

# **OVERFØLSOMHEDSREAKTIONER OVER FOR ABACAVIR/LAMIVUDIN MYLAN**

***Vigtigt materiale til risikominimering henvendt til  
læger og sundhedspersonale***

# Introduktion

- Abacavir er en af komponenterne i Abacavir/Lamivudin Mylan
- For dette kombinationsprodukt er abacavir (ABC) associeret med overfølsomhedsreaktioner. Derfor vil der på de følgende slides blive anvendt termen "ABC-overfølsomhedsreaktion"
- Oplysningerne i dette undervisningsmateriale er i overensstemmelse med produktresumeeet (SmPC'et) for Abacavir/Lamivudin Mylan, referenceproduktet (Kivexa) og SmPC'et for abacavir
- Dette undervisningsmateriale indgår som en del af risikostyringsplanen for abacavir-holdige lægemidler og er ikke ment som at være af salgsfremmende karakter
- Se venligst SmPC'et før Abacavir/Lamivudin Mylan udskrives

## **Formålet med dette vigtige materiale til risikominimering**

- At gøre læger og sundhedspersonale opmærksom på risikoen for ABC-overfølsomhedsreaktion.
- At identificere patienter med forhøjet risiko for at få ABC-overfølsomhedsreaktion.
- Tidlig identifikation og behandling af overfølsomhedsreaktioner hos patienter, der får abacavir.
- Forebyggelse og minimering af ABC-overfølsomhedsreaktion.
- Vigtigheden af at gøre patienterne opmærksomme på ABC-overfølsomhedsreaktion.
- Anføre indholdet af patientkortet, som er vedlagt i alle pakninger med Abacavir/Lamivudin Mylan.

# Indholdsfortegnelse (1 af 2)

<b>Afsnit</b>	<b>Slide nr.</b>
• <b>De vigtigste foranstaltninger til risikominimering</b>	<b>6-8</b>
• <b>Vigtige punkter</b>	<b>9-18</b>
• Tid til debut for ABC-overfølsomhedsreaktion	11-12
• Risikofaktorer associeret med ABC-overfølsomhedsreaktion	13-15
• Anbefalinger for screening af patienter for overfølsomhedsreaktion	16-18
• <b>Diagnosticering og behandling af ABC-overfølsomhedsreaktion</b>	<b>19-27</b>
• Forstå symptomerne/tegnene på overfølsomhedsreaktion	21-23
• Forstå diagnosticering af overfølsomhedsreaktion	24-25
• Klinisk behandling af overfølsomhedsreaktioner	26-27
• <b>Behandling med abacavir må ALDRIG genoptages</b>	<b>28-31</b>
• <b>Rådgivning af patienter</b>	<b>32-40</b>
• Patientkort for Abacavir/Lamivudin Mylan	36-40

# Indholdsfortegnelse (2 af 2)

<b>Afsnit</b>	<b>Slide nr.</b>
• <b>HLA-B*5701-screening</b>	<b>41-46</b>
• <b>Kliniske studier for ABC-overfølsomhed</b>	<b>47-61</b>
• PREDICT-1-studiet	49-52
• SHAPE-studiet	53-57
• Begrænsninger ved kutantest	58
• ARIES-studiet	59-60
• Opsummering af kliniske studier	61
• <b>Casestudier på overfølsomhed</b>	<b>62-71</b>
• Casestudie 1	64-66
• Casestudie 2	67-69
• Casestudie 3	70-71

## **Afsnit 1**

# **De vigtigste foranstaltninger til risikominimering ABC-overfølsomhedsreaktion**

## De vigtigste foranstaltninger til risikominimering: ABC-overfølsomhedsreaktion (1 af 2)

- ABC-overfølsomhedsreaktion er karakteriseret ved feber og/eller udslæt og symptomer, der indikerer påvirkning af flere organer.
- Symptomerne optræder sædvanligvis inden for de første seks uger (mediantid til debut er 11 dage), men ABC-overfølsomhedsreaktion kan indtræffe når som helst i behandlings-forløbet.
- Risikoen for ABC-overfølsomhedsreaktion er større hos patienter, der er testet positive for HLA-B\*5701-allelen. ABC-overfølsomhedsreaktion er også rapporteret hos patienter, der ikke har denne allel, men med en lavere frekvens.
- Patientens HLA-B\*5701-status skal altid undersøges inden behandlingsstart med abacavir.
- Abacavir må aldrig initieres hos følgende patienter:
  - Patienter med positiv HLA-B\*5701-status
  - Patienter med negativ HLA-B\*5701-status, der har oplevet en formodet ABC-overfølsomhedsreaktion ved et tidligere behandlingsregime med abacavir

## De vigtigste foranstaltninger til risikominimering: ABC-overfølsomhedsreaktion (2 af 2)

- Ved mistanke om overfølsomhedsreaktion skal abacavir omgående seponeres, selv hos patienter uden HLA-B\*5701-allel. Forsinket seponering af abacavir efter indtrædelse af en overfølsomhedsreaktion kan resultere i en akut livstruende situation.
- Efter seponering grundet formodet ABC-overfølsomhedsreaktion må behandling med abacavir eller andre lægemidler, som indeholder abacavir, aldrig genoptages.
- Genoptagelse af behandling med abacavir efter en overfølsomhedsreaktion kan resultere i omgående tilbagevenden af symptomer inden for timer. Denne tilbagevenden er sædvanligvis alvorligere end ved den initiale præsentation og kan inkludere livstruende hypotension og i nogle tilfælde død.
- For at undgå utilsigtet indtagelse eller genoptagelse af abacavir-behandling bør patienter, der har oplevet en formodet overfølsomhedsreaktion, instrueres i at bortskaffe eller tilbagelevere de resterende abacavir-tabletter.



## **Afsnit 2**

### **Vigtige punkter**

## Vigtige punkter

Formålet med dette afsnit er at gøre læger og sundhedspersonale bekendt med følgende vigtige punkter:

- Hyppighed af ABC-overfølsomhedsreaktion
- Tid til debut af ABC-overfølsomhedsreaktion fra initiering af abacavir-behandling
- Risikofaktorer associeret med ABC-overfølsomhedsreaktion
- Anbefalinger for screening af patienter for overfølsomhedsreaktion:
  - Hvornår bør patienter screenes
  - Hvilke patienter bør screenes

**Vigtige punkter**  
**Tid til debut af ABC-overfølsomhedsreaktion**

## Tid til debut af ABC-overfølsomhedsreaktion

- Forud for den prospektive screening for overfølsomhed over for abacavir er tiden til debut af overfølsomhedsreaktion blevet undersøgt i flere studier.
- Den observerede mediantid til debut i disse studier var 6-11 dage.<sup>1-3</sup>
- $\geq 90\%$  af de rapporterede tilfælde forekom inden for de første 6 uger efter initiering af abacavir.<sup>1-3</sup>
- Forsinket debut som f.eks. reaktioner, der opstod senere end 12 uger, var ikke almindelige ( $\leq 6\%$ ).

<sup>1</sup>Hetherington et al. *Clin Ther.* 2001;23:1603-1614.

<sup>2</sup>Mallal et al. *N Engl J Med.* 2008;358:568-579.

<sup>3</sup>Saag et al. *Clin Infect Dis.*2008;46:1111-1118.

**Vigtige punkter**  
**Risikofaktorer associeret med ABC-overfølsomhedsreaktion**

## Farmakogenetiske risikofaktorer for ABC-overfølsomhedsreaktion

- Patienter med positiv HLA-B\*5701-allel har risiko for at få ABC-overfølsomhedsreaktion.<sup>1-2</sup>
- Prospektiv farmakogenetisk screening for HLA-B\*5701 anvendes før initiering af abacavir-behandling til at identificere patienter med stor risiko for ABC-overfølsomhedsreaktion.
- Ingen andre farmakogenetiske markører, der øger patienters følsomhed over for abacavir<sup>3</sup>, er påvist i nogen etniske grupper.

<sup>1</sup>. Mallal et al. Lancet. 2002;359:727-732.

<sup>2</sup>. Hetherington et al. Lancet. 2002;359:1121-1122.

<sup>3</sup>. Martin et al. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:4180-4185.

## **Vigtigheden af klinisk diagnosticering for tidlig detektion af patienter med ABC-overfølsomhedsreaktion**

- HLA-B\*5701-allel er ikke altid til stede hos patienter med formodet ABC-overfølsomhedsreaktion.
- Derfor vil screening af patienter for tilstedeværelse af HLA-B\*5701 muligvis ikke kunne forudse hvilke patienter, der vil få overfølsomhedsreaktioner over for abacavir.
- Klinisk diagnosticering af formodet ABC-overfølsomhedsreaktion er af afgørende betydning for den kliniske beslutning om at seponere behandlingen med abacavir.
- HLA-B\*5701-screening for risiko for overfølsomhed over for abacavir må aldrig erstatte relevant klinisk overvågning og behandling af patienter, som får abacavir.

## **Vigtige punkter**

Anbefalinger for screening af patienter for  
overfølsomhedsreaktioner



## Anbefalinger for HLA-B\*5701-screening

- Før initiering af behandling med abacavir skal ALLE patienter screenes for HLA-B\*5701.
- Screening anbefales også inden genopstart af behandling med abacavir hos patienter med ukendt HLA-B\*5701-status, som tidligere tolererede behandling med abacavir.
- HLA-B\*5701-status skal altid være dokumenteret før initiering af behandling.
- Abacavir må ikke anvendes til patienter med:
  - HLA-B\*5701-allel
  - Negativ HLA-B\*5701-status, der har oplevet en formodet ABC-overfølsomhedsreaktion ved et tidligere behandlingsregime med abacavir

## **HLA-B\*5701-screening: Relevans af klinisk overvågning og korrekt anvendelse af HLA-B\*5701-screeningstest**

- Hos HLA-B\*5701-negative patienter er klinisk overvågning den vigtigste måde, hvorpå ABC-overfølsomhedsreaktion kan detekteres.
- Hvis en overfølsomhedsreaktion ikke kan udelukkes ud fra en klinisk vurdering, er det vigtigt, selv hos patienter, der ikke bærer HLA-B\*-5701-allel, at seponere abacavir permanent og undgå reeksponering.
- Det skyldes, at der er risiko for en alvorlig eller endog livstruende reaktion hos disse patienter.
- Efter en formodet overfølsomhedsreaktion bør resultatet af farmakogenetiske tests for udvikling af ABC-overfølsomhed ikke anvendes til at understøtte en beslutning om at genoptage behandlingen.
- HLA-B\*5701-screening må ikke anvendes som en diagnostisk test efter en patient er påbegyndt behandling med abacavir.

**Afsnit 3**  
**Diagnosticering og behandling af**  
**ABC-overfølsomhedsreaktion**

# Diagnosticering af behandling af ABC-overfølsomhedsreaktion

Formålene med dette afsnit er:

- At forstå symptomerne på ABC-overfølsomhedsreaktion
- At forstå hvordan ABC-overfølsomhed diagnosticeres på basis af:
  - Fysisk undersøgelse
  - Laboratorieundersøgelser
- Behandling af ABC-overfølsomhedsreaktion

# Symptomer på ABC-overfølsomhedsreaktion

- Forekommer hos ca. 5-8% af patienterne<sup>1</sup>.
- Symptomerne kan forekomme på et hvilket som helst tidspunkt under behandling med abacavir, men forekommer normalt inden for de første 6 uger af behandlingen<sup>1</sup>.
- Symptomerne forværres ved fortsat behandling med abacavir.
- ABC-overfølsomhedsreaktion karakteriseres ved symptomer, som indikerer, at multiorgansystemer er påvirket. Disse symptomer er feber, hududslæt, gastrointestinale forstyrrelser (kvalme, opkastning, diarré), utilpashed, myalgi, artralgi og respiratoriske symptomer (hoste, ondt i halsen)<sup>2</sup>. Det er dog ikke sikkert, at alle symptomer vil forekomme.
- Symptomerne vil ofte blive svagere efter seponering af abacavir<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al; PREDICT-1 Study Team. HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. N Engl J Med. 2008 Feb 7;358(6):568-79.

<sup>2</sup> SmPC Kivexa filmovertrukne tabletter. ViiV Healthcare UK Ltd. Sidst opdateret 09. feb2016

<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/15707>

## Tegn og symptomer på ABC-overfølsomhedsreaktion (1 af 2)

- Næsten alle patienter, som får overfølsomhedsreaktioner, vil få feber og/eller udslæt (sædvanligvis makulopapuløst eller urtikarielt) som del af syndromet. Reaktioner uden udslæt og feber er dog forekommet.
- Andre vigtige symptomer omfatter gastrointestinale, respiratoriske eller almene symptomer som letargi og utilpashed.
- Tegn og symptomer på denne overfølsomhedsreaktion er anført nedenfor. De er blevet identificeret enten i kliniske studier eller fra postmarketing overvågning.

Organsystemer og kroppen	Tegn og symptomer
<b>Hud</b>	<b>Udslæt</b> (sædvanligvis makulopapuløst eller urtikarielt)
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	<b>Kvalme, opkastning, diarré, abdominalsmerter, ulcerationer i munden</b>
<b>Luftvejene</b>	<b>Åndenød, hoste</b> , ondt i halsen, akut respiratorisk distress syndrom, respirationssvigt
<b>Andet</b>	<b>Feber, letargi, utilpashed</b> , ødem, lymfadenopati, hypotension, konjunktivitis, anafylaksi

## Tegn og symptomer på ABC-overfølsomhedsreaktion (2 af 2)

Organsystemer og kroppen	Tegn og symptomer
<b>Neurologiske/psykiatriske</b>	<b>Hovedpine</b> , paræstesi
<b>Hæmatologiske</b>	Lymfopeni
<b>Lever/bugspytkirtel</b>	<b>Forhøjede leverfunktionsprøver</b> , hepatitis, leversvigt
<b>Skeletmuskulatur</b>	<b>Myalgi</b> , sjældent myolyse, artralgi, forhøjet kreatinkinase
<b>Urinvejene</b>	Forhøjet kreatinin, nyresvigt

- De symptomer, der er rapporteret **hos mindst 10%** af patienterne med en overfølsomhedsreaktion, er skrevet med fed skrift.
- Næsten alle ABC-overfølsomhedsreaktioner omfatter feber og/eller udslæt. Det er vigtigt at huske, at ABC-overfølsomhedsreaktion kan omfatte andre tegn og symptomer inklusive respiratoriske og gastrointestinale symptomer.

# Abnormiteter ved fysisk undersøgelse ved ABC-overfølsomhedsreaktion

Overfølsomhedsreaktioner kan diagnosticeres på grundlag af abnormiteter ved fysisk undersøgelse som vist i nedenstående tabel:

System	Abnormiteter ved fysisk undersøgelse
<b>Hud</b>	Udslæt (sædvanligvis makulopapuløst eller urtikarielt)
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	Abdominal ømhed, ulcerationer i munden, pharyngitis
<b>Luftvejene</b>	Åndenød, respirationsbesvær
<b>Andet</b>	Feber, ødem, lymfadenopati, hypotension, konjunktivitis
<b>Neurologiske/psykiatriske</b>	Hovedpine, paræstesi

Sankatsing SU, Prins JM. Agranulocytosis and fever seven weeks after starting abacavir. AIDS. 2001 Dec 7;15(18):2464-5.



## Abnormiteter i laboratorietests ved ABC-overfølsomhedsreaktion

- Den faktiske forekomst af afvigende laboratoriefund ved ABC-overfølsomhedsreaktion er ikke kendt. Det er dog sandsynligt, at der i mere alvorlige tilfælde er blevet foretaget laboratorieanalyser.
- De afvigende laboratoriefund, der er observeret i tilfælde af ABC-overfølsomhedsreaktion er vist i nedenstående:

### Mulige afvigende laboratoriefund

**Hæmatologi: Lymfopeni og trombocytopeni**

**Forhøjede leverenzymmer**

**(aspartataminotransferase / alaninaminotransferase)**

**Forhøjet serumkreatinin og kreatininfosfokinase**

**Normal røntgen af thorax eller diffuse bilaterale eller lobulære infiltrater**

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

## Klinisk behandling af ABC-overfølsomhedsreaktioner (1 af 2)

- Uanset udfaldet af HLA-B\*5701-status, SKAL behandling med abacavir omgående seponeres hos patienter, der oplever en overfølsomhedsreaktion.<sup>1</sup>
- Forsinket seponering af abacavir efter indtrædelse af en overfølsomhedsreaktion kan resultere i forværring af symptomerne og medføre en akut livstruende situation.<sup>1</sup>
- ABC-overfølsomhedsreaktion skal behandles klinisk i henhold til symptomerne og deres sværhedsgrad.
- Behandling med abacavir og andre lægemidler, der indeholder abacavir, må ALDRIG genoptages hos patienter, som har stoppet behandlingen på grund af en overfølsomhedsreaktion.<sup>1</sup>

**Hvis overfølsomhedsreaktion ikke kan udelukkes ved akut sygdom, SKAL abacavir seponeres**

<sup>1</sup> SmPC Kivexa filmovertrukne tabletter. ViiV Healthcare UK Ltd. Sidst opdateret 09. feb 2016  
<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/15707>

## Klinisk behandling af ABC-overfølsomhedsreaktioner (2 af 2)

- Genoptagelse af behandling med abacavir efter en overfølsomhedsreaktion kan resultere i omgående tilbagevenden af symptomer (inden for timer). Denne tilbagevenden er sædvanligvis alvorligere end ved den initiale præsentation og kan inkludere livstruende hypotension og død.
- Abacavir SKAL SEPONERES PERMANENT, hvis overfølsomhed ikke kan udelukkes.
- For at undgå utilsigtet indtagelse eller genoptagelse af abacavir-behandling skal patienter, der har oplevet en formodet overfølsomhedsreaktion, instrueres i at tilbagelevere den resterende medicin.

**Genoptagelse af behandlingen kan medføre en hurtigere og mere alvorlig reaktion, som kan være dødelig.**  
**Genoptagelse af behandlingen er kontraindiceret**

**Afsnit 4**  
**Behandling med abacavir må**  
**ALDRIG genoptages**

# Behandling med abacavir må ALDRIG genoptages

Formålet med dette afsnit er:

- At forstå at behandling med abacavir ALDRIG må genoptages eller administreres utilsigtet til en patient med ABC-overfølsomhedsreaktion i anamnesen, uanset HLA-B\*5701-status
- At vide hvad der skal gøres i tilfælde af en patient med overfølsomhedsreaktion i anamnesen men med ukendt HLA-B\*5701-status

## **Behandling med abacavir må ALDRIG genoptages**

- Hvis abacavir-behandlingen seponeres på grund af formodet eller bekræftet overfølsomhedsreaktion
  - Må den IKKE genoptages uanset patientens HLA-B\*5701-status
- Hvis abacavir-behandlingen seponeres af andre grunde end formodet overfølsomhedsreaktion
  - Anbefales screening for HLA-B\*5701-allel før re-initiering af abacavir hos patienter med ukendt HLA-B\*5701-status, der tidligere har tolereret abacavir. Behandling med abacavir må aldrig genoptages hos patienter, som er testet positive for HLA-B\*5701-allelen.
  - I sjældne tilfælde oplever patienter, der er stoppet behandling med abacavir af andre grunde end symptomer på en overfølsomhedsreaktion, også livstruende reaktioner inden for timer efter genoptagelse af abacavir-behandling. Genoptagelse af behandling med abacavir hos disse patienter skal foregå under omstændigheder, hvor muligheden for hurtig medicinsk indgriben er tilgængelig.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> SmPC Kivexa filmovertrukne tabletter. ViiV Healthcare UK Ltd. Sidst opdateret 09. feb 2016  
<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/15707>

## Forebyggelse af svær morbiditet og mortalitet – genoptag **ALDRIG** behandling med abacavir

- Fortsat dosering i tilfælde af overfølsomhedsreaktion → forværring af symptomer.
- Genoptagelse af abacavir-holdig behandling efter patienten har oplevet en overfølsomhedsreaktion kan medføre alvorlige, potentielt livstruende reaktioner, herunder hypotension og død.<sup>1</sup>

**GENOPTAGELSE AF BEHANDLING ER KONTRAINDICERET**

<sup>1</sup> SmPC Kivexa filmovertrukne tabletter. ViiV Healthcare UK Ltd. Sidst opdateret 09. feb 2016  
<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/15707>

# **Afsnit 5**

## **Rådgivning af patienter**



## Rådgivning af patienter (1 af 3)

Formålet med dette afsnit er:

- At understrege vigtigheden af rådgivning af patienterne for at reducere forekomsten af overfølsomhedsreaktion og fremme tidlig detektion af en overfølsomhedsreaktion for at kunne yde korrekt patientbehandling.
- At præcisere elementerne i patientrådgivning, dvs.
  - Gøre patienter opmærksomme på symptomer på ABC-overfølsomhedsreaktion og på, hvor alvorlig en overfølsomhedsreaktion er.
  - Forklare patienterne vigtigheden i omgående at kontakte den behandlende læge, hvis de får symptomer på en overfølsomhedsreaktion ved behandling med Abacavir/Lamivudin Mylan.
  - Forklare patienterne, at de skal returnere de resterende Abacavir/Lamivudin Mylan-tabletter og ALDRIG må genoptage behandlingen eller ved et uheld tage abacavir, hvis deres ordinerende læge har seponeret abacavir på grund af en overfølsomhedsreaktion.
- Fortælle patienten, at "Patientkortet" ligger i pakken med Abacavir/Lamivudin Mylan og kan tages ud af pakken, så de altid kan have patientkortet på sig.

## Rådgivning af patienter (2 af 3)

- Alle patienter skal oplyses om risikoen for en ABC-overfølsomhedsreaktion, som kan være livstruende og forhøjet, hvis de er HLA-B\*5701-positive.
- Alle patienter skal oplyses om at de, hvis de får tegn eller symptomer på en mulig ABC-overfølsomhedsreaktion STRAKS SKAL KONTAKTE LÆGEN, da selv en HLA-B\*5701-negativ patient kan få en ABC-overfølsomhedsreaktion.
- Se venligst slides nr. 21, 22 og 23 for symptomerne.
- Patienter, som er overfølsomme over for abacavir, bør mindes om **aldrig** at tage Abacavir/Lamivudin Mylan eller andre abacavir-holdige lægemidler (f.eks. Kivexa, Trivizir, Triumeq) igen, uanset deres HLA-B\*5701-status.

## Rådgivning af patienter (3 af 3)

- I tilfælde af en overfølsomhedsreaktion bør patienter ikke være i tvivl om, hvordan de kommer i kontakt med lægen.
- For at undgå utilsigtet indtagelse eller genoptagelse af abacavir-behandling skal patienter, der har oplevet en overfølsomhedsreaktion, instrueres i at tilbagelevere de resterende abacavir-tabletter eller abacavir oral opløsning til apoteket.
- Patienter, som er ophørt med behandlingen uanset årsag, og særligt på grund af mulige bivirkninger eller sygdom, skal rådes til at kontakte deres læge før genoptagelse af behandling med abacavir.
- Alle patienter skal mindes om, at det er vigtigt, at de tager patientkortet ud af pakken og altid har kortet på sig. De skal også mindes om at læse indlægssedlen i pakken med abacavir.

**Rådgivning af patienter**  
**Patientkort for Abacavir/Lamivudin Mylan**

## Patientkort for Abacavir/Lamivudin Mylan (i pakningen med blister og beholder) (1 af 2)

Patienterne får udleveret et patientkort, som indeholder følgende:

- Patienten skal STRAKS kontakte lægen, hvis han/hun får en overfølsomhedsreaktion efter abacavir-behandling, da reaktionen kan være livstruende
  
- Overfølsomhedsreaktion bør formodes, hvis patienten:
  - Får udslæt; ELLER
  - Udvikler et eller flere symptomer fra minimum 2 af følgende grupper:
    - Feber
    - Åndenød, ondt i halsen eller hoste
    - Kvalme, opkastning, diarré eller mavesmerter
    - Ekstrem træthed eller udmattelse, ømhed i kroppen eller generel sygdomsfølelse

## **Patientkort for Abacavir/Lamivudin Mylan (i pakningen med blister og beholder) (2 af 2)**

- Hvis patienten tidligere er stoppet med abacavir på grund af en overfølsomhedsreaktion, må han/hun **ALDRIG TAGE** abacavir eller andre lægemidler indeholdende abacavir igen, da patienten inden for få timer kan risikere et livstruende fald i blodtrykket eller død.
- På bagsiden af kortet er der plads til at anføre kontaktoplysninger på den behandlende læge, så lægen **STRAKS** kan kontaktes i tilfælde af en overfølsomhedsreaktion.
- Hvis lægen ikke er til at træffe, er der anført vejledning i, hvordan der straks skal søges lægehjælp på nærmeste skadestue.
- Der er anført kontaktoplysninger for indehaveren af markedsføringstilladelsen i tilfælde af spørgsmål, eller hvis patienten ønsker yderligere oplysninger om abacavir. I tilfælde af en kritisk tilstand skal patienten dog kontakte den ordinerende læge eller nærmeste skadestue.

# Patientkort for Abacavir/Lamivudin Mylan (1 af 2)

SIDE 1

**VIGTIGT - PATIENTKORT**  
**Abacavir/Lamivudin Mylan**  
**Hav altid dette kort med dig**

Patienter, som tager abacavir, kan få en overfølsomhedsreaktion (alvorlig allergisk reaktion), som **kan være livstruende**, hvis behandling med abacavir fortsættes.

**KONTAKT STRAKS LÆGEN ELLER SUNDHEDSPERONALET** for at få at vide, om du skal stoppe med at tage abacavir/lamivudin, hvis:

**1) du får udslæt ELLER**

**2) du får et eller flere symptomer fra mindst TO af følgende grupper**

- feber
- åndenød, ondt i halsen eller hoste
- kvalme, opkastning, diarré eller mavesmerter
- udtalt træthed, smerter eller en generel følelse af at være syg.

Hvis du er stoppet med at tage **Abacavir/Lamivudin Mylan** på grund af denne reaktion, **MÅ DU ALDRIG TAGE** Abacavir/Lamivudin Mylan *eller andre lægemidler indeholdende abacavir* igen, da du **inden for få timer** kan risikere et livstruende fald i blodtrykket, der kan medføre døden.

## Patientkort for Abacavir/Lamivudin Mylan (2 af 2)

### SIDE 2

Du skal straks kontakte lægen eller sundhedspersonalet, hvis du tror, du har en overfølsomhedsreaktion (allergi) over for **Abacavir/Lamivudin Mylan**. Skriv din læges kontaktoplysninger nedenfor:

Læge: .....

Tlf.: .....

**Hvis din lægen eller sundhedspersonalet ikke træffes, skal du straks søge anden lægehjælp (f.eks. skadestuen på det nærmeste hospital).**

For generelle oplysninger om abacavir, kontakt

Mylan AB / Tlf: +46 (0) 8 555 227 50



**Afsnit 6**  
**HLA-B\*5701-screening**

## HLA-B\*5701-screening

- Hvad er HLA-B\*5701-screening?
- HLA-B\*5701: Hvem bør screenes?
- Screeningmetoder for HLA-B\*5701
- Hvad betyder HLA-B\*5701-screeningresultaterne?
- HLA-B\*5701-screening for risiko for ABC-overfølsomhed
- Prospektiv screening for ABC-overfølsomhed

## Hvad er HLA-B\*5701-screening?

**HLA-B\*5701 er en specifik human genetisk variation, som er associeret med disponering for overfølsomhed over for abacavir**

HLA-B\*5701-screening er en prospektiv screeningsmetode, som kan forudsige overfølsomhed over for abacavir

- HLA-B\*5701-allelen forekommer hos ca. 5% af den europæiske befolkning, hos 1% af den asiatiske befolkning og under 1% af den afrikanske befolkning.<sup>1</sup>
- HLA-B\*5701-screening identificerer personer med stor risiko for at få en alvorlig allergisk reaktion. HLA-B\*5701-negative personer kan dog også få en overfølsomhedsreaktion.

<sup>1</sup> Torkamani, A. Abacavir and HLA-B\*5701. Tilgået via <http://emedicine.medscape.com/article/1969668-overview>. Tilgået 31. marts 2016.

## HLA-B\*5701: Hvem bør screenes?

- Kun patienter uden HLA-B\*5701-allelen bør påbegynde behandling med abacavir

Personer, der bør screenes, omfatter:

- Alle patienter, som endnu ikke er påbegyndt hiv-behandling og som skal påbegynde et behandlingsregime med abacavir.
- Alle patienter, som er påbegyndt hiv-behandling og som aldrig har fået et behandlingsregime med abacavir, men som skal påbegynde et behandlingsregime med abacavir.
- Alle patienter med ukendt HLA-B\*5701-status, som er stoppet med en abacavir-holdig behandling og som skal genoptage et behandlingsregime med abacavir.

Personer, som tidligere er blevet diagnosticeret med en ABC-overfølsomhedsreaktion, må ikke få abacavir. HLA-B\*5701-screening er ikke nødvendig hos disse personer.

## Hvad betyder HLA-B\*5701-screeningresultaterne?

Resultat	Betydning	Bemærk
<b>Negativ</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Patienten har en lavere risiko for at få en allergisk reaktion over for abacavir end en patient, der bærer HLA-B*5701.</li><li>• Patienten kan tages i betragtning til behandling, der indeholder abacavir.</li></ul>	Patienten kan alligevel få en overfølsomhedsreaktion og bør kontakte lægen, hvis der er mistanke herom.
<b>Positiv</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Patienten har en højere risiko for at få en allergisk reaktion over for abacavir end en patient, der er testet negativ for HLA-B*5701.</li><li>• Behandling med abacavir frarådes.</li></ul>	

*Seponeringsraten på grund af overfølsomhed over for abacavir er nedbragt fra 8% til 3% takket være genetisk screening (P=0.01)<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Rauch et al. *Clin Infect Dis.* 2006;43:99-102.

## HLA-B\*5701-screening for risiko for ABC-overfølsomhed

- Hovedformålet med HLA-B\*5701-screening: At reducere forekomsten af ABC-overfølsomhed.
- HLA-B\*5701-screening er en effektiv måde til at reducere forekomsten af ABC-overfølsomhed, som det fremgår fra dataene fra den vestaustralske kohorte.<sup>1</sup>
- Rutinemæssig prospektiv farmakogenetisk screening resulterede i en markant reduktion i ABC-overfølsomhed.<sup>2</sup>
- Der er rapporteret om nedgang i tidlig seponering af abacavir efter introduktion af prospektiv genetisk screening.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mallal et al. *Lancet*. 2002;359:727-732.

<sup>2</sup> Rauch et al. *Clin Infect Dis*. 2006;43:99-102.

**Afsnit 7**  
**Kliniske studier for**  
**ABC-overfølsomhed**

## Kliniske studier for ABC-overfølsomhed

- Efter de observerede data i det vestaustralske kohortestudie<sup>1</sup> har flere behandlingscentre introduceret HLA-B\*5701-screening for ABC-overfølsomhed
- For at bekræfte sammenhængen med screening og HLA-B\*5701 er følgende kliniske studier blevet udført:
  - **PREDICT-1-studiet:** Et prospektivt studie påviste HLA-B\*5701-allelens rolle som en prædiktiv markør for ABC-overfølsomhed
  - **SHAPE-studiet:** Et retrospektivt studie udført i USA kan fremvise understøttende data.
  - **AIRES-studiet:** Et prospektivt studie med HLA-B\*5701-screening, der viste lavere forekomst af ABC-overfølsomhedsreaktion efter implementering af HLA-B\*5701-screening sammenlignet med ældre studier, som ikke brugte genetiske screeningsmetoder.

<sup>1</sup> Rauch et al. *Clin Infect Dis.* 2006;43:99-102.





**Kliniske studier for ABC-overfølsomhed**  
**PREDICT-1-studiet**

## PREDICT-1-studiet (1 af 3)

**Formål:** At fastslå hvorvidt prospektiv screening for HLA-B\*5701 før behandling med abacavir resulterede i

- signifikant lavere forekomst af klinisk formodet ABC-overfølsomhed
- signifikant lavere forekomst af immunologisk bekræftet ABC-overfølsomhed påvist ved kutantest

### **Metoder:**

*Populationsstørrelse:* 1.956 abacavir-naive patienter inficeret med hiv-1

*Grupper:* 2 grupper; prospektiv screeninggruppe (HLA-B\*5701-screenede patienter, hvor abacavir kun blev givet til patienter, der var HLA-B\*5701-negative) og kontrolgruppe (patienter, der ikke var screenet for HLA-B\*5701, hvor patienterne fik abacavir uden at ekskludere nogen patienter på grundlag af HLA-B\*5701-screening).

*Varighed:* 6 uger

## PREDICT-1-studiet (2 af 3)

**Metoder (fortsat):** *End point:* For immunologisk at bekræfte og øge specificitet af den kliniske diagnose for ABC-overfølsomhed er kutantests blevet anvendt i forbindelse med brug af abacavir.

### **Resultater:**

Prævalensen af HLA-B\*5701 var 5,6% (højere hos hvide [6%] end hos farvede [ $<1\%$ ]). Overfølsomhedsreaktion blev klinisk diagnosticeret med en signifikant lavere forekomst hos den prospektive screeninggruppe (3,4%) end hos kontrolgruppen (7,8%) ( $P<0,001$ ).

Sammenhængen mellem HLA-B\*5701-status og kutantest-resultater: Af de 30 patienter i kontrolgruppen, som havde en klinisk formodet ABC-overfølsomhedsreaktion, blev 23 patienter testet positive i kutantesten, mens 6 patienter blev testet negative.

## PREDICT-1-studiet (3 af 3)

**Konklusion:** Prospektiv HLA-B\*5701-screening og undgåelse af abacavir-behandling hos forsøgspersoner med et positivt testresultat:

- Reducerede signifikant forekomsten af klinisk formodet ABC-overfølsomhedsreaktion
- Eliminerede fuldstændigt forekomsten af ABC-overfølsomhedsreaktion bekræftet ved kutantest.

**Disse data bekræfter, at kutantest ikke bør anvendes som et klinisk diagnostisk redskab eller som begrundelse for at genoptage behandling med abacavir**

# **Kliniske studier for ABC-overfølsomhed**

## **SHAPE-studiet**

# SHAPE-studiet (1 af 4)

(Study of Hypersensitivity to Abacavir and Pharmacogenetic Evaluation)

## Rationalet for udførelse af studiet:

- Tidligere studier har antydnet, at HLA-B\*5701 i høj grad er associeret med overfølsomhed over for abacavir i den hvide population. Den lave følsomhed over for denne markør i den farvede population kan dog skyldes, at brugen af kliniske data alene har defineret ABC-overfølsomhed<sup>1</sup>
- SHAPE var et retrospektivt case-kontrol studie til bestemmelse af følsomheden over for HLA-B\*5701 hos både hvide og farvede forsøgspersoner ved brug af kutantest som supplement til klinisk diagnosticering af overfølsomhed over for abacavir<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hughes et al. *Pharmacogenomics*. 2004;5:203-211.

<sup>2</sup>Saag et al. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1111-1118.

## SHAPE-studiet (2 af 4)

### **Metode:**

Hvide og farvede patienter diagnosticeret med ABC-overfølsomhedsreaktion på baggrund af udelukkende kliniske fund (klinisk formodet overfølsomhed over for abacavir) eller på baggrund af kliniske fund og positive kutantests (immunologisk bekræftet overfølsomhed over for abacavir) blev inkluderet retrospektivt.

Grupper: Patienter med en ABC-overfølsomhedsreaktion (overfølsomhedsreaktion inden for 6 uger, 2 eller flere symptomer) og forsøgspersoner i kontrolgruppen (som ikke havde en ABC-overfølsomhedsreaktion  $\geq$  12 uger) blev testet for tilstedeværelse af HLA-B\*5701.

Statistisk metode: Sensitivitet, specificitet og odds ratio for detektion af HLA-B\*5701, som en markør for ABC-overfølsomhedsreaktioner, blev beregnet.



## SHAPE-studiet (3 af 4)

### Resultater

- I alt 130 hvide patienter og 69 farvede patienter blev identificeret.
- Immunologisk bekræftet overfølsomhedsreaktion blev observeret hos 32,3% af de hvide patienter og 7,2% af de farvede patienter, som opfyldte kriterierne for klinisk formodet overfølsomhedsreaktion.
- 100% af de hvide patienter (n=42) og farvede patienter (n=5) med immunologisk bekræftet overfølsomhedsreaktion var HLA-B\*5701-positive (følsomhed, 100%).
- Blandt alle hvide patienter med klinisk formodet overfølsomhedsreaktion var sensitivitet 44% (57 af de 130 patienter blev testet HLA-B\*5701-positive); specificitet blandt de hvide forsøgspersoner i kontrolgruppen var 96%.
- Blandt farvede patienter med klinisk formodet overfølsomhedsreaktion var sensitivitet 14% (10 af de 69 patienter blevet testet HLA-B\*5701-positive); specificitet blandt de farvede forsøgspersoner i kontrolgruppen var 99%.

## SHAPE-studiet (4 af 4)

### Konklusioner

- Sensitivitet over for HLA-B\*5701 hos hvide og farvede forsøgspersoner med ABC-overfølsomhed bekræftet ved kutantest var 100%.
- Lavere sensitivitet over for HLA-B\*5701-screening blev observeret, når ABC-overfølsomhed blev defineret ud fra klinisk diagnosticering alene.
- Ikke alle HLA-B\*5701-positive forsøgspersoner blev testet positive i kutantest.
- Prospektiv HLA-B\*5701-screening kan reducere hyppigheden af ABC-overfølsomhed hos hvide og farvede forsøgspersoner.
- Tilstedeværelsen af HLA-B\*5701-allelen er associeret med en forhøjet risiko for ABC-overfølsomhed, uanset etnicitet.

## Begrænsninger ved kutantest

- Kutantests kan ikke anvendes som screeningsmetode hos patienter, som ikke tidligere har fået abacavir.
- Uanset resultatet af en kutantest skal patienten stoppe behandlingen med abacavir, hvis der er klinisk mistanke om overfølsomhed.
- Resultater fra kutantests må **ALDRIG** anvendes i klinisk praksis som begrundelse for at genoptage behandling med abacavir.
- Kutantests må **ALDRIG** ændre den kliniske diagnose for ABC-overfølsomhed.

**EN KUTANTEST ER IKKE EN ERSTATNING FOR HLA-B\*5701-SCREENING!**

**Kliniske studier for ABC-overfølsomhed**  
**ARIES-studiet**

## ARIES-studiet

### Et stort, åbent, prospektivt studie med anvendelse af HLA-B\*5701-screening

- Dette studie med forsøgspersoner, der påbegyndte abacavir-behandling, ekskluderede HLA-B\*5701-positive personer fra studiet.
- Hyppigheden af ABC-overfølsomhedsreaktion blev vurderet blandt HLA-B\*5701-negative forsøgspersoner (N=517).
- Ved uge 30 blev 4 personer (0,8%) diagnosticeret med klinisk formodet ABC-overfølsomhedsreaktion.
- **I dette studie med en bred patientpopulation var hyppigheden af ABC-overfølsomhedsreaktion drastisk lavere efter indførelse af HLA-B\*5701-screening sammenlignet med ældre studier uden prospektiv screening.**

## Opsummering af kliniske studier

- En forhøjet risiko for overfølsomhed over for abacavir er associeret med tilstedeværelse af HLA-B\*5701-allel, uanset etnicitet.
- Inden behandlingen indledes kan prospektiv screening hjælpe med at identificere patienter, som har en forhøjet risiko (HLA-B\*5701-positive tilfælde) for at få en ABC-overfølsomhedsreaktion.
- Hvis HLA-B\*5701-status er ukendt, skal patienten screenes.
- Ved at undgå behandling med abacavir hos forsøgspersoner med HLA-B\*5701-allel reduceres forekomsten af klinisk diagnosticerede tilfælde af overfølsomhed signifikant:
  - HLA-B\*5701-negative forsøgspersoner vil sandsynligvis ikke få en ABC-overfølsomhedsreaktion.
  - HLA-B\*5701-positive forsøgspersoner vil sandsynligvis få en ABC-overfølsomhedsreaktion.
- HLA-B\*5701-screening for risikoen for ABC-overfølsomhedsreaktion må aldrig træde i stedet for relevant klinisk overvågning og behandling af patienter, som får abacavir. Den kliniske vurdering af formodet ABC-overfølsomhedsreaktion bør stadig baseres på klinisk diagnosticering.

# **Afsnit 8**

## **Casestudier på overfølsomhed**

## Casestudier på overfølsomhed

Følgende tre scenarier er vist for at illustrere en ABC-overfølsomhedsreaktion:

- Case 1 viser de typiske træk ved en ABC-overfølsomhedsreaktion
- Case 2 viser, at behandling med abacavir ALDRIG må genoptages hos patienter, der har haft en overfølsomhedsreaktion
- Case 3 viser, at patienter, der er HLA-B\*5701-negative, kan få en overfølsomhedsreaktion



**Casestudier på overfølsomhed**  
**Case 1 – Anderledes klinisk præsentation af**  
**ABC-overfølsomhed**

## Casestudie 1 (1 af 2)

- En 33-årig mandlig patient, som fik didanosid 400 mg/dag, lamivudin 150 mg to gange dagligt, abacavir 300 mg to gange dagligt, indinavir 800 mg to gange dagligt, ritonavir 100 mg to gange dagligt og nevirapin 200 mg to gange dagligt (efter en 2 ugers optrappingsperiode på 200 mg/dag), udviklede et svagt udslæt på armene efter halvanden uge
- Dette blev tillagt nevirapin; behandlingen fortsatte dog, og udslættet forsvandt efter et par dage. I de følgende uger klagede patienten over let kvalme.
- Efter 7,5 uger fik han pludseligt følgende symptomer:
  - Feber (40°C)
  - Ondt i halsen
  - Sår på over- og underlæben
  - Diarré
  - Mavesmerter

Sankatsing, Sanjay UC, Prins, Jan M. Agranulocytosis and fever seven weeks after starting abacavir. AIDS Dec 2011; 15(18): 2464-65

## Casestudie 1 (2 af 2)

- Fysisk undersøgelse viste:
  - Forstørrede lymfekirtler i halsen
  - To sår på læberne
  - Mundhule og svælg var normale
  - Milten var forstørret og øm
  - Intet hududslæt
- Blodprøver viste antal hvide blodlegemer  $1,1 \times 10^9/l$  med  $< 10\%$  granulocytter

### Handlingsforløb:

- Der var mistanke om en allergisk reaktion, og abacavir blev seponeret.
- Efter 2 dage var temperaturen normaliseret, mavesmerterne og andre symptomer forsvandt, men han udviklede generaliseret erytem, som også fortog sig i løbet af 2 dage uden behandling.
- Neutrofiltal begyndte at stige 2 dage efter behandlingen med abacavir var blevet seponeret og var normal efter 9 dage.
- Denne sag viser vigtigheden af klinisk overvågning ved diagnosticering af ABC-overfølsomhedsreaktion, da patienten i denne sag ikke fik udslæt, hvilket ellers forekommer hos 3% af de patienter, der behandles med abacavir. Desuden opstod symptomerne først efter 7,5 ugers behandling. Typisk opstår symptomerne inden for 6 ugers behandling med abacavir.

## **Casestudier på overfølsomhed**

### **Casestudie 2: Genoptag ALDRIG behandlingen med abacavir**

## Casestudie 2 (1 af 2)

- En uge efter opstart af behandling med abacavir 300 mg to gange dagligt sammen med nelfinavir fik en 46-årig mandlig patient:
  - Pludselig feber
  - Kvalme
  - Kulderystelser
  - Mavebesvær
  - Myalgi
  - Åndenød
- 24 timer efter symptomerne opstod blev han indlagt på hospitalet.
- Fysisk undersøgelse og laboratorieprøver var normale med følgende observationer:
  - Feber (40°C)
  - Iltmætning – 90%
  - Blodtryk 100/60 mm Hg
  - CT-scanning af thorax – normal
  - Intet hududslæt
  - Blod, urin, opspyt – normal
- Behandling med abacavir blev seponeret ved indlæggelsen, og feberen faldt 24 timer senere
- Patienten fik besked på ikke at genoptage behandlingen med abacavir

Leila E, Lioter, Yves J et al. Abacavir rechallenge has to be avoided in case of hypersensitivity reaction. AIDS Jul 1999; 13(11): 1419

## Casestudie 2 (2 af 2)

- 12 dage efter seponering af abacavir genoptog patienten på egen hånd behandlingen med abacavir.
- Han blev fundet bevidstløs i sit hjem et par timer senere.
- Ved indlæggelsen var han i shock med:
  - Respirationsbesvær
  - Centralt venetryk 10 cm
  - Feber (40°C)
  - Forvirring
  - Generaliseret udslæt
  - Myalgi
- Alle undersøgelser var normale uden tegn på infektion.
- Patienten blev diagnosticeret med anafylaktisk shock og blev behandlet med i.v. saltvand, dobutamin, adrenalin, furosemid og steroider.
- Blodtrykket normaliseredes, udslættet forsvandt med afskalning af ekstremiteter
- Akut respiratory distress syndrom og nedsat nyrefunktion forværredes senere og medførte døden 22 dage senere.

Leila E, Lioter, Yves J et al. Abacavir rechallenge has to be avoided in case of hypersensitivity reaction. AIDS Jul 1999; 13(11): 1419

**Casestudier på overfølsomhed**  
**Casestudie 3: Overfølsomhed kan forekomme hos patienter,  
der er testet HLA-B\*5701-negative**

## Casestudie 3

- En 31-årig taiwanesisk, mandlig patient påbegyndte højaktiv anti-retroviral terapi (HAART) med et regime bestående af efavirenz, lopinavir/ritonavir, stavudin og abacavir
- Efter 1 uges behandling fik han pludselig:
  - Feber (38°C)
  - Generaliseret makulopapulært udslæt
  - Kulderystelser
  - Hovedpine
- Blodprøver viste antal hvide blodlegemer på  $0,7 \times 10^9/l$  og absolut neutrofilantal (ANC) på  $0,2 \times 10^9/l$
- Alle undersøgelser for årsag til feberen var negative.
- Man mistænkte ABC-overfølsomhedsreaktion, og abacavir blev seponeret.
- Alle symptomer forsvandt efter 2 dage, og ANC steg de følgende dage.
- Genotypebestemmelse viste, at patienten var HLA-B\*5701-negativ.

Truchis P, Mathez D, Abe E, et al. Abacavir induced agranulocytosis in two Taiwanese patients tested HLA-B\*5701 negative. AIDS 2011; 24(8)



## **Indberetning af formodede bivirkninger**

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

E-mail: [dkma@dkma.dk](mailto:dkma@dkma.dk)

eller formodede bivirkninger kan indberettes til virksomheden på +46 (0) 8 555 2 7 50.

**TAK**