


Хиперсензитивни реакции од АВАСАВИР


АВАСАВИР Е КОМПОНЕНТА НА ZIAGEN[®], TRIZIVIR[®], KIVEXA[®] И TRIUMEQ[®] ▼

▼ Во ЕУ, овој медицински продукт (TRIUMEQ) Е СУБЈЕКТ НА ДОПЛИТЕЛЕН МОНИТОРИНГ



Содржина на слајдовите

СОДРЖИНА	СЛАЈДОВИ
Цел на програмата за Хиперсензитивни Реакции на Аbasavir	3
Клучни точки за минимизирање на ризикот	4-5
Дијагноза на хиперсензитивните реакции на abasavir	6-11
Фармакогенетско тестирање	12-17
Справување со хиперсензитивните реакции од abasavir	18-21
Понатамошни инструкции	22
Пример приказ на клинички случаи за хиперсензитивност	23-35



Цел



- Едукативната програма е мерка за намалување на глобалниот ризик од хиперсензитивните реакции од Abacavir (ABC HSR) која ги има следниве цели:
 - Генерално одржување на низок морбидитет и морталитет од ABC HSR и намалување на ризикот од повторно иницирање на терапија со ABC кај пациенти со клиничко сомневање за HSR, без оглед на HLA-B*5701 статусот.
 - Зголемување на разбирањето и свесноста за ABC HSR кај здравствените работници и ширење на информациите кои се веќе дел од збирниот извештај за особините на лекот

3

Клучни точки за намалување на ризикот од хиперсензитивни реакции (HSR) од Abacavir



- Abacavir е поврзан со ризик за појава на хиперсензитивни реакции кои се карактеризираат со треска (покачена температура) и/или осип, пропратени со други симптоми кои укажуваат на опфатеност на повеќе органи (мултиорганско засегнување)
 - Симптомите вообичаено се појавуваат во првите 6 недели иако реакцијата може да се појави во било кој период од терапијата.
- Ризикот од појава на хиперсензитивни реакции како последица на употреба на abacavir е повисок кај пациенти кај кои тестот на HLA-B*5701 алелата се покажал позитивен. Но, хиперсензитивни реакции како последица на употреба на abacavir, со помала зачестеност, се пријавени и кај пациенти кои не се носители на оваа алела.
- Abacavir не треба да се иницира кај пациенти со позитивен HLA-B*5701 статус, ниту кај пациенти со негативен HLA-B*5701 статус, кои имаат суспектна HSR од abacavir од предходна терапија што содржи abacavir



4

КЛУЧНИ ТОЧКИ ЗА НАМАЛУВАЊЕ НА РИЗИОКТ ЗА HSR ОД АВАСАВИР - ПРОДОЛЖУВАЊЕ



- Терапијата со Abacavir мора да се прекине без одложување, дури и при отсуство на HLA-B*5701 алелата, доколу постои сомневање за HSR. Одложувањето на прекилот на терапијата со abacavir кај веќе манифестирана хиперсензитивност може да резултира со моментална и живото-загрозувачка реакција
- После стопирањето на abacavir при сомнеж за HSR, секој продукт кој содржи abacavir не смее никогаш да се ре-иницира.
- Повторно иницирана терапија со abacavir после суспектна HSR може да резултира со враќање на симптомите во тек на неколку часа, кои се потешки во однос на првичните симптоми, а може да вклучат живото-загрозувачка хипотензија и смрт.

Повторно иницирање (rechallenge) може да резултира со многу побрзо јавување и потешка реакција, која може да биде фатална. Повторно иницирање (rechallenge) е контраиндицирано.

5



ДИЈАГНОЗА ЗА ХИПЕРСЕНЗИТИВНОСТ ОД АВАСАВИР



ХИПЕРСЕНЗИТИВНИ РЕАКЦИИ ОД АВАСАВИР



- Идиосинкратска реакција
- Апроксимативни податоци според пријавите во клиничките студии
 - 1% во студии каде што се исклучени субјектите кои се тестирани како позитивни на HLA-B*5701 алелата¹
 - 5% во студии каде што не е изведен скрининг за HLA-B*5701 алелата²
- Клинички добро карактеризирани³
 - Најчесто HSR вклучуваат треска и/или осип
 - Другите симптоми можат да бидат респираторни, гастроинтестинални и општи симптоми како летаргија и малаксаност.
 - Мултипни симптоми се типични кај најголем број случаи на хиперсензитивност

1. Пресметано од публикувани податоци од клинички студии за четири носители на маркетиншки одобренија: Post F et al. JAIDS. 2010;55(1):9-57, Young B et al. AIDS. 2008;22(13):1873-1875, 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.

Нота: Симптоматологијата беше евалуирана од клинички студии каде што скрининг на HLA-B*5701 алелата не била изведена

ХИПЕРСЕНЗИТИВНИ РЕАКЦИИ ОД АВАСАВИР - ПРОДОЛЖУВАЊЕ



- Симптомите вообичаено се јавуваат во првите 6 недели од почнување со abavacir¹
 - Средно време за почнување е 11 дена
 - Сепак, реакциите можат да се појават во било кое време во текот на терапијата
- Дијагнозата се комплицира со
 - Варијабилна презентација на неспецифични симптоми
 - Истовремена употреба на други антиретровирусни медикаменти со преклопување на профили на несакани настани/реакции
- Симптомите се подобруваат со прекинување на употребата на abavacir

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

Нота: Податоците за времето на почеток на симптомите беа пресметани од клинички студии каде што скрининг за HLA-B*5701 алелата не беше изведен



СИМПТОМИ НА ХИПЕРСЕНЗИТИВНОСТ ПРИЈАВУВАНИ СО ФРЕКВЕНИЈА ОД $\geq 10\%$



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

Nota: Симптомагологјата беше евалуирана од клинички студии каде што скрининг на HLA-B*5701 аелата не била изведена

9

ДОПОЛНИТЕЛНИ КЛИНИЧКИ И ЛАБОРАТОРИСКИ НАОДИ



Клинички наоди	Можни лабораториски абнормалности
Лимфаденопатија	Хематологошки: лимфопенија и тромбоцитопенија
Лезија на мукозна мембрана (фарингитис, конјуктивитис)	Рентген на гради е нормален или со дифизни билатерални или лобуларни инфилтрати
	Покачени ензими на црн дроб (AST/ALT)
	Покачени вредности на серумски креатинин и креатинин фосфокиназа

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.
Hetherington et al. Clin Ther. 2001;23:1603-1614.



ПРЕДУПРЕДУВАЧКА КАРТА ЗА ХИПЕРСЕНЗИТИВНА РЕАКЦИЈА

- Пациентите треба да го контактираат својот лекар, веднаш, за совет дали да ја прекинат терапијата со abasavir ако:
 1. Развијат осип на кожата; ИЛИ
 2. Развијат 1 или повеќе симптоми од најмалку 2 од следните групи
 - Треска (покачена телесна температура)
 - Недостаток на воздух, болки во грлото или кашлица
 - Гадење или повраќање или диареја или абдоминални болки
 - Екстреман умор или болки или генерално лошо чувство

11



ФАРМАКОГЕНЕТСКИ РИЗИК ФАКТОРИ ЗА HSR ОД АБАСАВИР



- HLA-B*5701 алелата е почеста кај пациенти кои се суспектни за HSR од abacavir отколку кај оние што не се
- Ниту еден друг фармацеутски маркер не е пронајден кој ги идентификува пациентите со ризик за HSR од abacavir
- Проспективен фармакогенетски скрининг за HLA-B*5701 може да се користи за да се идентификуваат пациенти со висок ризик за HSR од abacavir
- HLA-B*5701 не е секогаш присутен кај пациенти кои се суспектни за HSR од abacavir
 - Затоа клиничката дијагноза за суспектна HSR од abacavir останува основа при носење на одлуки во клиничката пракса
 - Скринингот за HLA-B*5701 за ризик од HSR од abacavir никогаш не треба да биде замена за соодветна клиничка вигиланца и менаџирањето на пациентот во индивидуалното примање на abacavir

13

ПРЕПОРАКИ ЗА HLA-B*5701 СКРИНИНГ



- Пред да се започне терапија со abacavir, треба да се изведе скрининг за HLA-B*5701
- Скринингот исто така се препорачува пред повторно започнување со abacavir кај пациенти со непознат статус на HLA-B*5701 кои предходно биле толерантни на abacavir
- HLA-B*5701 статусот мора секогаш да биде документиран и објаснет на пациентите пред да се започне терапијата
- Резултатите од фармакогенетските тестирања за ризик на HSR од abacavir никогаш не треба да се користат за подршка на одлука за продолжување на користење на таквите лекови откако ќе се посмнева на HSR
- HLA-B*5701 тестирањето не смее да се користи како дијагностички тест откако пациентот ќе почне терапија со abacavir



ПОДРЖУВАЧКИ ПОДАТОЦИ ОД СТУДИИ ЗА СКРИНИНГ НА HLA B*5701



PREDICT -1 (CNA106030): двојно слепа, пивот, рандомизирана клиничка студија, за да се утврди ефективноста на HLA-B*5701 алелата како предвидувачки маркер за abacavir (ABC) хиперсензитивноста (HSR)

- 1,9566 ABC "наивни" субјекти, рандомизирани 1:1 по двојно слепа метода во:
 - Група А) Ретроспективно тестирање на HLA-B*5701 откако ќе се започне ABC терапијата (Контролна група)
 - Група Б) Проспективен скрининг HLA-B*5701; позитивните пациенти изземени за терапија со ABC
- Ретроспективно тестирање со епикутани лепенки (EPT) кај сите случаи при сомневање на ABC HSR

ABS HSR ²	Група А	Група Б	Вредноста на p	OR (95% CI) ³
Клиничко сомневање	7.8% (68/847)	3.4% (27/803)	<0.0001	0.40 (0.25-0.62)
Имунолошки потврдено (EPT)	2.7% (23/842)	0.0% (0/802)	<0.0001	0.03 (0.00-0.18)

- Процентот е дека 48% до 61% од пациентите со HLA B*5701 ќе развијат HSR на терапија која содржи ABC наспроти 0% до 4% на пациенти кои не ја имаат таа алела

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) Проспективно скринирање наспроти контролирано прилагодување према расните групи, ART статус, воведување на NNRTI и истовремено користење на PI

ПОДРЖУВАЧКИ ПОДАТОЦИ ОД СТУДИИ ЗА СКРИНИНГ НА HLA B*5701



SHAPE (ABC107442): ретроспективна контролирана студија на случаи за да се процени сензитивноста и специфичноста на HLA-B*5701 алелата кај само-пријавувани субјекти од црната и белата раса со и без сомнеж за HSR на ABC, користејќи EPT како дополнување на клиничкото дијагностицирање на хиперсензитивност од abacavir¹

- Заклучок:
 - 100% сензитивност на HLA-B*5701 кај субјекти од црната и белата раса со EPT – потврдија HSR на ABC
 - Помала сензитивност на HLA-B*5701 при скрининг се забележува кога HSR од ABC е дефинирана само со клиничка дијагноза
 - Не сите HLA-B*5701 позитивни пациенти имаа позитивен EPT тест
 - Проспективен скрининг на HLA-B*5701 може да го намали HSR од ABC кај субјекти од црната и белата раса
 - Присуството на HLA-B*5701 алелата асоцира на зголемен ризик на HSR од ABC, независно од расата

Податоците од PREDICT-1 и SHAPE не го подржуваат тестирањето со употреба на кожни лепенки во рутинската клиничка пракса.

1. Saag et al. Clin Infect Dis. 2008;46:1111-1118



ПОДРЖУВАЧКИ ПОДАТОЦИ ОД СТУДИИ ЗА СКРИНИНГ НА HLA B*5701



- Лимитирање во PRODIST-1: Истражувачите беа "слепи" во однос на HLA B*5701 статусот на субјектите во текот на студијата, што нема да биде случај во клиничката пракса
- Скорешните испитувања изведени од носителите на маркетиншките одобриенија (МАН), кои проспективно скенираа за HLA B*5701 аелпата и ги исклучуваа позитивно тестираните субјекти, поточно ги рефлектираат искуството и стапката на пријави, во клиничката стапка

МАН спонзорирани клинички студии со проспективен HLA-B*5701 скрининг	Група на третмани што содржат ABC	Стапка на пријавени случаи на HSR % (n/N)
ASSER (CNA109586)	ABC/3TC + EFV	3.1 (6/192)
ARIES (EPZ108859)	ABC/3TC + ATV+ RTV	1 (4/491)
ASSURE (EPZ113734)	ABC/3TC + ATV	<1 (1/199)
SINGLE (ING114467)	ABC/3TC + DTG	<1 (1/414)
Вкупно		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(6):e96187 4. Walmsley SL et al. N Engl J Med. 2013; 369(19):1807-181. Saag et al. Clin Infect Dis. 2008;46:1111-1118

СПРАВУВАЊЕ СО
ХИПЕРСЕНЗИТИВНИТЕ РЕАКЦИИ ОД
AVASAVIR



СОВЕТУВАЊЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ



- Пациентите мора да бидат известени за можноста од хиперсензитивна реакција на abasavir, што може да резултира со живото-загрозувачка реакција или смрт и дека ризикот за хиперсензитивна реакција е зголемен доколку тие се HLA-B*5701 позитивни.
- Секој пациент треба да биде потсетен да го прочита Упатството за пациентот вклучено во пакувањето на лекот со abasavir. Тие треба да бидат потсетени на важноста на Картичката за предупредување, вклучена во пакувањето на лекот, која треба, секогаш, да ја носат со себе.
- За да се избегне рестартирање на abasavir, пациентите, кои веќе имале хиперсензитивна реакција, треба да ги вратат преостанатите таблети или орален раствор со abasavir, во аптеката.

19

Клиничко справување со хиперсензитивноста на abasavir



- Независно од HLA-B*5701 статусот, пациентите на кои им е дијагностицирана хиперсензитивна реакција MORA веднаш да го дисконтинуираат abasavir.
 - Abasavir мора да остане перманентно дисконтинуиран, ако хиперсензитивноста не може да се исклучи.
- Доцнење во стопирање на третманот со abasavir по почеток на хиперсензитивноста, може да резултира со моментални и живото-загрозувачки реакции.
- Независно од HLA-B*5701 статусот, abasavir или било кој медицински продукт што содржи abasavir, НЕ СМЕЕ НИКОГАШ да биде рестартиран, кај пациенти кај кои претходно била стопирана терапијата поради хиперсензитивна реакција.
- По дисконтинуирање на abasavir, симптомите од реакцијата треба да бидат третирани во согласност со локалните стандарди за неа.



Клиничко справување со abacavir HSR – рестартирање на abacavir



- Абасавир или било кој медицински продукт што содржи abacavir, НЕ СМЕЕ НИКОГАШ да биде рестартиран кај пациенти кои претходно ја стопирале терапијата поради HSR.
 - Рестартирање на abacavir по HSR резултира со брзо враќање на симптомите, во тек на неколку часови и ова враќање е обично појако изразено од иницијалното појавување, и може да вклучува живото-загрозувачка хипотензија и смрт.
- Доколу терапијата со abacavir е стопирана поради причини различни од суспектна HSR
 - Се препорачува скрининг за носителство на HLA-B*5701 алелата, пред да се ре-иницира abacavir, кај пациенти со непознат HLA-B*5701 статус, кои претходно го толерирале abacavir. Ре-иницирање на abacavir кај пациентите, кај кои тестот е позитивен, за HLA-B*5701 алелата, е контраиндицирано.
 - Ретко, пациентите кои го стопирале abacavir поради причини различни од HSR, исто така доживеале живото-загрозувачка реакции, во тек на неколку часови по ре-иницирање на терапија со abacavir. Рестартирање на abacavir кај овие пациенти, мора да се одвива во услови на достапна, припремена, медицинска асистенција.


Понатамоши инструкции




- Пред пропишување на лекови што содржат abacavir (Ziagen, Kivexa, Trizivir или Triumeq), ве молиме реферирајте се на локалниот Збирен извештај за особините на лекот.
- Здравствените работници треба да пријават било каква суспектна несакана реакција до GlaxoSmithKline, ViiV Healthcare Ltd или локалната Агенција за лекови и медицински средства – МАЛМЕД.





Приказ на случај #1 

- 46-годишна жена, ново-дијагностицирана со HIV инфекција, кај која е иницирана терапија со abacavir, lamivudine и efavirenz
 - HLA-B*5701 статус непознат
- На 8-миот ден од терапијата, нејзиниот доктор забележува слабо изразен пруритичен осип (раш) на нејзиниот врат и телото
 - Пациентката била афебрилна, немала гастроинтестинални симптоми и се чувствувала добро
 - Таа немала болки во мускулите или зглобовите, респираторни симптоми или осетливост или оток на лимфните јазли
 - Таа не земала други лекови
- Диференцијалната дијагноза вклучува
 - Реакција на efavirenz
 - Хиперсензитивност на abacavir
 - Синдром на имуна реконституција



Приказ на случај #1 (продолжување)



- Список на активности
 - Пациентката имала еден, слабо изразен симптом, што бара мониторирање од аспект на резолуција или прогресија, пред донесување на одлука
 - Ревизија на симптомите за хиперсензитивност
 - Инструкции до пациентот да продолжи со сите лекови и веднаш да контактира доктор, доколку се појават други симптоми
 - Ре-евалуација на пациентката по 24 часа
- Контролен преглед
 - Пациентката продолжила со терапија со сите лекови
 - Осипот се подобрил во тек на наредните 4 дена, без појава на други симптоми
- Заклучок
 - Пациентката имала транзитoren осип (раш) поврзан со efavirenz (не хиперсензитивна реакција)

Приказ на случај #1: Алтернативно сценарио



- По нотификација на осипот 3 дена претходно, пациентката ги дисконтинуирала сите лекови; осипот по тоа се повлекол
- Список на активности
 - Перманентно дисконтинуирање на abacavir; и покрај тоа што реакцијата може да била осип поврзан со efavirenz, со прекинување на терапијата со сите лекови, повеќе, не е можно да се направи диференцијална дијагноза на хиперсензитивна реакција на abacavir, без да се изложи пациентот на ризик од повторно иницирање (rechallenge)



Приказ на случај #1: Резиме




- Еден/поединечен симптом не е доволен за дијагноза на хиперсензитивност
 - Прекунување на лекови по појава на еден симптом треба да се избегнува
 - Повлекување на симптомот по прекин на терапијата ја прави диференцијаната дијагноза невозможна
 - Како и да е, ако abasavir биде прекинат, не треба никогашда биде рестартиран
 - повлекување на симптомот може да претставува прекината еволуција на мултисимптоматска хиперсензитивна реакција
 - Ре-иницијација го става пациентот на ризик од ре-иницијацијата (rechallenge)
- Земете внимателно анамнестички податоци и направете ревизија за други симптоми
- Продолжете да го мониторираат пациентот
- Избегнувајте кортикостероиди за да не го замаскираат развивањето на дополнителни симптоми
- Употребете антихистаминици доколку е потребно, за комфор на пациентот

Приказ на случај #2




- 29-годишен маж со историја на HSV и сифилис
- Ново дијагностициран со HIV, ниски вредности на CD4 (<200 клетки/mm³) и високо вирусно оптоварување (high viral load)
- Негативен резултат од HLA-B*5701 скрининг
- Конкомитантни лекови
 - Valacyclovir (хронична терапија) иницирана пред антиретровиралната терапија
 - Co-trimoxazole инициран со антиретровиrotиците




Приказ на случај #2 (продолжување) 

- Ден 8: Пациентот чувствува мијалгија и слабо изразена температура, со највисока вредност од 37.8°C
- Ден 9: Пациентот забележува слаб осип (rash) со слабо изразена температура, со највисока вредност од 39°C, околу 9 часа по утринската доза
- Ден 10: Пациентот ги чувствува истите симптоми, во исто време по утринската доза, но температурата достигнува највисоки вредности од 38°C, со послабо изразени мијалгии
- Ден 11: Пациентот бил евалуиран во клиника
 - Температура 37°C
 - Генерализирана уртикарија
 - Асимпоматски

Приказ на случај #2 (продолжување) 

- Список на активности
 - Симптомите се подобруваат секој ден, независно од континуираното дозирање со abacavir, во текот на неколку дена
 - Резолуцијата на симптомите и негативниот HLA-B*5701 скрининг статус на пациентот, сугерира друга етиологија
 - Да се продолжи со дозирање со abacavir, со постојано мониторирање и дисконтинуирање на co-trimoxazole
- Контролен преглед
 - Co-trimoxazole е прекинат на ден 11; пациентот е прегледан во клиниката на ден 12 и 13, и симптомите продолжуваат да го намалуваат својот интензитет
 - На пациентот му се дадени тописки стероиди и антихистаминици, за осипот (rash)
 - До ден 15, осипот и мијалгиите поминуваат и пациентот останува афебрилен на терапија со abacavir, lamivudine и lopinavir/r
- Заклучок
 - Хиперсензитивност на co-trimoxazole



Приказ на случај #2: Алтернативно сценарио



- Пациентот е прегледан на ден 12 и 13; симптомите перзистираат, без да го зголемуваат или намалуваат својот интензитет
- На пациентот му се дадени топски стероиди и антихистаминици за осипот
- До ден 15, осипот е поминат, но мијалгиите продолжуваат; пациентот се жали на слабост (изнемоштеност)
- Список на активности
 - Перманентно дисконтинуирање на abacavir, доколку не е идентификувана друга причина за симптомите на пациентот; во овој случај хиперсензитивност на abacavir не може дефинитивно да се постави

Приказ на случај #2: Резиме



- Размислете за други причини за осипот и температурата кога пациентот зема повеќе лекови, за кои е познато дека се асоцирани со овие симптоми или со алергии, особено ако скринингот сугерира за мал ризик од хиперсензитивност на abacavir
- Меѓутоа, негативен HLA-B*5701 тест дефинитивно не ја исклучува можноста за хиперсензитивна реакција
 - Ако дијагнозата за хиперсензитивност на abacavir не може да биде исклучена, тогаш abacavir мора перманентно да се дисконтинуира, независно од резултатот на било кој тест



Приказ на случај #3



- 45-годишен маж, со инициран третман со abacavir, lamivudine и "бустиран" fosamprenavir
 - HLA-B*5701 статус непознат
- Ден 5: Почеток на пораќање
- Ден 6: Почеток на дијареа; гадењето е влошено со почести повраќања
- Ден 7: Покачена температура до 39°C и општа слабост; гастроинтестиналните симптоми продолжуваат без понатамошно појачување на интензитетот; внимателна претрага покажува отсуство на осип (rash)

Приказ на случај #3 (продолжување)



- Список на активности
 - Перманентно дисконтинуирање на abacavir
 - Кумулативното, мултиорганско појавување на симптоми индицира на висока веројатност за развој на хиперсензитивна реакција на abacavir
- Контролен преглед
 - Во тек на 24 часа по дисконтинуирањето на abacavir, пациентот е афебрилен и има резолуција на гастроинтестиналните симптоми
- Заклучок
 - Пациентот доживеал хиперсензитивност на abacavir



Приказ на случај #3: Резиме



- Осипот е многу чест при хиперсензитивност на abacavir; меѓутоа, како што и само осип не е доволен за дијагноза на хиперсензитивна реакција, така и отсуство на осип не е причина за исклучување на дијагнозата на хиперсензитивност, во присуство на други конзистентни симптоми; осипот може да се појави покасно или дури и по дисконтинуирање на abacavir
- Други факти кои водат до дијагноза на хиперсензитивен синдром
- Пациентот развил мултиорганско засегнување, вклучувајќи општи и гастроинтестинални симптоми
 - Дури и во отсуство на осип, симптомите на пациентот посочуваат на можна дијагноза за хиперсензитивност на abacavir
- Симптомите не се појавуваат одеднаш, туку последователно еден по еден.

