

# ABACAVIR HYPERSENSITIVITÄTS- REAKTION (HSR)



## **Abacavir ist eine Komponente von Abacavir/Lamivudin Heumann 600 mg/300 mg Filmtabletten**

Dieses Informationsmaterial zur Anwendung von Abacavir wurde als Teil der Zulassungsaufgaben erstellt. Im Rahmen des Risikomanagement-Plans wurden über die Routinemaßnahmen hinaus zusätzliche risikominimierende Maßnahmen mit der Zulassung des Arzneimittels beauftragt, um das Risiko des Auftretens von Hypersensitivitätsreaktionen zu reduzieren und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Abacavir zu erhöhen. Dieses Informationsmaterial ist damit verpflichtender Teil der Zulassung, um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Abacavir verschreiben und zur Anwendung bringen, sowie Patienten die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

**Stand der Information: Januar 2017**

Weitere Informationen über das Produkt finden Sie in der Fachinformation von Abacavir/Lamivudin Heumann 600 mg/300 mg Filmtabletten auf unserer Webseite: [www.heumann.de](http://www.heumann.de)

# INHALTSVERZEICHNIS

|   | Seiten  |
|---|---------|
| 1. DIAGNOSE EINER ABACAVIR HYPERSENSITIVITÄTSREAKTION | 3 - 6   |
| 2. PHARMAKOGENETISCHE UNTERSUCHUNGEN                  | 7 - 12  |
| 3. MANAGEMENT DER ABACAVIR HYPERSENSITIVITÄTSREAKTION | 13 - 17 |
| 4. HYPERSENSITIVITÄT MODELL-KASUISTIKEN               | 18 - 26 |
| 5. MELDUNG VON NEBENWIRKUNGEN                         | 27      |

# DIAGNOSE EINER ABACAVIR HYPERSENSITIVITÄTSREAKTION

# Abacavir Hypersensitivitätsreaktion

- Idiosynkratische Reaktion, beobachtet in klinischen Studien:
  - 1 % nach Ausschluss von HLA-B\*5701 Allel positiven Patienten<sup>1</sup>
  - 5 % wenn kein HLA-B\*5701 Screening durchgeführt wurde<sup>2</sup>
- Klinisch gut charakterisiert<sup>3</sup>; nach Absetzen von Abacavir bessern sich die Symptome
- Diagnose erschwert durch
  - Variables Auftreten mit unspezifischen Symptomen
  - Gleichzeitige Anwendung von anderen antiretroviralen Medikamenten mit überlappendem Nebenwirkungsprofil
- Zeit bis zum Auftreten der Symptome in Studien evaluiert, die vor der Einführung des prospektiven Screening auf HLA-B\*5701 durchgeführt wurden
- Symptome traten gewöhnlich innerhalb der ersten 6 Wochen nach Beginn der Abacavir-Einnahme auf<sup>4</sup>
  - Mediane Zeit bis zum Auftreten 11 Tage
  - Allerdings können diese Reaktionen zu jeder Zeit während der Therapie auftreten

1. Berechnet aus publizierten Daten für vier klinische Studien von Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH)

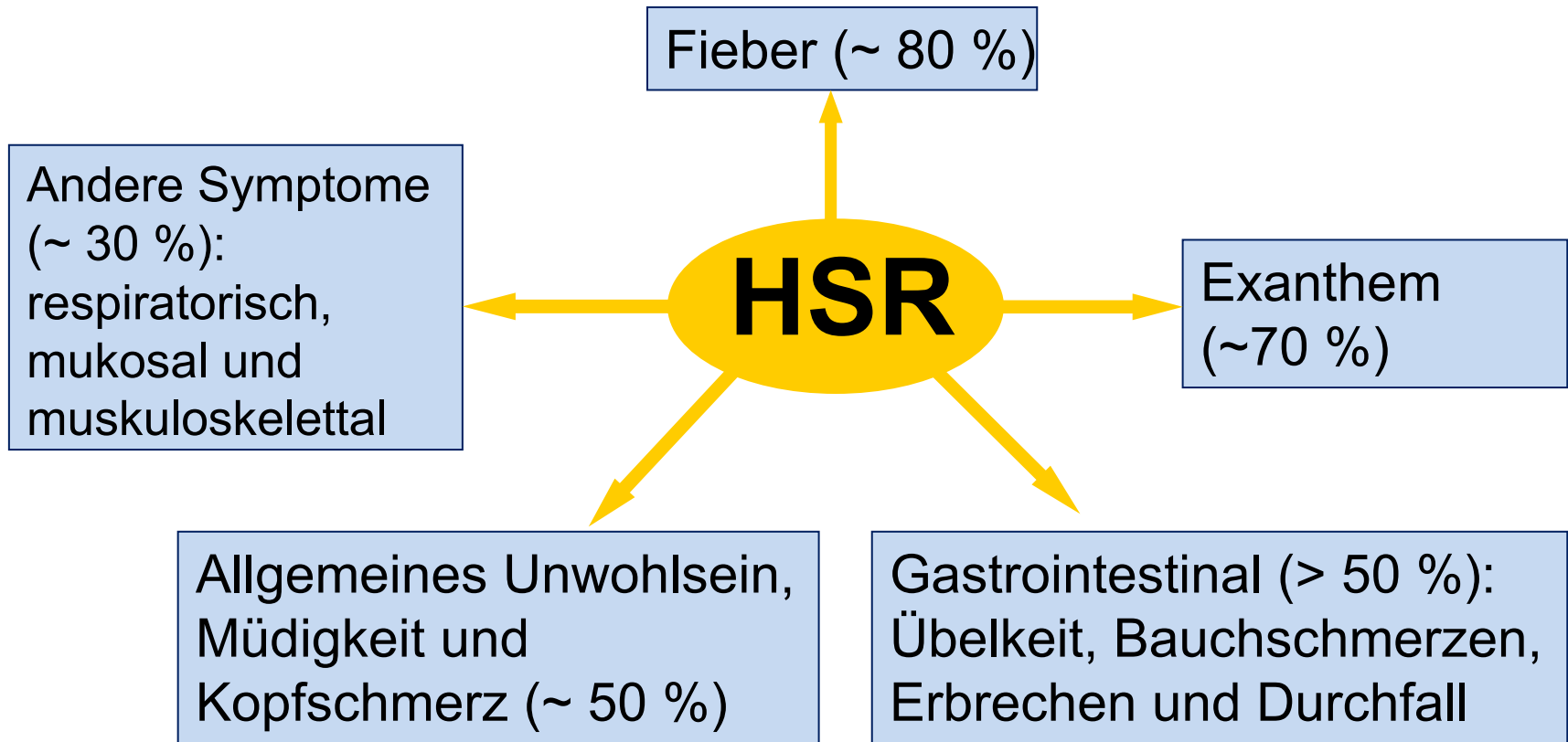
2. Cutrell et al. *Ann Pharmacother.* 2004;38:2171-217

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

4. Hetherington et al. *Clin Ther.* 2001;23:1603-1614. 3. Mallal et al. *N Engl J Med.* 2008;358:568-579.



# Hauptsymptome der HSR



**Das Auftreten mehrerer Symptome ist in den meisten Fällen einer HSR typisch**

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

# Abacavir HSR Patientenpass (Deutsche Version)

- Patienten sollten sich sofort mit Ihrem behandelnden Arzt in Verbindung setzen, um ein Absetzen von Abacavir abzuklären, falls
- ein Hautausschlag auftritt oder
- ein oder mehrere Symptome von 2 oder mehr der nachfolgenden Gruppen, auftreten:
  - Fieber
  - Kurzatmigkeit, Halsschmerzen oder Husten
  - Übelkeit oder Erbrechen oder Durchfall oder Bauchschmerzen
  - Extreme Müdigkeit oder Schmerzen oder allgemeines Unwohlsein

# PHARMAKOGENETISCHE UNTERSUCHUNG

# Pharmakogenetischer Risikofaktor für Abacavir Hypersensitivitätsreaktion

- HLA-B\*5701 ist häufiger bei Patienten mit vermuteter Abacavir HSR, im Vergleich zu Patienten ohne<sup>1-2</sup>
- Es wurden keine anderen pharmakogenetischen Marker gefunden, die Patienten mit erhöhtem Risiko auf Abacavir Hypersensitivität identifizieren<sup>3</sup>
- Einige Patienten mit vermuteter Überempfindlichkeitsreaktion auf Abacavir weisen jedoch das HLA-B\*5701-Allel nicht auf

**Prävalenz von HLA-B\*5701 in der deutschen HIV-infizierten Population (overall):**

**7,2 % [95 %-KI: 6,06; 8,46]<sup>4</sup>**

1. Mallal et al. *Lancet*. 2002;359:727-732.
2. Hetherington et al. *Lancet*. 2002;359:1121-1122.
3. Martin et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:4180-4185.
4. Esser et al., *Kongress für Infektions- und Tropenerkrankungen (KIT) 2008, Poster 219*



# Empfehlungen für das HLA-B\*5701 Screening - Teil 1

- Die klinische Diagnose einer vermuteten Abacavir Hypersensitivität bleibt die Grundlage für die klinische Entscheidungsfindung
- HLA-B\*5701 Screening zur Risikoabschätzung einer Abacavir Hypersensitivität sollte niemals eine angemessene klinische Vigilanz und ein individuelles Management von Patienten, die Abacavir erhalten, ersetzen
- Die Ergebnisse der pharmakogenetischen Tests für das Risikomanagement einer Abacavir Hypersensitivität sollten niemals verwendet werden, um eine Entscheidung zur Medikamenten-Reexposition nach einer vermuteten Hypersensitivitätsreaktion zu unterstützen
- HLA-B\*5701 Screening darf nicht als Diagnosetest eingesetzt werden, nachdem ein Patient die Behandlung mit Abacavir begonnen hat

Wenn eine Abacavir Hypersensitivität nicht ausgeschlossen werden kann, sollte Abacavir dauerhaft abgesetzt werden, unabhängig von den Ergebnissen des HLA-B\*5701 Screening

# Empfehlungen für das HLA-B\*5701 Screening - Teil 2

- Vor der Einleitung einer Therapie mit Abacavir soll ein Screening auf HLA-B\*5701 durchgeführt werden
- Ein Screening wird ebenfalls empfohlen bei Patienten mit unbekanntem HLA-B\*5701-Status, die Abacavir zuvor vertragen haben, vor der Wiederaufnahme einer Behandlung mit Abacavir
- Der HLA-B\*5701-Status muss immer dokumentiert und dem Patienten vor Beginn der Therapie erklärt werden
- Nur Patienten ohne HLA-B\*5701 Allel sollten die Therapie mit Abacavir beginnen
- Bei HLA-B\*5701-negativen Patienten und in Situationen, bei denen ein HLA-B\*5701 Screening nicht möglich ist, bleibt eine angemessene klinische Vigilanz wichtig, um eine Abacavir Hypersensitivität im Frühstadium zu erkennen

# Ergebnisübersicht der PREDICT-1 und SHAPE Studien

- Das Vorhandensein des HLA-B\*5701 Allel ist mit einem erhöhten Risiko einer Abacavir Hypersensitivität assoziiert, unabhängig von ethnischer Zugehörigkeit<sup>1</sup>
- Screening auf HLA-B\*5701 vor Therapiebeginn mit Abacavir kann Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine HSR identifizieren<sup>2</sup>
- Die Vermeidung der Behandlung mit Abacavir bei Patienten mit HLA-B\*5701 Allel, reduzierte signifikant die Inzidenzrate von klinisch diagnostizierten Fällen von Hypersensitivität<sup>2</sup>

**Daten aus PREDICT-1<sup>2</sup> und SHAPE<sup>1</sup> unterstützen die Anwendung des Haut-Patch-Tests im klinischen Praxisalltag nicht**

1. Saag et al. Clin Infect Dis. 2008;46:1111-82.
2. Mallal et al. N Engl J Med. 2008;358:568-579.

**EIN HAUT-PATCH-TEST ERSETZT KEIN HLA-B\*5701 SCREENING!**



# Unterstützende Studiendaten zum HLA-B\*5701 Screening

- Neuere Studien von Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) der Originator Produkte, die prospektiv auf HLA-B\*5701 gescreent und positiv getestete Patienten ausgeschlossen haben, spiegeln Erfahrung und berichtete Raten in der klinischen Praxis genauer wider:

| MAH gesponsorte klinische Studien mit prospektivem HLA-B*5701 Screening | ABC-haltige Behandlungsgruppen | Berichtete HSR-Rate % (n/N) |
|---|--------------------------------|-----------------------------|
| ASSERT (CNA109586) <sup>1</sup>   | ABC/3TC + EFV                  | 3,1 (6/192)                 |
| ARIES (EPZ108859) <sup>2</sup>  | ABC/3TC + ATV+ RTV             | 1 (4/491)                   |
| ASSURE (EPZ113734) <sup>3</sup>   | ABC/3TC + ATV                  | <1 (1/199)                  |
| SINGLE (ING114467) <sup>4</sup>   | ABC/3TC + DTG                  | <1 (1/414)                  |
| <b>Total</b>  |                                | <b>1 (12/1320)</b>          |

ABC/3TC = KIVEXA; ATV = Atazanavir; 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



# MANAGEMENT DER ABACAVIR HYPERSENSITIVITÄTSREAKTION

# Klinisches Management der Abacavir Hypersensitivitätsreaktion - Teil 1

- Unabhängig vom HLA-B\*5701-Status müssen Patienten, bei denen eine Überempfindlichkeitsreaktion diagnostiziert wurde, Abacavir sofort absetzen
  - Die Einnahme darf nicht wieder begonnen werden, wenn eine HSR nicht ausgeschlossen werden kann
- Wird die Abacavir-Behandlung nach Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion verzögert abgesetzt, kann dies zu einer unmittelbaren und lebensbedrohlichen Reaktion führen

# Klinisches Management der Abacavir Hypersensitivitätsreaktion - Teil 2

- **In folgenden Fällen sollte die Abacavir Behandlung dauerhaft beendet und die Medikamente vom Patienten zurückgefordert werden** (unabhängig vom HLA-B\*5701 Status des Patienten):
  - Klinischer Verdacht auf Abacavir HSR oder akute Erkrankung, die sich nicht von einer HSR unterscheiden lässt
  - Akutes Auftreten: Absetzen der Abacavir Therapie, Beurteilung des Schweregrads und Therapie gemäß üblicher Behandlungsstandards, einschließlich Flüssigkeitszufuhr, blutdrucksteigernde Arzneimittel, Steroide und Antihistaminika
  - Beobachten Sie: Milderung der Symptome nach Absetzen von Abacavir?
  - Nachdem bei einem Patienten eine Hypersensitivitätsreaktion eingetreten ist, dürfen **keine anderen** Abacavir-enthaltenden Kombinationstherapien eingesetzt werden (z. B. mit Trizivir<sup>®</sup>, Ziagen<sup>®</sup>, Kivexa<sup>®</sup> und Triumeq<sup>®</sup>)



# Klinisches Management der Abacavir Hypersensitivitätsreaktion: Erneute Einnahme von Abacavir

- Falls die Abacavir Therapie aufgrund von **vermuteter oder bestätigter HSR** gestoppt wird:
  - **Keine Abacavir-Reexposition (einschließlich aller Abacavir-enthaltenden Kombinations-Präparate wie z. B. Trizivir<sup>®</sup>, Ziagen<sup>®</sup>, Kivexa<sup>®</sup> oder Triumeq<sup>®</sup>) unabhängig vom HLA-B\*5701 Status des Patienten**
  - Neustart einer Abacavir-haltigen Therapie, nachdem ein Patient eine HSR erfahren hat kann schwerere, potentiell lebensbedrohliche Ereignissen, einschließlich Blutdruckabfall und Tod zur Folge haben
- Falls die Abacavir Therapie aus anderen Gründen als einer vermuteten HSR gestoppt wird:
  - Der HLA-B\*5701 Status aller Patienten sollte verifiziert werden (Patientenakte/Test)
    - Falls ein Patient HLA-B\*5701-positiv ist, sollte Abacavir nicht erneut eingesetzt werden, auch wenn der Patient Abacavir zuvor vertragen hat
    - Falls ein Patient HLA-B\*5701-negativ ist, kann Abacavir dann erneut verabreicht werden, wenn die medizinische Versorgung des Patienten sichergestellt ist



# Klinisches Management der Abacavir Hypersensitivität: Beratung des Patienten

- Machen Sie Patienten (oder Erziehungsberechtigte von Kindern) aufmerksam:
  - auf die Merkmale und Symptome einer Abacavir Hypersensitivität;  
Nutzen Sie dazu Patientenpass und Packungsbeilage
  - dass HLA-B\*5701-positive Personen ein erhöhtes HSR-Risiko haben, dennoch kann eine Abacavir HSR auch bei HLA-B\*5701-negativen Personen auftreten
- Jeder Patient sollte den Patientenpass jederzeit mit sich führen
- Um eine erneute Einnahme von Abacavir zu vermeiden, sollten Patienten aufgefordert werden, ihre Medikamente an die Apotheke zurück zu geben
- Geben Sie Patienten einen Plan an die Hand, wie sie sich im Falle einer vermuteten HSR verhalten sollten
  - Raten Sie Patienten bei Verdacht auf eine HSR oder bei Auftreten von Symptomen, die mit einer HSR vereinbar sind, umgehend ihren Arzt zu kontaktieren, unabhängig von ihrem HLA-B\*5701 Status

# **HYPERSENSITIVITÄT MODELL- KASUISTIKEN**

# Kasuistik 1: HLA-B\*5701 Status unbekannt

**46-jährige weibliche Patientin, HIV-Infektion neu diagnostiziert, Therapiestart mit Abacavir, Lamivudin und Efavirenz**

- **8. Tag:** schwaches juckendes Exanthem an Hals und Oberkörper
  - Patientin fieberfrei, keine Magen-Darm-Beschwerden, fühlt sich allgemein gut
  - Weder Muskel- oder Gelenkschmerzen noch respiratorische Symptome oder Schwellungen der Lymphknoten
  - Keine anderen Medikamente
- **Differentialdiagnosen:**
  - Reaktion auf Efavirenz
  - Abacavir Hypersensitivität
  - Immunrekonstitutionssyndrom
- **Verlauf**
  - Ein einziges mildes Symptom → Verlaufskontrolle
    - Besprechung der Symptome einer Hypersensitivität
    - Anweisung, sämtliche Medikamente weiter einzunehmen und bei weiteren Symptomen umgehend ärztliche Hilfe aufzusuchen
    - Neuvorstellung nach 24 Stunden



# Kasuistik 1: HLA-B\*5701 Status unbekannt

46-jährige weibliche Patientin, HIV-Infektion neu diagnostiziert, Therapiestart mit Abacavir, Lamivudin und Efavirenz

- **Follow-up**
  - Patientin führt die Medikation weiter
  - Exanthem bessert sich innerhalb von 4 Tagen ohne weitere Symptome
- **Schlussfolgerung: Transientes Efavirenz-assoziiertes Exanthem**  
(d. h. keine Hypersensitivitätsreaktion)

- **Alternativszenario:**

3 Tage nach Bemerkten des Exanthems: Absetzen sämtlicher Medikamente  
→ Vollständiges Verschwinden des Exanthems

**Weiteres Vorgehen: Dauerhaftes Absetzen von Abacavir!**

Obwohl das Exanthem Efavirenz-bedingt sein kann, ist eine **Differentialdiagnose durch die Medikamentenunterbrechung nicht länger möglich**, ohne die Patientin dem **Risiko einer Reexposition** auszusetzen



# Kasuistik 1: HLA-B\*5701 Status unbekannt

## Zusammenfassung

- **Ein einzelnes Symptom reicht nicht aus zur Diagnose einer Hypersensitivität**
  - **Medikamentenunterbrechung nach Auftritt eines einzelnen Symptoms vermeiden**
    - Rückgang der Symptome macht Differentialdiagnose unmöglich
  - **Abacavir-Einnahme nach Unterbrechung nicht wieder aufnehmen**
    - Abklingen der Symptome kann die unterbrochene Entwicklung einer multisymptomalen Hypersensitivitätsreaktion bedeuten
    - Reinitiierung birgt für den Patienten das Risiko einer Reexpositions-Reaktion
    - Nicht eingenommenes Abacavir sollte vom Patienten zurückgefordert werden, um das Risiko einer Reexposition zu vermeiden
- **Erhebung einer sorgfältigen Anamnese und Beobachtung weiterer Symptome**
- **Fortführung der Patientenbeobachtung**
- **Corticosteroide vermeiden (können die Entwicklung weiterer Symptome überdecken)**
- **Bei Bedarf Verwendung von Antihistaminika zur symptomatischen Behandlung**

# Kasuistik 2: HLA-B\*5701 Status negativ

## 29-jähriger männlicher Patient

### Therapiestart mit Abacavir, Lamivudin und Lopinavir/r

- Neu diagnostizierte HIV-Infektion, Niedrige CD4 (<200 Zellen/mm<sup>3</sup>), hohe Viruslast
- Herpes Simplex und Syphilis in der Anamnese
- Begleitmedikation
  - Valacyclovir (Dauermedikation), Beginn vor antiretroviraler Therapie
  - Cotrimoxazol, Einnahmebeginn gemeinsam mit antiretroviralen Medikamenten
- **Tag 8:** Myalgien und leichtes Fieber mit einem Maximum von 37,8°C
- **Tag 9:** Ca. 9 Stunden nach morgendlicher Dosisaufnahme: schwaches Exanthem und leichtes Fieber mit einem Maximum von 39°C
- **Tag 10:** Dieselben Symptome zur gleichen Zeit nach Einnahme der morgendlichen Dosis, Fieber bleibt bei 38°C, weniger Myalgien
- **Tag 11:** Untersuchung in der Klinik: Körpertemperatur 37°C, Generelle schwache Urtikaria, Asymptomatisch
- **Verlauf:**
  - Symptome über mehrere Tage täglich gemindert, trotz weiterer Einnahme von Abacavir
  - Symptomrückgang und negatives HLA-B\*5701 Screening → Andere Ätiologie
  - Fortgesetzte Abacavir Behandlung, engmaschige Überwachung, Absetzen Cotrimoxazol



# Kasuistik 2: HLA-B\*5701 Status negativ

29-jähriger männlicher Patient

Therapiestart mit Abacavir, Lamivudin und Lopinavir/r

- **Follow-up**

- Stop von Cotrimoxazol an Tag 11
- Patient stellt sich an Tag 12 und 13 in Klinik vor, Symptome nehmen an Schwere ab
- Patient erhält topische Steroide und Antihistaminika gegen das Exanthem
- Tag 15: Hautausschlag und Myalgien verschwunden. Patient bleibt auf Abacavir, Lamivudin und Lopinavir/r

- **Schlussfolgerung: Cotrimoxazol Allergie**

- **Alternativszenario:**

- Tag 12 und 13: Symptome halten weiter an, keine Veränderung der Schwere
- Patient erhält topische Steroide und Antihistaminika gegen das Exanthem
- Tag 15: Hautausschlag bessert sich, Myalgien bleiben; Patient klagt über Unwohlsein

- **Weiteres Vorgehen:** Wenn **keine andere Ursache für die Symptome** des Patienten ermittelt werden kann, muss die **Therapie mit Abacavir dauerhaft eingestellt** werden, da in diesem Fall eine **Abacavir Hypersensitivität nicht definitiv ausgeschlossen** werden kann

# Kasuistik 2: HLA-B\*5701 Status negativ

## Zusammenfassung

- **Berücksichtigen Sie auch andere Ursachen für Exantheme und Fieber bei Patienten, die gleichzeitig weitere Medikamente einnehmen, die mit diesen Symptomen oder mit Allergien in Verbindung gebracht werden können.**
- **Insbesondere dann, wenn ein Screening ein geringes Risiko einer Abacavir Hypersensitivität vermuten lässt**
- **Auch ein negatives HLA-B\*5701 Screening schließt die Möglichkeit einer HSR nicht definitiv aus**
- **Wenn die Diagnose einer Abacavir Hypersensitivität nicht ausgeschlossen werden kann, muss Abacavir dauerhaft abgesetzt werden, unabhängig von Laborbefunden**



# Kasuistik 3: HLA-B\*5701 Status unbekannt

**45-jähriger männlicher Patient**

**Therapiestart mit Abacavir, Lamivudin und geboostetem Fosamprenavir**

- **Tag 5:** Beginn von Erbrechen
- **Tag 6:** Beginn von Durchfall; Übelkeit verschlechtert sich mit häufigerem Erbrechen
- **Tag 7:** Entwicklung von Fieber bis 39°C und allgemeiner körperlicher Schwäche; gastrointestinale Symptome bleiben mit selber Schwere bestehen; sorgfältige Suche nach Hautausschlag zeigt negatives Resultat
- **Verlauf**
  - Dauerhaftes Absetzen von Abacavir
  - Kumulierte Multiorgan-Symptomatik deutet mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Entwicklung einer Abacavir HSR hin
- **Follow-up**
  - Innerhalb von 24 Stunden nach Absetzen von Abacavir → Patient fieberfrei und Magen-Darm-Symptome verschwunden
- **Schlussfolgerung: Patient weist Abacavir Hypersensitivität auf**



# Kasuistik 3: HLA-B\*5701 Status unbekannt

## Zusammenfassung

- **Hautausschlag tritt sehr häufig bei der Abacavir Hypersensitivität auf**
- **Weder Vorhandensein noch Fehlen von Exanthenen allein ist bei gleichzeitigem Auftreten weiterer konsistenter Symptome ausreichend für die Diagnose bzw. den Ausschluss einer Hypersensitivitätsreaktion.**
- **Hautausschlag kann auch spät oder nach Absetzen von Abacavir auftreten**
- **Weitere Merkmale sind zur Diagnose eines Hypersensitivitätssyndroms nötig**
- **Patient entwickelte Multiorganbeteiligung, einschließlich allgemeinbefindlicher und gastrointestinaler Symptome**
  - Auch ohne die Entwicklung eines Hautausschlags, zeigten die Symptome des Patienten die mögliche Diagnose einer Abacavir Hypersensitivität
- **Symptome treten nicht auf einmal auf, sondern stufenweise**

# Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen:

**Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte**

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn

[www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)