

INFORMAÇÃO DE SEGURANÇA: REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE GRAVES ASSOCIADAS À UTILIZAÇÃO DE ABACAVIR (KIVEXA, TRIZIVIR, ZIAGEN e TRIUMEQ▼)

Informação para médicos prescritores

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional

Versão 2


Data de aprovação do Infarmed: novembro 2014



De acordo com o Plano de Gestão do Risco de abacavir, o presente material educacional pretende realçar os principais aspetos de segurança a ter em conta com a utilização dos medicamentos que contêm abacavir:

- Antes de iniciar o tratamento com abacavir, a pesquisa da presença do alelo HLA-B*5701 deve ser realizada em qualquer doente infetado pelo VIH, independentemente da sua origem étnica.
- O teste de deteção é também recomendado antes do reinício de abacavir em doentes que desconheçam se são portadores do alelo HLA-B*5701, ainda que previamente tenham tolerado o abacavir.

- O abacavir não deve ser utilizado em doentes que se saiba possuírem o alelo HLA-B*5701.
- Em qualquer doente tratado com abacavir, o diagnóstico clínico de suspeita de reação de hipersensibilidade ao abacavir deve permanecer como base da decisão clínica.
 - Mesmo na ausência do alelo HLA-B*5701, é importante descontinuar de modo permanente o abacavir e não o reiniciar se a reação de hipersensibilidade não puder ser excluída por razões clínicas, devido ao potencial de uma reação grave ou mesmo fatal.

- 
- Qualquer medicamento que contenha abacavir (Ziagen, Kivexa, Trizivir ou Triumeq▼), NUNCA MAIS PODE ser reiniciado em doentes que tenham interrompido a terapêutica devido a reação de hipersensibilidade.
 - O médico deve assegurar-se de que o doente está bem informado relativamente à reação de hipersensibilidade, salvaguardando a importância de remover o Cartão de Alerta incluído na embalagem e de o conservar sempre consigo.

Indicação terapêutica aprovada dos medicamentos que contêm abacavir

Ziagen

- Indicado na terapêutica antirretroviral de associação para o tratamento da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH).
- Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de abacavir (sob a forma de sulfato).
- Cada ml da solução oral contém 20 mg de abacavir (sob a forma de sulfato).

Kivexa

- Associação de dose fixa de dois análogos dos nucleósidos (abacavir e lamivudina).
- Indicado na terapia antirretroviral de associação para o tratamento da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos.
- Cada comprimido revestido por película contém 600 mg de abacavir (sob a forma de sulfato) e 300 mg de lamivudina.

Indicação terapêutica aprovada dos medicamentos que contêm abacavir (cont.)

Trizivir

- Indicado para o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) em adultos. Esta associação fixa substitui os três componentes (abacavir, lamivudina e zidovudina) utilizados separadamente em doses semelhantes.
- Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de abacavir (sob a forma de sulfato), 150 mg de lamivudina e 300 mg de zidovudina.
- Recomenda-se iniciar o tratamento com abacavir, lamivudina e zidovudina em separado durante as primeiras 6-8 semanas.
- Recomenda-se que a escolha desta associação fixa se baseie, não só nos potenciais critérios de adesão à terapêutica, mas principalmente na eficácia e risco esperados relativamente aos três análogos de nucleósido.

Indicação terapêutica aprovada dos medicamentos que contêm abacavir (cont.)

Triumeq▼

- Indicado para o tratamento de adultos e adolescentes infectados com o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) com mais de 12 anos de idade e que pesem pelo menos 40 kg.
- Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de dolutegravir (sob a forma de sódio), 600 mg de abacavir (sob a forma de sulfato) e 300 mg de lamivudina.

A thick red curved line arches across the top of the slide, starting from the left edge and ending at the right edge.

DIAGNÓSTICO DE HIPERSENSIBILIDADE AO ABACAVIR

Reação de Hipersensibilidade Grave ao Abacavir

- Reação idiossincrática
- Clinicamente bem caracterizada
- Sintomas indicativos de envolvimento multissistémico. Em quase todas as reações de hipersensibilidade ocorrerá febre e/ou erupções cutâneas como parte do síndrome.
- Resolve-se geralmente com a descontinuação do abacavir
- Diagnóstico complicado, devido a:
 - Apresentação variável, com sintomas não específicos e indicativos de doença respiratória (pneumonia, bronquite, faringite) ou gastroenterite
 - Uso concomitante de outros antirretrovirais, cujos perfis de acontecimentos adversos se sobrepõem

Frequência da Hipersensibilidade ao Abacavir

- Estima-se que 48% a 61% dos doentes com o alelo HLA-B*5701 venham a desenvolver uma reação de hipersensibilidade durante o tratamento, comparado com 0% a 4% dos doentes que não possuem o alelo HLA-B*5701.
- Num ensaio clínico, 3,4% dos indivíduos a receber abacavir e com resultados negativos para a presença do alelo HLA-B*5701 desenvolveram uma reação de hipersensibilidade.

Tempo Decorrido até ao Início da Reação de Hipersensibilidade Grave ao Abacavir

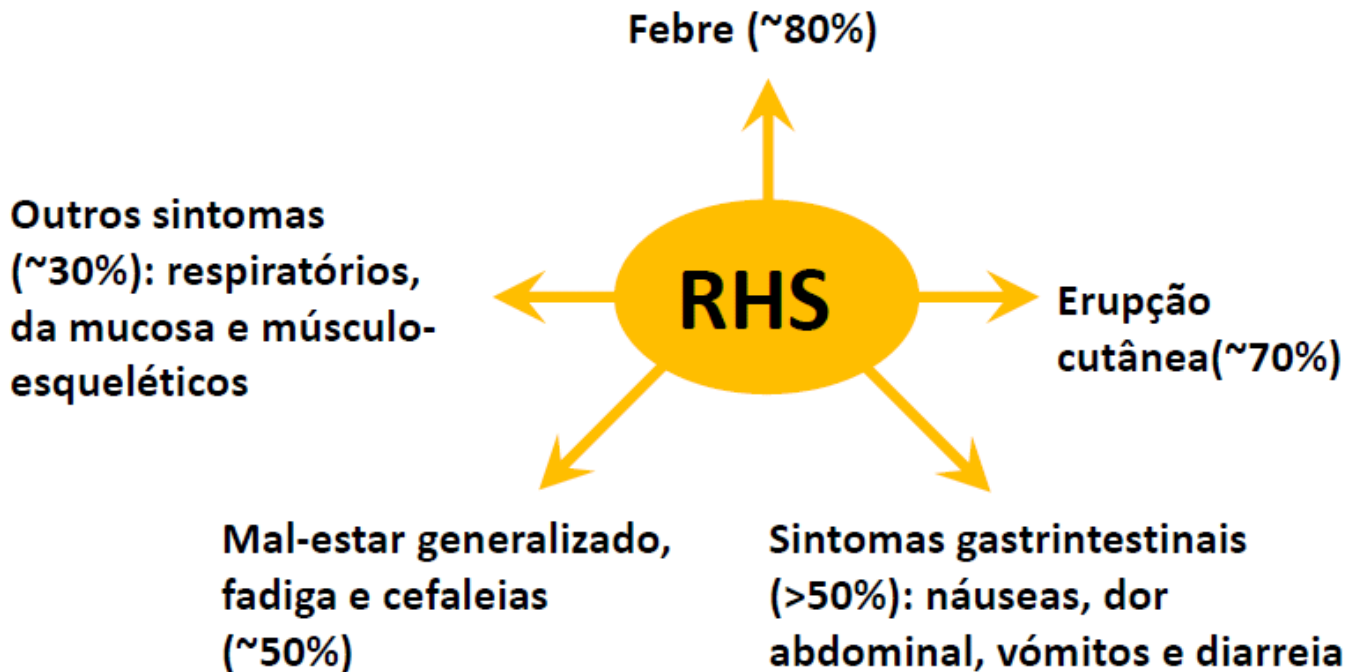
- Os sintomas da reação de hipersensibilidade ocorrem geralmente nas primeiras seis semanas de tratamento com abacavir
- A mediana do tempo decorrido até ao início dos sintomas foi de 11 dias após início do tratamento com abacavir
 - No entanto, estas reações podem ocorrer em qualquer altura durante a terapêutica.
- Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados, especialmente durante os dois primeiros meses de tratamento com abacavir
 - Deve ser realizada uma consulta de duas em duas semanas.

Sinais e Sintomas de Hipersensibilidade Notificados Com Frequência $\geq 10\%$

(identificados quer a partir dos ensaios clínicos, quer da farmacovigilância pós-comercialização)

- Erupção cutânea
- Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal
- Dispneia, tosse
- Febre, letargia, mal-estar
- Cefaleias
- Aumento dos valores dos testes da função hepática
- Mialgia

Sinais e Sintomas Importantes Associados à Reação de Hipersensibilidade Grave



RHS = reação de hipersensibilidade.

Versão 2

Data de aprovação do Infarmed: novembro 2014

Dados do Exame Objetivo e dos Testes Laboratoriais

Dados do exame objetivo

Possíveis alterações laboratoriais

Febre

Hematológicas: linfopenia e trombocitopenia

Erupção cutânea: urticária, maculopapular

Enzimas hepáticas (AST/ALT) elevadas

Lesões das mucosas (faringite, conjuntivite)

Aumento da creatinina sérica e da creatina fosfoquinase

Linfadenopatia

Raio-X do tórax normal ou infiltrados bilaterais ou lobulares difusos

AST = aspartato aminotransferase; ALT = alanina aminotransferase.

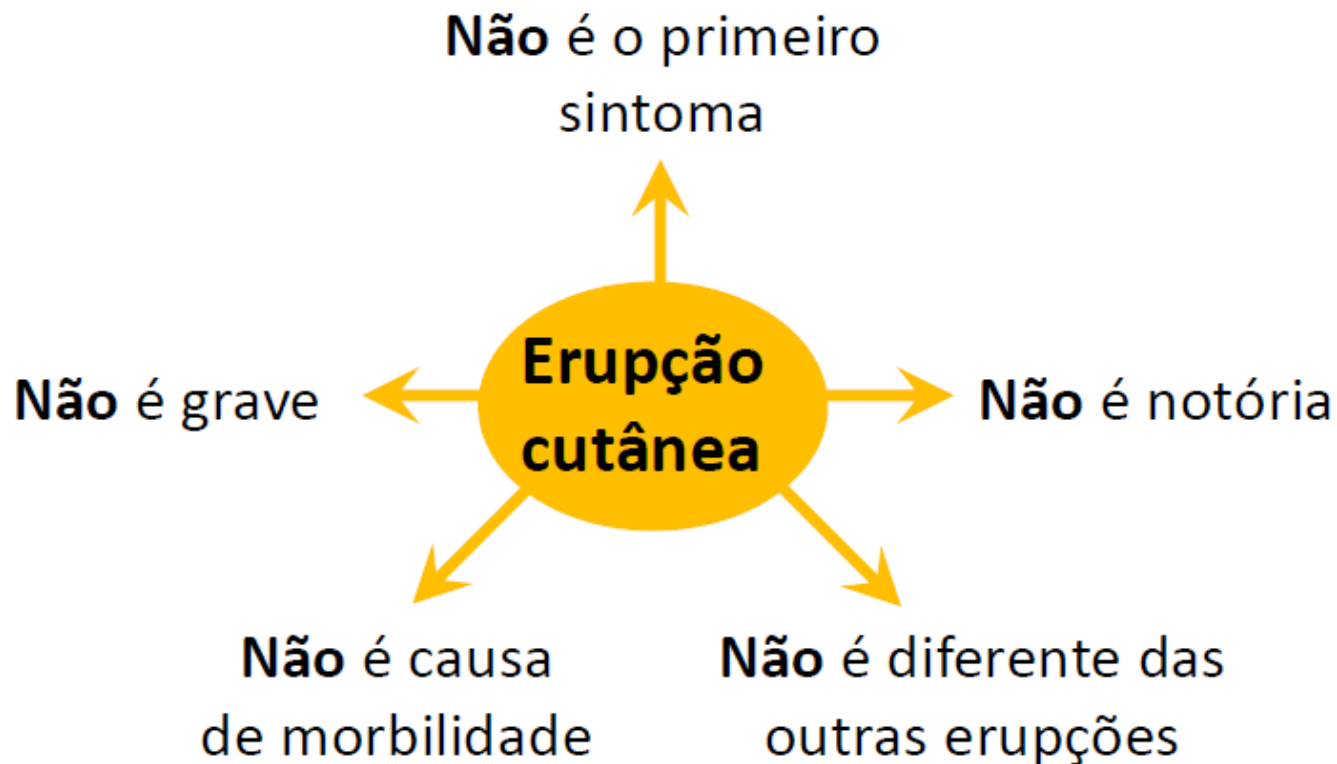
Manifestações Clínicas da Reação de Hipersensibilidade ao Abacavir

- O aparecimento de sintomas indicativos de envolvimento multissistêmico é característico da maioria dos casos de reação de hipersensibilidade
- A febre e/ou erupção cutânea ocorrerá em quase todas as reações de hipersensibilidade
- Outros sinais e sintomas poderão ocorrer:
 - respiratórios
 - dispneia, odinofagia, tosse, insuficiência respiratória e observação de imagens torácicas anormais na radiografia do tórax
 - gastrintestinais
 - náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal ou úlceras orais
 - letargia ou mal-estar e sintomas musculoesqueléticos
 - mialgia, raramente miólise, artralgia
- Deve ser tido em mente o risco de diagnóstico tardio de reações de hipersensibilidade graves ao abacavir por confusão com outras patologias

Cartão de Alerta de Reação de Hipersensibilidade Grave

- Os doentes devem contactar imediatamente o seu médico a fim de determinar se devem ou não descontinuar o abacavir, em caso de:
 - 1.Ocorrência de erupção cutânea, OU
 - 2.Ocorrência de 1 ou mais sintomas de, pelo menos, DUAS das seguintes alíneas:
 - Febre
 - Dificuldade em respirar, dor de garganta ou tosse
 - Náuseas, vômitos, diarreia ou dor abdominal
 - Cansaço acentuado, dores ou sensação de mal-estar geral

Quando Presente, a Erupção Cutânea Distingue-se Mais pelo Que Não É





FATORES DE RISCO DAS REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE GRAVES AO ABACAVIR

Fatores de Risco de Hipersensibilidade ao Abacavir

(com base na análise retrospectiva de 8038 doentes tratados com abacavir)

- Os fatores de risco clínicos não foram identificados de uma forma consistente
- A variante HLA-B*5701 é mais frequente nos doentes com uma suspeita de reação de hipersensibilidade ao abacavir do que nos outros, independentemente da raça

Fatores de Risco de Hipersensibilidade ao Abacavir (cont.)

(com base na análise retrospectiva de 8038 doentes tratados com abacavir)

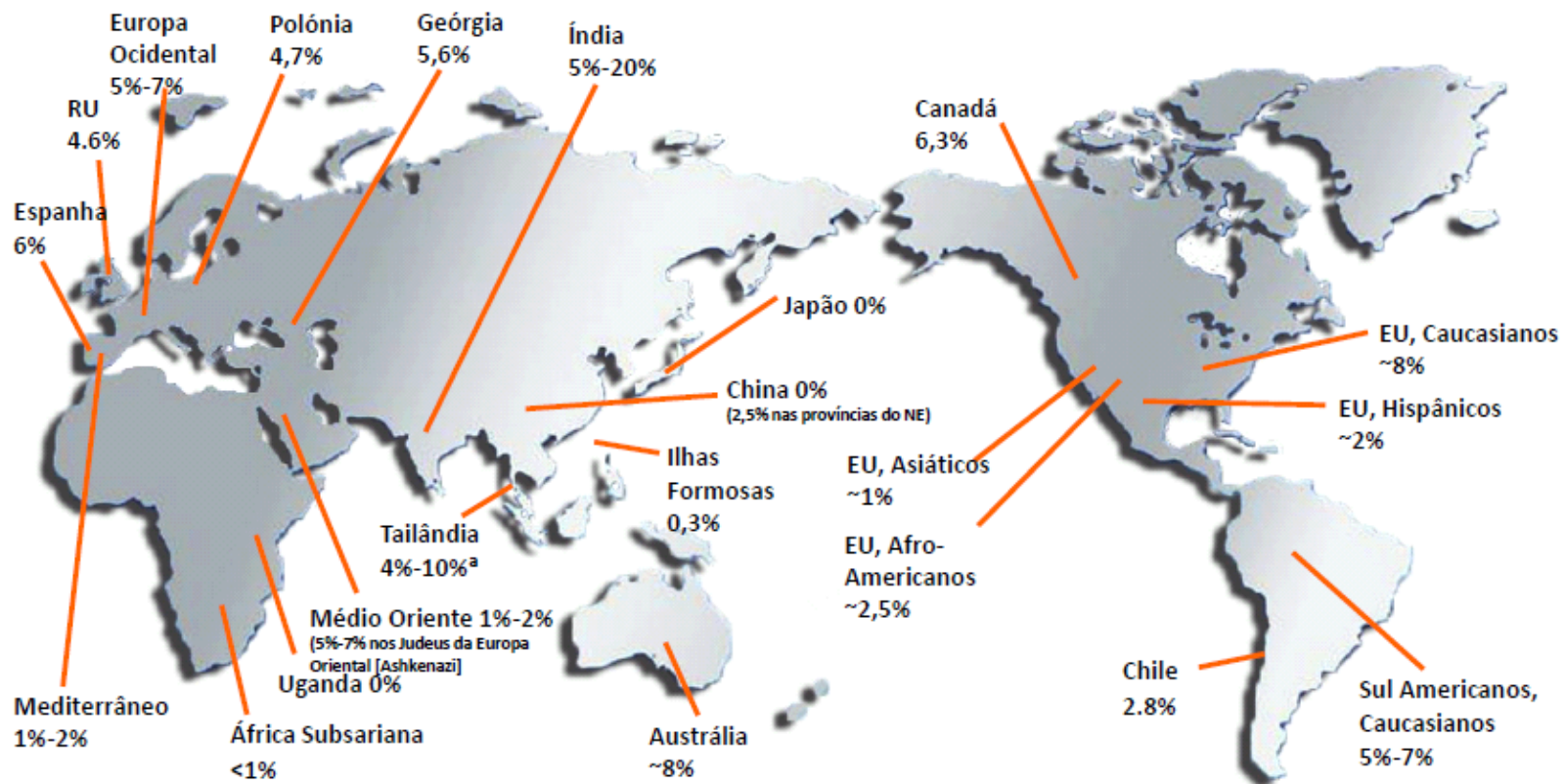
- O risco de reações suspeitas de hipersensibilidade diminui nos:
 - Doentes de origem africana
 - Nos doentes com experiência de tratamento ou em doentes de categoria C, segundo a classificação dos CDC
 - Doentes do sexo masculino
- Não estão, no entanto, recomendadas quaisquer adaptações diagnósticas ou modificações na forma de controlo da Reação de Hipersensibilidade, devido às pequenas diferenças existentes entre os grupos.

CDC, Centers for Disease Control and Prevention.

Versão 2

Data de aprovação do Infarmed: novembro 2014

Frequência de Distribuição do HLA-B*5701



^a Transmissão do B*57 na Tailândia: Thai Dai Lue (NE Thai), ~11%; Região Urbana de Banguecoque, 3,6%; Muçulmanos do Sul da Tailândia, 3%.

O Alelo HLA-B*5701 e a Hipersensibilidade ao Abacavir

- Os doentes portadores do alelo HLA-B*5701 têm maior probabilidade de desenvolver reações de hipersensibilidade ao abacavir
- Utiliza-se o rastreio farmacogenético prospetivo da variante HLA-B*5701 para identificar doentes de alto risco de desenvolver hipersensibilidade ao abacavir
- Contudo, o alelo HLA-B*5701 **nem sempre está presente** em doentes com reações suspeitas de hipersensibilidade ao abacavir
 - Por conseguinte, fazer o rastreio da variante HLA-B*5701 nos doentes poderá não ser suficiente para prever **todos** aqueles que irão desenvolver reações de hipersensibilidade ao abacavir

Recomendações Para o Rastreio da Variante HLA-B*5701

- O diagnóstico clínico de suspeitas de reações de hipersensibilidade ao abacavir deve ser a base para a tomada de decisões clínicas
- Em doentes tratados com abacavir, o rastreio da variante HLA-B*5701 para determinação do risco de hipersensibilidade ao abacavir nunca deverá substituir uma vigilância clínica adequada ou a monitorização do doente
- Se não puder ser excluída hipersensibilidade ao abacavir, este deverá ser permanentemente descontinuado, independentemente dos resultados do rastreio da variante HLA-B*5701

Recomendações Para o Rastreio da Variante HLA-B*5701 (cont.)

- Os resultados dos testes farmacogenéticos relativos ao risco de hipersensibilidade ao abacavir não deverão ser usados para consubstanciar uma decisão sobre a reintrodução do fármaco, após a ocorrência de uma reação suspeita de hipersensibilidade
- O teste para deteção da variante HLA-B*5701 não deve ser usado como um teste de diagnóstico depois de o doente ter iniciado o tratamento com abacavir

Recomendações Para o Rastreio da Variante HLA-B*5701 (cont.)

- Num contexto em que estejam disponíveis métodos de rastreio validados, o médico deve considerar o rastreio da variante HLA-B*5701 em todos os doentes infetados pelo VIH que não tenham sido expostos anteriormente ao abacavir
 - Apenas nos doentes em que não tenha sido identificada a presença do alelo HLA-B*5701 se deverá iniciar tratamento com o fármaco
- Nas situações em que não seja possível fazer o rastreio, será razoável iniciar tratamento com abacavir, sob vigilância clínica adequada
- Nos doentes HLA-B*5701 negativos e nas situações em que não é possível fazer o rastreio da variante HLA-B*5701, a vigilância clínica continua a ser vital para detetar qualquer reação de hipersensibilidade ao abacavir, na fase mais precoce possível

A thick red curved line arches across the top of the slide, starting from the left edge and ending at the right edge.

CONTROLO DAS REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE AO ABACAVIR

Controlo Clínico da Hipersensibilidade ao Abacavir

- O doente deve ser vigiado em consulta de duas em duas semanas durante os dois primeiros meses de tratamento com abacavir para monitorizar o aparecimento de reações de hipersensibilidade
- Independentemente da presença do HLA-B*5701 no doente
 - Em caso de dúvida, descontinuar o tratamento com abacavir
 - Descontinuar permanentemente o abacavir após um presumível diagnóstico de hipersensibilidade
 - Reação aguda: descontinuar o abacavir, avaliar a gravidade e instituir uma terapêutica de suporte com fluidos, agentes vasopressores, esteroides e anti-histamínicos
 - Recolher todo o medicamento não utilizado do doente
 - Depois de o doente referir uma reação de hipersensibilidade ao abacavir, o seu tratamento NÃO deve ser substituído por outro regime ou outros medicamentos contendo abacavir

Controlo Clínico da Hipersensibilidade ao Abacavir: Reiniciar o Abacavir

- Se o tratamento com abacavir tiver sido interrompido devido a suspeita ou confirmação de uma reação de hipersensibilidade
 - O tratamento não deve ser reiniciado, independentemente do status HLA-B*5701 do doente
- Se a terapêutica com abacavir tiver sido interrompida por outras razões que não suspeita de reação de hipersensibilidade
 - Deve verificar-se a presença de HLA-B*5701 em todos os doentes (através da história clínica do doente ou da realização de testes)

Controlo Clínico da Hipersensibilidade ao Abacavir: Reiniciar o Abacavir (cont.)

- Se o doente for positivo para HLA-B*5701, a terapêutica com abacavir não deve ser reiniciada, mesmo que o doente tenha tolerado anteriormente o abacavir
- Se o doente for negativo para HLA-B*5701, a terapêutica com abacavir só poderá ser reiniciada se o doente tiver acessibilidade imediata a cuidados médicos

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade com a reintrodução da terapêutica em doentes previamente considerados tolerantes ao abacavir

NENHUM medicamento contendo abacavir PODE SER ALGUMA VEZ REINTRODUZIDO em doentes que tenham interrompido a terapêutica devido a reação de hipersensibilidade

Controlo Clínico da Hipersensibilidade ao Abacavir: Aconselhamento ao Doente

- Consciencializar os doentes (ou os pais e tutores das crianças)
 - Dos sinais e sintomas de hipersensibilidade ao abacavir
 - Use o cartão de alerta como uma ferramenta para iniciar a explicação
 - Consulte o Folheto Informativo disponível na embalagem
 - Do risco acrescido de reações de hipersensibilidade em indivíduos positivos para HLA-B*5701
 - Contudo, os indivíduos negativos para HLA-B*5701 também podem desenvolver reação de hipersensibilidade ao abacavir

Controlo Clínico da Hipersensibilidade ao Abacavir: Aconselhamento ao Doente (cont.)

- Ter um plano de comunicação caso ocorra uma reação
 - Avisar os doentes de que devem contactar imediatamente o seu médico em caso de suspeita de reação de hipersensibilidade ou se tiverem sintomas sugestivos de hipersensibilidade, independentemente do seu status HLA-B*5701
 - Alertar os doentes hipersensíveis para nunca mais tomarem nenhum medicamento com abacavir, independentemente da presença ou não de HLA-B*5701

Prevenir Morbidade e Mortalidade Graves

- Proceder à suspensão do abacavir após ocorrência de uma reação de hipersensibilidade → previne o agravamento e normalmente leva à resolução dos sintomas
- NÃO reiniciar qualquer regime à base de abacavir depois de o doente ter referido uma reação de hipersensibilidade → evita recorrência com sintomas mais graves, potencialmente fatais, nomeadamente hipotensão e morte

A reintrodução do fármaco está contraindicada

Diagnóstico e Controlo da Hipersensibilidade ao Abacavir: Resumo

- Estima-se que 48% a 61% dos doentes com o alelo HLA-B*5701 venham a desenvolver uma reação de hipersensibilidade durante o tratamento, comparado com 0% a 4% dos doentes que não possuem aquele alelo.

As manifestações de hipersensibilidade podem ocorrer em qualquer altura no decurso do tratamento com abacavir, porém, regra geral, surgem nas primeiras 6 semanas de tratamento.

- No início, os sintomas são ligeiros e progridem ao longo de dias, tornando-se mais graves com a continuação do tratamento com abacavir.

Diagnóstico e Controlo da Hipersensibilidade ao Abacavir: Resumo (cont.)

- Envolvimento multissistémico: os sintomas mais frequentes são febre, erupção cutânea, sintomas gastrintestinais, mal-estar e sintomas respiratórios, *porém...*
 - Nenhum sintoma individual estará sempre presente.
- Os sintomas podem confundir o diagnóstico de hipersensibilidade com doença respiratória ou gastroenterite

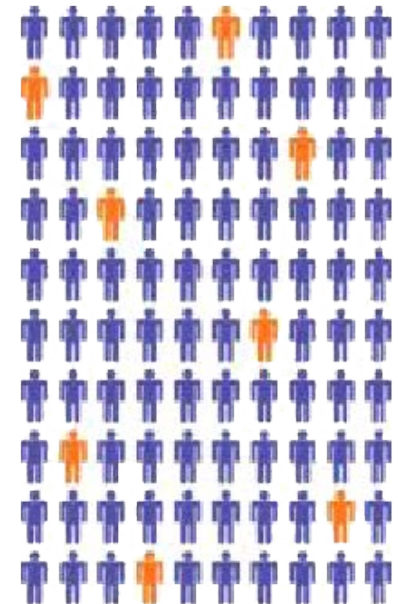
A reintrodução do fármaco poderá dar origem a uma reação mais rápida e mais grave, pelo que está contraindicada

Se não for possível diferenciar doença aguda de reação de hipersensibilidade, deverá suspender-se o tratamento com abacavir

TESTE PARA DETECÇÃO DA VARIANTE HLA-B*5701

O Que é o Teste para Detecção da Variante HLA-B*5701?

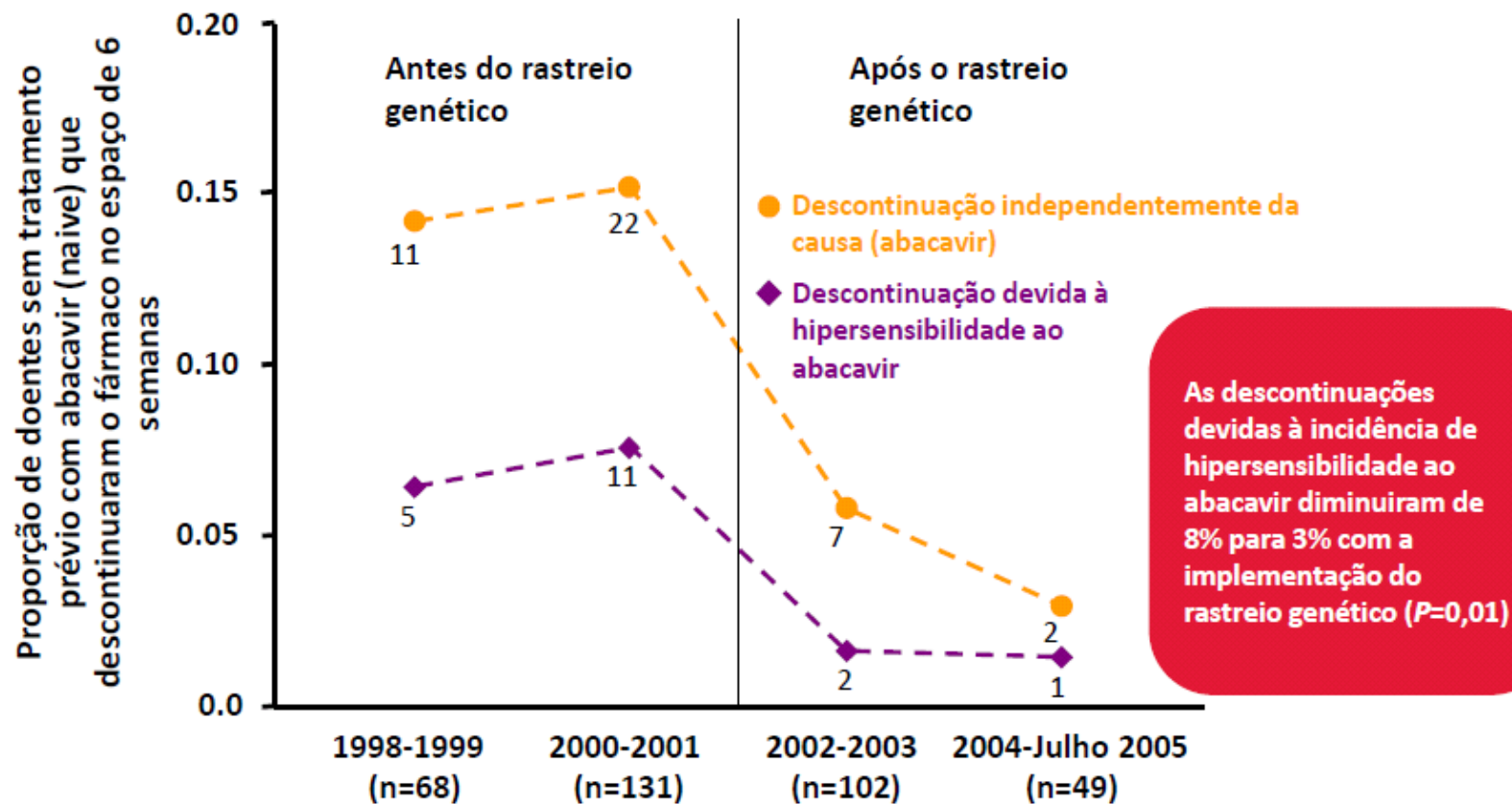
- O risco de ocorrência de uma reação de hipersensibilidade é maior nos indivíduos em que o alelo HLA-B*5701 está presente do que nos indivíduos em que aquele marcador farmacogenético não está presente
- O teste para detecção da variante HLA-B*5701, que se realiza apenas uma vez, identifica os doentes com maior risco de desenvolver uma reação alérgica grave



Rastreio da Variante HLA-B*5701 para Determinar o Risco de Hipersensibilidade ao Abacavir

- O principal objetivo do rastreio da variante HLA-B*5701 consiste em reduzir a incidência de reações de hipersensibilidade ao abacavir
- O rastreio da variante HLA-B*5701 é uma forma eficaz e exequível para reduzir a incidência de reações de hipersensibilidade ao abacavir
- Os testes farmacogenéticos prospetivos realizados por rotina resultaram numa redução acentuada da hipersensibilidade ao abacavir
 - O sobrediagnóstico de hipersensibilidade ao abacavir no contexto de um quadro provocado por outro fármaco ou por uma doença concomitante diminuiu ao longo do tempo

Rastreo da Variante HLA-B*5701 para Determinar o Risco de Hipersensibilidade ao Abacavir (cont.)



Fonte: Rauch et al. Prospective genetic screening decreases the incidence of abacavir hypersensitivity reactions in the Western Australian HIV cohort study. *Clin Infect Dis.* 2006;43:99-102

Versão 2

Data de aprovação do Infarmed: novembro 2014

Rastreo Prospetivo Para Determinação da Hipersensibilidade ao Abacavir

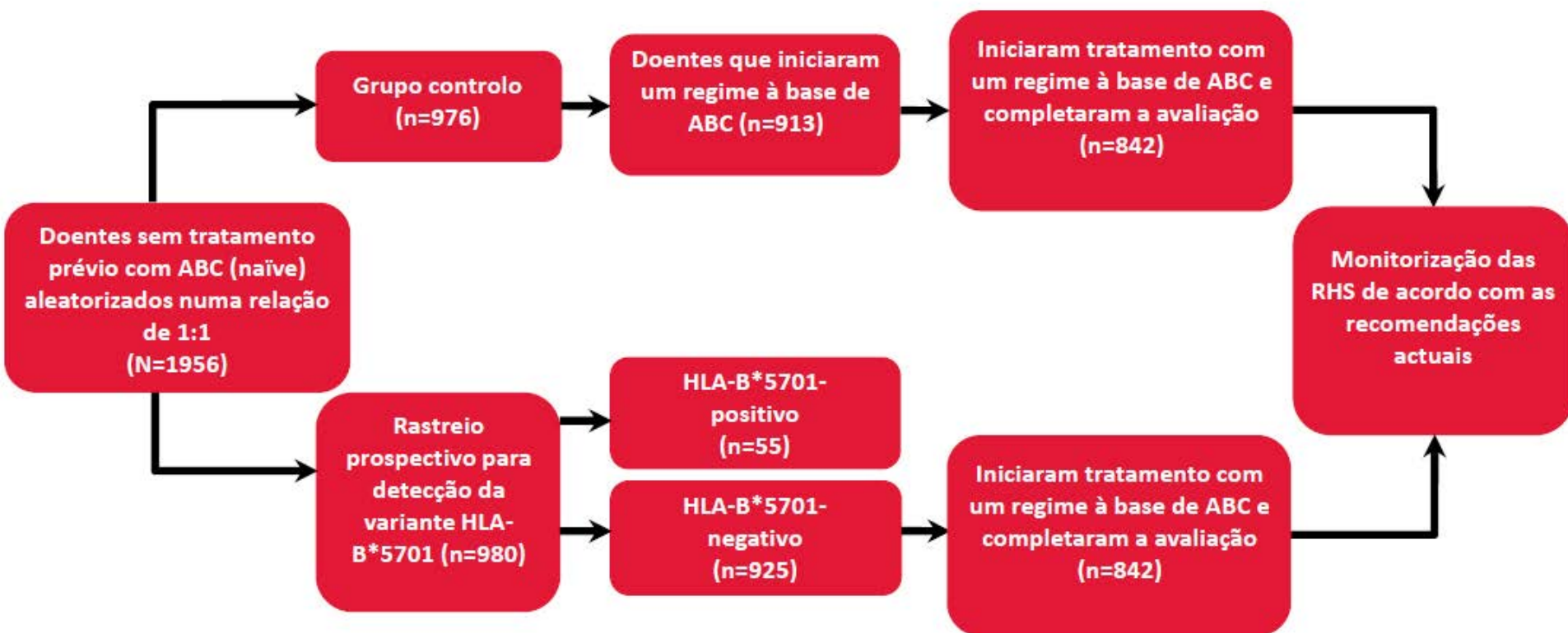
- Na sequência do estudo australiano acima referenciado, alguns centros instituíram o rastreio da variante HLA-B*5701 para determinação da hipersensibilidade ao abacavir. Contudo, houve ainda a necessidade de validar o rastreio da variante HLA-B*5701 num ensaio clínico prospetivo
- O papel do alelo HLA-B*5701 como marcador preditivo de hipersensibilidade ao abacavir foi, assim, avaliado no estudo PREDICT-1
- Além disso, um estudo retrospectivo (SHAPE) conduzido nos Estados Unidos proporcionou dados de suporte

PREDICT-1¹: Objetivos do Estudo

- Determinar se o rastreio prospetivo da variante HLA-B*5701, antes do tratamento com abacavir, deu origem a:
 - Uma incidência significativamente mais baixa de suspeita clínica de reação de hipersensibilidade ao abacavir
 - Uma incidência significativamente mais baixa de hipersensibilidade ao abacavir imunologicamente confirmada através de testes epicutâneos (patch tests)

1. “Malal et al. HLA-B*5701 Screening for Hypersensitivity to Abacavir *N Engl J Med.* 2008;358;568-579“

PREDICT-1: Desenho do Estudo



Recrutamento

Tratamento

**Acompanhamento
durante 6 semanas**

ABC, abacavir; RHS, reação de hipersensibilidade

Versão 2

Data de aprovação do Infarmed: novembro 2014

PREDICT-1: Dados Demográficos

	Rastreo Prospetivo ^a	Controlos
	ITT (EV1) (n=803)	ITT (EV1) (n=847)
Sexo masculino, n (%)	595 (74)	602 (71)
Sexo feminino, n (%)	208 (26)	245 (29)
Idade média, a (campo de variação)	42 (18-77)	42 (18-76)
Raça (autonotificação), n (%) ^b		
Branca: Branco/Caucasiano/Europeu	665 (83)	702 (83)
Afro-Americano/Africano	96 (12)	96 (11)
Branca: Árabe/Norte Africano	12 (2)	13 (2)
Índio Americano ou nativo do Alasca	8 (1)	10 (1)
Mestiço	7 (1)	11 (1)
Outra	14 (2)	15 (2)
Doentes sem tratamento antirretrovírico prévio, n (%)	147 (18)	149 (18)
Doentes com experiência de tratamento antirretrovírico, n (%)	656 (82)	698 (82)

ITT (EV1), população avaliável da análise ITT.

^a HLA-B*5701–negativo. ^b Um indivíduo do grupo de rastreio farmacogenético prospetivo não facultou o dado raça. ^c “Outros” inclui todas as categorias de raças, para as quais havia < 1% de doentes em cada braço do estudo (i.e, indivíduos do Sudeste Asiático, Este Asiático, Ásia Central)

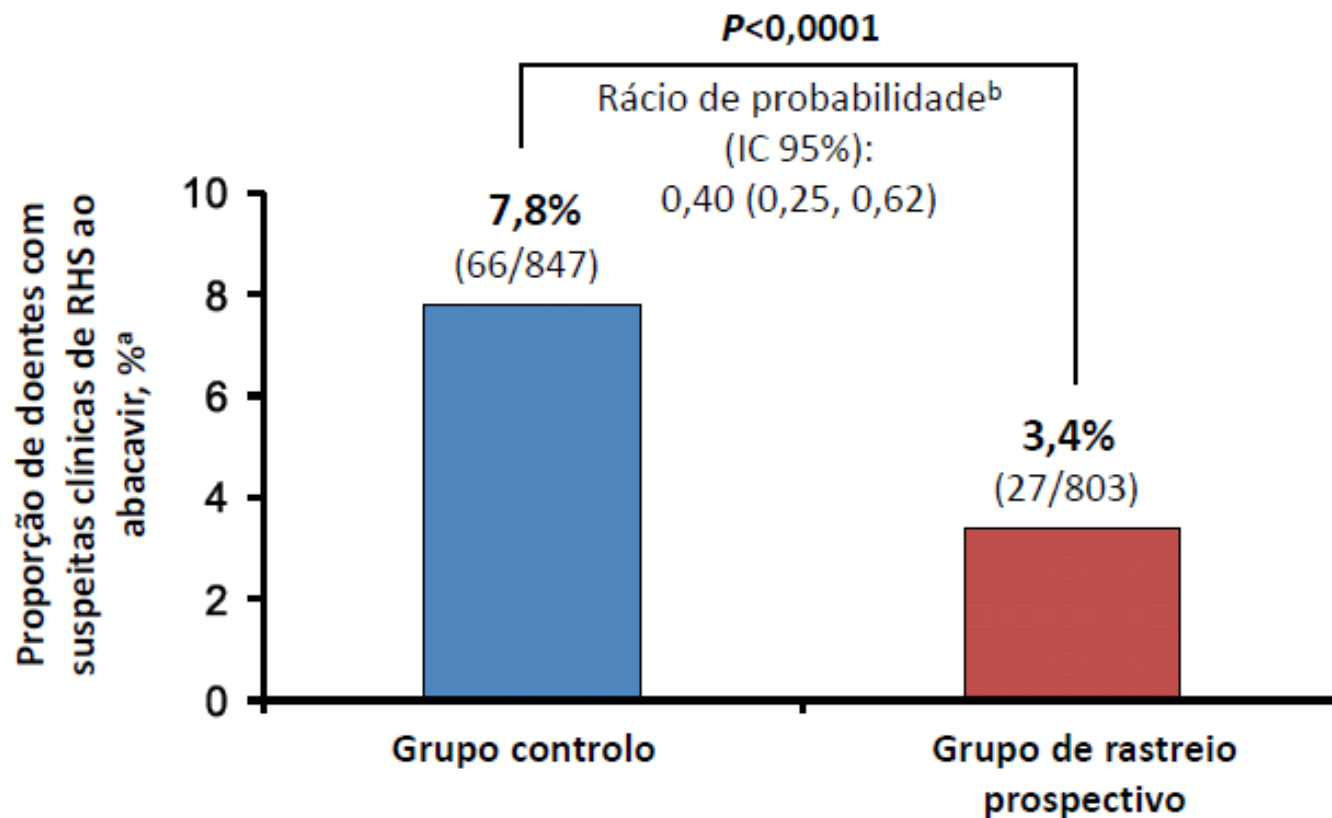
Versão 2

Data de aprovação do Infarmed: novembro 2014

PREDICT-1: Estado do HLA-B*5701 por Raça

- A incidência de doentes positivos para HLA-B*5701 na população branca foi de 106/1650 (6%), enquanto a incidência no grupo Afro-Americano/Africano foi de 1/232 (< 1%)
- Nenhuma outra raça correspondeu a mais de 1% dos doentes de qualquer dos grupos HLA-B*5701–positivo ou HLA-B*5701–negativo, pelo que não podem ser tiradas conclusões

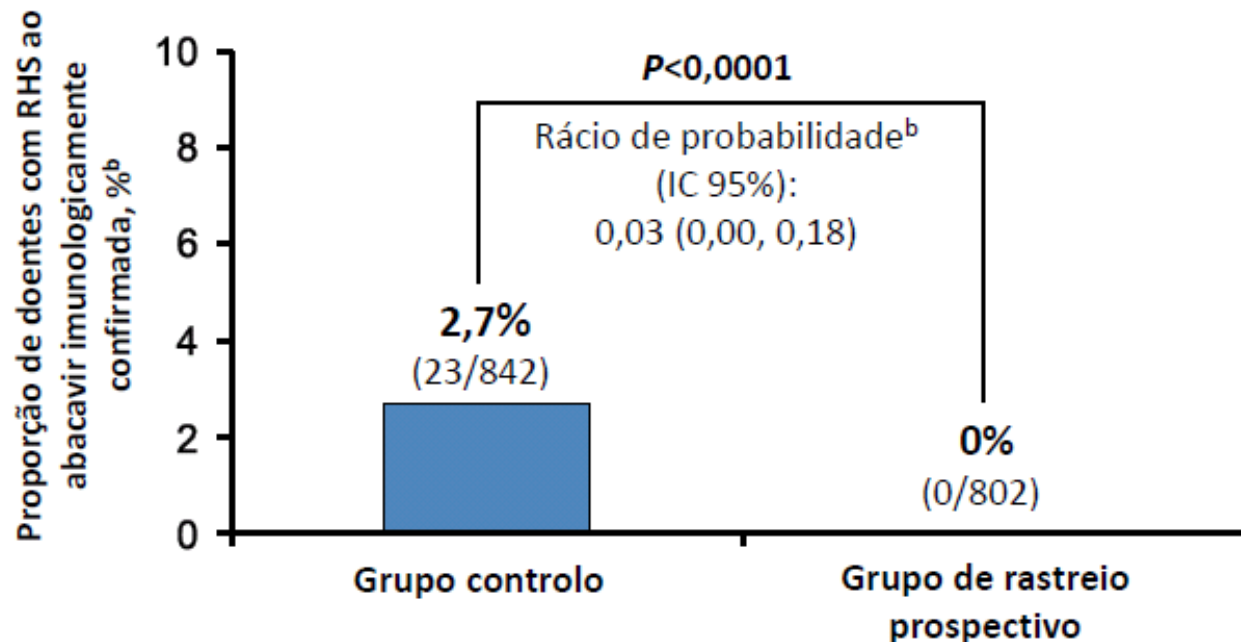
PREDICT-1: Incidência de Suspeita Clínica de Reação de Hipersensibilidade ao Abacavir



RHS, reação de hipersensibilidade.

^a População avaliável da análise ITT. ^b Rastreio prospetivo versus controlos ajustado em função das categorias referentes à raça, estado da TAR, introdução de NNRTI e utilização concomitante de um IP. TAR, terapêutica antirretroviral; NNRTI, análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa; IP, inibidor da protease

PREDICT-1: Incidência de Hipersensibilidade ao Abacavir Imunologicamente Confirmada



RHS, reação de hipersensibilidade.

^a População avaliável da análise ITT. ^b Rastreio prospetivo versus controlos ajustado em função das categorias referentes à raça, estado da TAR, introdução de NNRTI e utilização concomitante de um IP. TAR, terapêutica antirretroviral; NNRTI, análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa; IP, inibidor da protease

PREDICT-1: Associação Entre o *Status* HLA-B*5701 e os Resultados do Teste Epicutâneo

- No grupo controlo do estudo, 30 indivíduos com suspeita clínica de reação de hipersensibilidade ao abacavir também eram positivos para HLA-B*5701, de acordo com testes realizados posteriormente
- Daqueles, 23 tinham teste epicutâneo positivo, mas 6 tinham teste epicutâneo negativo (um indivíduo não efetuou nenhum teste epicutâneo)

Estes dados apontam para que os testes epicutâneos não devam ser usados como uma ferramenta clínica para estabelecer o diagnóstico ou para justificar a reintrodução do abacavir

PREDICT-1: Conclusões

- No PREDICT-1, a implementação do rastreio prospetivo da variante HLA-B*5701 e a não instituição de tratamento com abacavir em doentes com um resultado positivo no teste:
 - Diminuiu drástica e significativamente a incidência de suspeita clínica de reação de hipersensibilidade ao abacavir
 - Eliminou completamente a ocorrência de hipersensibilidade ao abacavir, confirmada por teste epicutâneo
- Os indivíduos positivos para HLA-B*5701 eram mais suscetíveis de terem um diagnóstico clínico de suspeita de reação de hipersensibilidade ao abacavir
- Os indivíduos negativos para HLA-B*5701 não eram tão suscetíveis de terem um diagnóstico clínico de hipersensibilidade ao abacavir

SHAPE¹: Fundamento do Estudo

- Vários estudos sugeriram que a variante HLA-B*5701 está fortemente associada a hipersensibilidade ao abacavir em caucasianos
- A baixa sensibilidade deste marcador genético em indivíduos de raça negra poderá estar relacionada com a utilização exclusiva de dados clínicos para definir a hipersensibilidade ao abacavir
- O estudo SHAPE é um estudo caso-controlo retrospectivo para estimar a sensibilidade do alelo HLA-B*5701 em indivíduos caucasianos e de raça negra, através da realização de testes epicutâneos para complementar o diagnóstico clínico de hipersensibilidade ao abacavir

1. Hughes et al. Association of genetic variations in HLA B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations. *Pharmacogenomics*. 2004;5:203-211.

SHAPE: Critérios de Inclusão

- Os casos tinham suspeita clínica de reação de hipersensibilidade ao abacavir identificada retrospectivamente
 - Utilização documentada de abacavir e episódio de hipersensibilidade
 - No intervalo de 6 semanas após o início do tratamento
 - Sintomas em ≥ 2 categorias (erupção cutânea, febre, sintomas gastrintestinais e constitucionais)
 - Melhoria ou resolução dos sintomas após a descontinuação do abacavir
 - Determinação da variante HLA-B*5701 e realização de teste epicutâneo

SHAPE: Critérios de Inclusão (cont.)

- Controlos
 - Identificados retrospectivamente, sem evidência de hipersensibilidade ao abacavir após utilização de abacavir durante ≥ 12 semanas
 - Foram colhidas amostras de sangue para a realização de testes farmacogenéticos e foi obtido o consentimento como parte integrante de um estudo anterior
 - Não foram submetidos a testes epicutâneos

SHAPE: Dados Demográficos

	Teste epicutâneo –positivo e reações de hipersensibilidade		Suspeita clínica de reação de hipersensibilidade		Controlos	
	Raça branca (n=42)	Raça negra (n=5)	Raça branca (n=130)	Raça negra (n=69)	Raça branca (n=202)	Raça negra (n=206)
Idade média, a (extremos)	44 (23-57)	47 (32-57)	45 (22-73)	45 (22-76)	41 (19-72)	41 (19-73)
Sexo, n (%)						
Masculino	38 (90)	5 (100)	106 (82)	41 (59)	187 (93)	146 (71)
Feminino	4 (10)	0	24 (18)	28 (41)	15 (7)	60 (29)

SHAPE: Resultados

Indivíduos de Raça Branca

	Teste epicutâneo positivo RHS (n=42)	Teste epicutâneo negativo RHS (n=85) ^a	Todas as RHS (n=130) ^a	Controlos (n=202)
HLA-B*5701 positivos, n	42	15	57	8
HLA-B*5701 negativos, n	0	69	72	194
Sensibilidade (IC 95%)	1,0 (0,92, 1,00)	—	0,44 (0,35, 0,53)	—
Especificidade (IC 95%)	—	—	—	0,96 (0,92, 0,98)

RHS, reação de hipersensibilidade

^a Um indivíduo não tinha o resultado do teste para deteção da variante HLA-B*5701; 3 indivíduos não tinham os resultados dos testes epicutâneos. ^b Um indivíduo tinha um resultado desconhecido no teste epicutâneo.

SHAPE: Resultados (cont.)

Indivíduos de Raça Negra

	Teste epicutâneo positivo RHS (n=5)	Teste epicutâneo negativo RHS (n=63)	Todas as RHS (n=69) ^b	Controlos (n=206)
HLA-B*5701 positivos, n	5	5	10	2
HLA-B*5701 negativos, n	0	58	59	204
Sensibilidade (IC 95%)	1,0 (0,48, 1,00)	—	0,14 (0,07, 0,25)	—
Especificidade (IC 95%)	—	—	—	0,99 (0,97, 1,00)

- Rácio de probabilidade dos casos de RHS confirmados imunologicamente (com resultado positivo no teste epicutâneo) = 1945 [110, 334352; caucasianos]; 900 [38, 21045; negros]
- Rácio de probabilidade de todos os casos de suspeita clínica de RHS = 19 [8, 48; caucasianos]; 17 [3, 164; negros]

RHS, reação de hipersensibilidade

^a Um indivíduo não tinha o resultado do teste para deteção da variante HLA-B*5701; 3 indivíduos não tinham os resultados dos testes epicutâneos. ^b Um indivíduo tinha um resultado desconhecido no teste epicutâneo.

SHAPE: Conclusões

- Neste estudo, a sensibilidade do HLA-B*5701 em caucasianos e em indivíduos de raça negra com reações de hipersensibilidade ao abacavir confirmadas por teste epicutâneo, foi de 100%
- Observou-se menor sensibilidade no rastreio da variante HLA-B*5701 quando a reação de hipersensibilidade ao abacavir foi determinada apenas através de diagnóstico clínico
- Nem todos os indivíduos positivos para HLA-B*5701 tiveram um resultado positivo no teste epicutâneo

SHAPE: Conclusões (cont.)

- Os dados deste estudo retrospectivo sugerem que o rastreio prospetivo da variante HLA-B*5701 pode reduzir a incidência de hipersensibilidade ao abacavir em caucasianos e em indivíduos de raça negra
- A presença do alelo HLA-B*5701 está associada a um aumento do risco de hipersensibilidade ao abacavir, independentemente da raça

Perspetiva Geral dos Resultados dos Estudos PREDICT-1 e SHAPE

- A presença do alelo HLA-B*5701 está associada a um aumento do risco de hipersensibilidade ao abacavir, independentemente da raça
- O rastreio da variante HLA-B*5701 antes de se iniciar tratamento com abacavir pode identificar os indivíduos com maior risco de desenvolver reações de hipersensibilidade
- Foi demonstrado que a não instituição de tratamento com abacavir em indivíduos com o alelo HLA-B*5701 diminuía significativamente a incidência de diagnóstico clínico de hipersensibilidade
 - Os indivíduos positivos para HLA-B*5701 são suscetíveis de desenvolver reações de hipersensibilidade ao abacavir

ARIES¹: Primeiro Estudo Prospetivo, em Regime Aberto, de Grandes Dimensões, em que Foi Implementado o Rastreio da Variante HLA-B*5701

- Este estudo, realizado em doentes que iniciaram tratamento com abacavir, excluiu do recrutamento indivíduos positivos HLA-B*5701
- A taxa de reações de hipersensibilidade ao abacavir em indivíduos negativos para HLA-B*5701 (N=517) foi devidamente avaliada
- Ao fim de 30 semanas, foi estabelecido o diagnóstico de suspeita clínica de reação de hipersensibilidade ao abacavir em 4 indivíduos (0,8%)
 - Os resultados dos testes epicutâneos desses 4 indivíduos foram todos negativos
- A incidência de reações de hipersensibilidade ao abacavir foi bastante mais baixa após ter sido instituído o rastreio do alelo HLA-B*5701

1. Young et al. First large, multicenter, open-label study utilizing HLA-B*5701 screening for abacavir hypersensitivity in North America. AIDS. 2008;22:1673-1675.

HLA-B*5701: Quem Deve Fazer o Teste?

- Este teste de rastreio, realizado apenas uma vez, é recomendado para a maioria dos indivíduos infetados pelo VIH, como um dos seus exames laboratoriais de rotina
- Os indivíduos que devem fazer o teste são os seguintes:
 - Aqueles que ainda não iniciaram tratamento para o VIH
 - Aqueles que iniciaram tratamento para o VIH, mas que nunca fizeram um regime contendo abacavir
 - Aqueles com *status* HLA-B*5701 desconhecido que descontinuaram o seu regime terapêutico contendo abacavir, mas que não referiram reação de hipersensibilidade e que, por conseguinte, irão reiniciar o tratamento com um regime contendo abacavir

Os indivíduos aos quais foi feito um diagnóstico de reação de hipersensibilidade ao abacavir não devem fazer tratamento com o fármaco. Estes indivíduos não necessitam de fazer o teste de rastreio da variante HLA-B*5701

Recomendações Para o Rastreio da Variante HLA-B*5701

- O teste para deteção da variante HLA-B*5701, realizado apenas uma vez:
 - Ajuda a identificar doentes com maior risco de vir a desenvolver uma reação alérgica grave ao abacavir
 - Pode ajudar doentes e médicos a estar mais informados sobre as decisões terapêuticas
 - Personaliza o tratamento do VIH
- Caso tenha dúvidas em relação ao *status* HLA-B*5701 do doente, considere a realização do teste
 - Uma simples análise de sangue pode ajudar a determinar se um regime contendo abacavir será o mais adequado

Recomendações Para o Rastreio da Variante HLA-B*5701 (cont.)

- O diagnóstico clínico de suspeita de reação de hipersensibilidade ao abacavir continua a ser a base da tomada de decisões clínicas
- Em indivíduos tratados com abacavir, o rastreio da variante HLA-B*5701 para determinação do risco de hipersensibilidade ao fármaco nunca deverá substituir uma vigilância clínica adequada nem a monitorização dos doentes
- Se não for possível excluir hipersensibilidade ao abacavir, este fármaco deverá ser permanentemente descontinuado, independentemente dos resultados do rastreio da variante HLA-B*5701

Recomendações Para o Rastreio da Variante HLA-B*5701 (cont.)

- Os resultados dos testes farmacogenéticos para o risco de hipersensibilidade ao abacavir não deverão ser usados para consubstanciar a decisão de reintroduzir o fármaco após uma reação suspeita de hipersensibilidade
- O teste para deteção da variante HLA-B*5701 não deverá ser usado como um teste diagnóstico depois de o doente ter iniciado tratamento com abacavir
- Nas situações em que existem disponíveis métodos de rastreio validados, o médico deve considerar o rastreio da variante HLA-B*5701 em todo o doente infetado pelo VIH que não tenha sido previamente exposto ao abacavir
 - Só os doentes em que não tiver sido identificada a presença do alelo HLA-B*5701 devem iniciar tratamento com o fármaco

Recomendações Para o Rastreio da Variante HLA-B*5701 (cont.)

- Quando não é possível fazer o rastreio, considera-se razoável iniciar tratamento com abacavir, sob vigilância clínica adequada
- Nos doentes negativos para HLA-B*5701 e nas situações em que não é possível fazer o rastreio da variante HLA-B*5701, a vigilância clínica continua a ser vital para detetar qualquer reação de hipersensibilidade ao abacavir na fase mais precoce possível

TESTE EPICUTÂNEO

Versão 2

Data de aprovação do Infarmed: novembro 2014

O Teste Epicutâneo Não Substitui o Rastreio da Variante HLA-B*5701

- Num contexto de investigação, o teste epicutâneo pode ser um procedimento sensível e específico que complementa o diagnóstico de hipersensibilidade ao abacavir
- Nos estudos PREDICT-1¹ e SHAPE², a redução do número de diagnósticos de hipersensibilidade errados era crucial para os resultados principais. Os resultados dos testes epicutâneos foram interpretados por peritos dermatologistas
- Conforme demonstrado nos estudos PREDICT-1 e SHAPE, um resultado negativo no teste epicutâneo não significa que seja seguro tratar um doente com abacavir

1. Mallal et al. HLA-B*5701 Screening for Hypersensitivity to Abacavir N Engl J Med. 2008;358:568-579. 2. Saag et al. High sensitivity of human leukocyte antigen-B*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients *Clin Infect Dis*. 2008;46:1111-1118

O Teste Epicutâneo Não Substitui o Rastreio da Variante HLA-B*5701 (cont.)

- Vários indivíduos (6/847, 0,7%) tinham um diagnóstico clínico de hipersensibilidade ao abacavir, um resultado positivo no rastreio da variante HLA-B*5701, **mas um resultado negativo no teste epicutâneo**
- Um resultado negativo no teste epicutâneo, seguido da posterior reintrodução de abacavir, poderá dar origem a uma reação grave, potencialmente fatal e possível morte

Estes dados não apoiam a utilização de testes epicutâneos na prática clínica de rotina

Limitações dos Testes Epicutâneos

- Os testes epicutâneos não podem ser usados como um método para rastrear doentes que não foram tratados previamente com abacavir
- Independentemente do resultado dos testes epicutâneos, os doentes devem suspender o tratamento com abacavir se surgir uma suspeita clínica de hipersensibilidade
- Os resultados dos testes epicutâneos **nunca** devem ser usados para consubstanciar a reintrodução de abacavir no tratamento, na prática clínica de rotina
- Os testes epicutâneos **nunca** deverão ser usados para alterar um diagnóstico clínico de hipersensibilidade ao abacavir

A thick red curved line arches across the top of the slide, starting from the left edge and ending at the right edge.

ESTUDOS DE CASO DE REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE

Caso Nº 1

- Mulher de 46 anos, com diagnóstico recente de infeção pelo VIH e que iniciou tratamento com abacavir, lamivudina e efavirenz
 - Status HLA-B*5701 desconhecido
- Ao 8º dia de tratamento, o médico detetou uma ligeira erupção no pescoço e tronco
 - A doente não tinha febre nem sintomas gastrintestinais e sentia-se bem
 - Não tinha dores musculares ou articulares, sintomas respiratórios, adenopatias dolorosas ou edema linfático
 - Não tinha feito qualquer outra medicação
- Os diagnósticos diferenciais incluem
 - Reação ao efavirenz
 - Hipersensibilidade ao abacavir
 - Síndrome de reconstituição imunológica

Caso Nº 1 (cont.)

- Decisão clínica
 - A doente tem um sintoma ligeiro único, por conseguinte, antes de se tomar uma decisão, é importante monitorizar cuidadosamente a resolução ou progressão desse sintoma
 - Analisar os sintomas de hipersensibilidade
 - Dar instruções à doente para continuar a fazer toda a medicação e, se surgirem outros sintomas, contactar imediatamente o médico
 - Reavaliar a doente 24 horas depois
- Acompanhamento
 - A doente continuou a fazer toda a medicação
 - A erupção cutânea melhorou ao longo dos 4 dias seguintes, sem o aparecimento de novos sintomas
- Conclusão
 - A doente fez uma erupção cutânea transitória relacionada com o efavirenz (i.e, não uma reação de hipersensibilidade)

Caso Nº 1: Cenário Alternativo

- Após ter sido observada a erupção cutânea 3 dias antes, a doente descontinuou toda a medicação. Desde então, a erupção resolveu
- Decisão clínica
 - Descontinuar permanentemente o abacavir. Embora a reação possa ter sido uma erupção cutânea ao efavirenz, ao suspender todos os fármacos, deixará de ser possível fazer o diagnóstico diferencial de uma reação de hipersensibilidade ao abacavir sem expor a doente ao risco inerente à reintrodução do fármaco

Caso Nº 1: Reflexões

- O sintoma isolado mais frequente de reação de hipersensibilidade foi erupção cutânea.
- Um único sintoma não é suficiente para fazer um diagnóstico de hipersensibilidade
 - A resolução de sintomas após a descontinuação do fármaco torna o diagnóstico diferencial impossível
 - Contudo, se abacavir **for** descontinuado, **não deve ser reiniciado**
 - A resolução de sintomas pode corresponder ao abortamento de uma reação de hipersensibilidade polissintomática potencialmente grave
 - Reiniciar o tratamento coloca a doente em risco de uma reação de reexposição
 - O abacavir deve ser retirado à doente para evitar o risco de reexposição

Caso Nº 1: Reflexões (cont.)

- Registe cuidadosamente a história clínica da doente e analise outros sintomas
- Continue a monitorizar a doente
- Evite os corticosteroides, dado que podem mascarar o desenvolvimento de outros sintomas
- Se necessário, use anti-histamínicos para maior comodidade da doente

Caso Nº 2

- Homem de 29 anos com história de VHS e sífilis
- Diagnóstico recente de VIH, número baixo de células CD4 (< 200 células/mm³) e carga viral elevada
- Resultado negativo no rastreio da variante HLA-B*5701
- Iniciou abacavir, lamivudina e lopinavir/r
- Medicação concomitante
 - Tinha sido iniciada terapêutica com valaciclovir (medicação crónica) antes da terapêutica antirretroviral
 - Foi iniciada terapêutica com cotrimoxazol e com antirretrovirais

VHS, Vírus Herpes Simplex

Versão 2

Data de aprovação do Infarmed: novembro 2014

Caso Nº 2 (cont.)

- **Dia 8:** O doente referiu mialgias e febre baixa com temperaturas máximas de 37,8°C
- **Dia 9:** O doente referiu erupção cutânea ligeira com febre baixa, atingindo temperaturas máximas de 39°C aproximadamente 9 horas após a administração da dose de manhã
- **Dia 10:** O doente referiu os mesmos sintomas, exatamente na mesma altura, após a administração da dose de manhã, porém a febre atingiu temperaturas máximas de 38°C, com menos mialgias
- **Dia 11:** O doente foi avaliado clinicamente
 - Temperatura de 37°C
 - Erupção cutânea (urticária) generalizada
 - Assintomático

Caso Nº 2 (cont.)

- Decisão clínica
 - Os sintomas parecem ter desaparecido, não obstante a continuação do tratamento com abacavir durante vários dias
 - A resolução dos sintomas e o resultado negativo obtido no rastreio da variante HLA-B*5701 do doente sugerem outra etiologia
 - Continuar o tratamento com abacavir, monitorizando cuidadosamente e descontinuar o cotrimoxazol
- Acompanhamento
 - Cotrimoxazol é descontinuado no Dia 11; o doente é observado aos 12º e 13º dias. A gravidade dos sintomas continua a diminuir
 - O doente é tratado com esteroides tópicos e anti-histamínicos para a erupção cutânea
 - Ao 15º dia, a erupção cutânea e as mialgias desaparecem e o doente continua sem febre com o tratamento com abacavir, lamivudina e lopinavir/r
- Conclusão
 - Alergia ao cotrimoxazol

Caso Nº 2: Cenário Alternativo

- O doente é observado ao 12º e 13º dias; os sintomas persistem, mas a sua gravidade não aumenta nem diminui
- O doente é tratado com esteroides tópicos e com anti-histamínicos, para a erupção cutânea
- Ao 15º dia, a erupção cutânea desaparece mas as mialgias continuam; o doente queixa-se de mal-estar
- Decisão clínica
 - Descontinuar permanentemente o abacavir, se não for identificada qualquer outra causa para os sintomas do doente; neste caso, a hipersensibilidade ao abacavir não pode ser definitivamente excluída

Caso Nº 2: Reflexões

- Considere outras causas para a erupção cutânea e para a febre quando o doente estiver a fazer medicação concomitante que se sabe estar associada a estes sintomas ou a alergias, particularmente se o rastreio sugerir um baixo risco de hipersensibilidade ao abacavir
- Contudo, um resultado negativo no rastreio da variante HLA-B*5701 **não** exclui definitivamente a possibilidade de uma reação de hipersensibilidade
 - Se não puder ser excluído um diagnóstico de hipersensibilidade ao abacavir, este fármaco deve ser permanentemente descontinuado, independentemente dos resultados de qualquer teste

Caso Nº 3

- Homem de 45 anos, que iniciou tratamento com abacavir, lamivudina e fosamprenavir potenciado
 - *Status* HLA-B*5701 desconhecido
- **Dia 5:** Início de vômitos
- **Dia 6:** Início de diarreia, agravamento de náuseas com vômitos mais frequentes
- **Dia 7:** Ocorrência de febre com temperaturas de 39°C e fraqueza geral; os sintomas gastrintestinais persistem sem se agravarem; uma observação cuidadosa não revelou qualquer erupção cutânea

Caso Nº 3 (cont.)

- Decisão clínica
 - Descontinuar permanentemente o abacavir
 - O início sintomático, cumulativo, multiorgânico é indicativo de uma alta probabilidade de desenvolvimento de uma reação de hipersensibilidade ao abacavir
- Acompanhamento
 - 24 horas após a descontinuação de abacavir, o doente está sem febre e os sintomas gastrintestinais estão a desaparecer
- Conclusão
 - Caso de hipersensibilidade ao abacavir

Caso Nº 3: Reflexões

- A erupção cutânea é muito frequente na hipersensibilidade ao abacavir. Contudo, tal como a erupção cutânea por si só não seria suficiente para estabelecer um diagnóstico de reação de hipersensibilidade, também a ausência de erupção cutânea não é razão para excluir um diagnóstico de hipersensibilidade, na presença de outros sintomas consistentes. Por outro lado, a erupção cutânea pode ocorrer numa fase tardia ou mesmo após a descontinuação do abacavir
- Outras características apontam para o diagnóstico de uma síndrome de hipersensibilidade
- Observou-se um envolvimento multiorgânico, nomeadamente com sintomas constitucionais e gastrintestinais
 - Mesmo na ausência de erupção cutânea, os sintomas do doente apontam para um possível diagnóstico de hipersensibilidade ao abacavir
- Os sintomas não surgiram todos de uma só vez, mas de forma faseada

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através dos contactos abaixo:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53, 1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

ViiV Healthcare

Para mais informações ou em caso de suspeita de acontecimento adverso contactar o Departamento Médico da ViiV Healthcare – Telf: +351 21 094 08 01

Versão 2

Data de aprovação do Infarmed: novembro 2014