostikovana sa HIV infekcijom, kod koje je započeta terapija sa abakavirom, lamivudinom i efavirenzom
 - HLA-B*5701 status nepoznat
- 8. dana terapije, njen lekar je primetio blag osip na vratu i trupu praćen svrabom
 - Pacijentkinja je bila afebrilna, nije imala gastrointestinalne simptome i osećala se dobro
 - Ona nije imala nikakve bolove u mišićima ni zglobovima, respiratorne simptome, ili osetljivost ili oticanje limfnih čvorova
 - Ona nije uzimala nikakve druge lekove
- Diferencijalne dijagnoze uključuju
 - Reakcija na efavirenz
 - Preosetljivost na abakavir
 - Sindrom imunološke rekonstitucije

Prikaz slučaja 1 (nastavak)

- Tok aktivnosti
 - Pacijent ima jedan blag simptom, tako da budno pratite njegovo povlačenje ili progresiju pre donošenja odluke
 - Razmotriti simptome preosetljivosti
 - Naložiti pacijentu da nastavi uzimanje svih lekova i odmah da kontaktira lekara ako se razviju drugi simptomi
 - Izvršiti reevaluaciju stanja pacijenta nakon 24 časa.
- Praćenje
 - Pacijentkinja je nastavila uzimanje svih lekova
 - Do poboljšanja osipa došlo je u narednih 4 dana bez daljih simptoma
- Zaključak
 - Pacijentkinja je imala prolazni osip povezan sa uzimanjem leka efavirenz (tj. nije imala reakciju preosetljivosti)

Prikaz slučaja 1: Alternativni scenario

- Nakon što je osip primećen pre 3 dana, pacijent prekida da uzima sve lekove, osip se od tada povukao.
- Pravac delovanja
 - Trajno prekidanje terapije abakavirom: Iako je reakcija mogla da bude osip zbog primene leka efavirenz, obustavljanjem primene svih lekova više nije moguće diferencijalno dijagnostikovati reakciju preosetljivosti na abakavir bez izlaganja pacijenta riziku od ponovne primene leka

Prikaz slučaja 1: Zaključci

- Jedan simptom nije dovoljan za dijagnozu preosetljivosti
- Treba izbegavati prekidanje uzimanja leka posle pojave samo jednog simptoma
- Povlačenje simptoma bez upotrebe leka čini difrencijalnu dijagnozu nemogućom
- Međutim, ako je uzimanje leka abakavir prekinuto, ne treba ga ponovo pokrenuti
- Povlačenje simptoma može da predstavlja abortivnu formu multisimptomске reakcije preosetljivosti
- Ponovno započinjanje terapije nosi rizik ponovnog pokretanja reakcije preosetljivosti kod pacijenta
- Preostale količine leka abakavir treba preuzeti od pacijenta kako bi se izbegao rizik od ponovnog pokretanja reakcije preosetljivosti
- Pažljivo pregledati istoriju bolesti i potražiti ostale simptome
- Nastavite da pratite pacijenta
- Izbegavajte kortikosteroide u slučaju da maskiraju razvoj dodatnih simptoma
- Koristite antihistaminike kako biste olakšali stanje pacijentu

Prikaz slučaja 2

- 29-godišnji muškarac sa istorijom HSV i sifilisa
- Novodijagnostikovana HIV infekcija, nizak nivo CD4 (<200 ćelije/mm³) i veliki broj virusnih kopija
- Negativan rezultat skrininga na HLA-B*5701
- Započeta terapija lekom abakavir, lamivudin i lopinavir/r
- Istovremena primena lekova:
 - Valaciklovir (lek za hroničnu terapiju) započet pre antiretrovirusne terapije
 - Kotrimoksazol započet sa antivirusnom terapijom

Prikaz slučaja 2 (nastavak)

- **Dan 8:** Kod pacijenta je uočena mialgija i subfebrilna temperatura, najviše do 37.8°C
- **Dan 9:** Kod pacijenta je uočen blag osip sa povišenom temperaturom, najviše do 39°C
- **Dan 10:** Pacijent ima iste simptome u isto vreme nakon jutarnje doze, ali je temperatura dostigla 38°C sa manje izraženom mijalgijom
- **Dan 11:** Pacijent je pregledan na klinici:
 - Temperatura 37°C
 - Generalizovan osip u vidu urtikarije
 - Asimptomatičan

Prikaz slučaja 2 (nastavak)

- Razvoj događaja

- Tokom narednih nekoliko dana došlo je do povlačenja simptoma, uprkos daljoj primeni leka abakavir

- Povlačenje simptoma i pacijentov negativan HLA-B*5701 status prilikom skrininga, sugerišu drugu etiologiju

- Nastavljena primena leka abakavir sa pažljivim praćenjem i prekid terapije kotrimoksazolom

- Praćenje

- Kotrimoksazol je obustavljen 11. dana; pacijent je pregledan na klinici 12. i 13. dana i ozbiljnost simptoma slabi

- Pacijentu su dati topikalni kortikosteroidi i antihistaminici protiv osipa

- Do 15. dana, osip i mialgije su se povukli i pacijent ostaje afebrilan na abakavir, lamivudin i lopinavir/r

- Zaključak

- Preosetljivost na kotrimoksazol

Prikaz slučaja 2: Alternativni scenario

- Pacijent je pregledan 12. i 13. dana; simptomi se nastavljaju, ali se ne pogoršavaju niti se smanjuju
- Pacijentu su dati topikalni kortikosteroidi i antihistaminici protiv osipa
- Petnaestog dana osip se povlači, mialgija perzistira, pacijent oseća slabost
- Tok delovanja
 - Trajno prekinuti terapiju lekom abakavir ako nijedan drugi uzrok pojave simptoma kod pacijenata nije identifikovan; u ovom slučaju, preosetljivost na abakavir se ne može definitivno isključiti

Prikaz slučaja 2: Zaključci

- Razmotrite druge uzroke pojave osipa i groznice kada pacijent uzima pojedine lekove istovremeno, za koje se zna da su povezani sa ovim simptomima ili alergijama, naročito ako skrining sugerise nizak rizik od preosetljivosti na abakavir
- Međutim, negativan HLA-B*5701 nalaz ne isključuje definitivno mogućnost reakcije preosetljivosti
 - Ukoliko dijagnoza preosetljivosti na abakavir ne može biti isključena, terapija lekom abakavir mora biti trajno obustavljena, bez obzira na rezultate bilo kog testa

Prikaz slučaja 3

- 45-godišnji muškarac, započeta terapija lekom abakavir, lamuvidin i fosamprenavirom
-HLA-B*5701 status nepoznat
- **Dan 5:** Pojava povraćanja
- **Dan 6:** Pojava dijareje, mučnina se pogoršava sa češćim povraćanjem
- **Dan 7:** Povećanje temperature do 39°C i opšta slabost, gastrointestinalni simptomi i dalje istog intenziteta, pažljiva pretraga nije otkrila osip

Prikaz slučaja 3 (nastavak)

- Tok delovanja
 - Trajno prekinuti terapiju lekom abakavir
 - Kumulativni, multiorganski simptomatski početak ukazuje na veliku verovatnoću za razvoj reakcije preosetljivosti na abakavir
- Praćenje
 - U roku od 24 časa od prekida terapije lekom abakavir, pacijent je afebrilan i gastrointestinalni simptomi se povlače
- Zaključak
 - kod pacijenta se razvila preosetljivost na abakavir

Prikaz slučaja 3: Zaključci

- Osip je veoma česta pojava kod preosetljivosti na abakavir; međutim, baš kao što osip sam ne bi bio dovoljan za dijagnozu reakcije preosetljivosti, tako ni odsustvo osipa nije razlog za isključivanje dijagnoze preosetljivosti u prisustvu drugih tipičnih simptoma; osip se može javiti kasnije ili čak nakon obustavljanja primene leka abakavir
- Ostale karakteristike ukazuju na dijagnozu sindroma preosetljivosti
- Pacijent je razvio multiorganske simptome, uključujući konstitucionalne i gastrointestinalne simptome
 - Čak i u odsustvu osipa, simptomi pacijenta upućuju na moguću dijagnozu preosetljivosti na abakavir
- Nisu se svi simptomi pojavili odjednom, već je do njihovog razvijanja došlo postepeno.