

Hypersensitivity Reactions to Abacavir

Hypersensitivity Reactions to Abacavir relevant to patients treated with:

Ziagen[®] (Abacavir)

Kivexa[®] (Abacavir+Lamivudine)

Trizivir[®] (Abacavir+Lamivudine+Zidovudine)

Recognizing Hypersensitivity to Abacavir

Hypersensitivity to abacavir

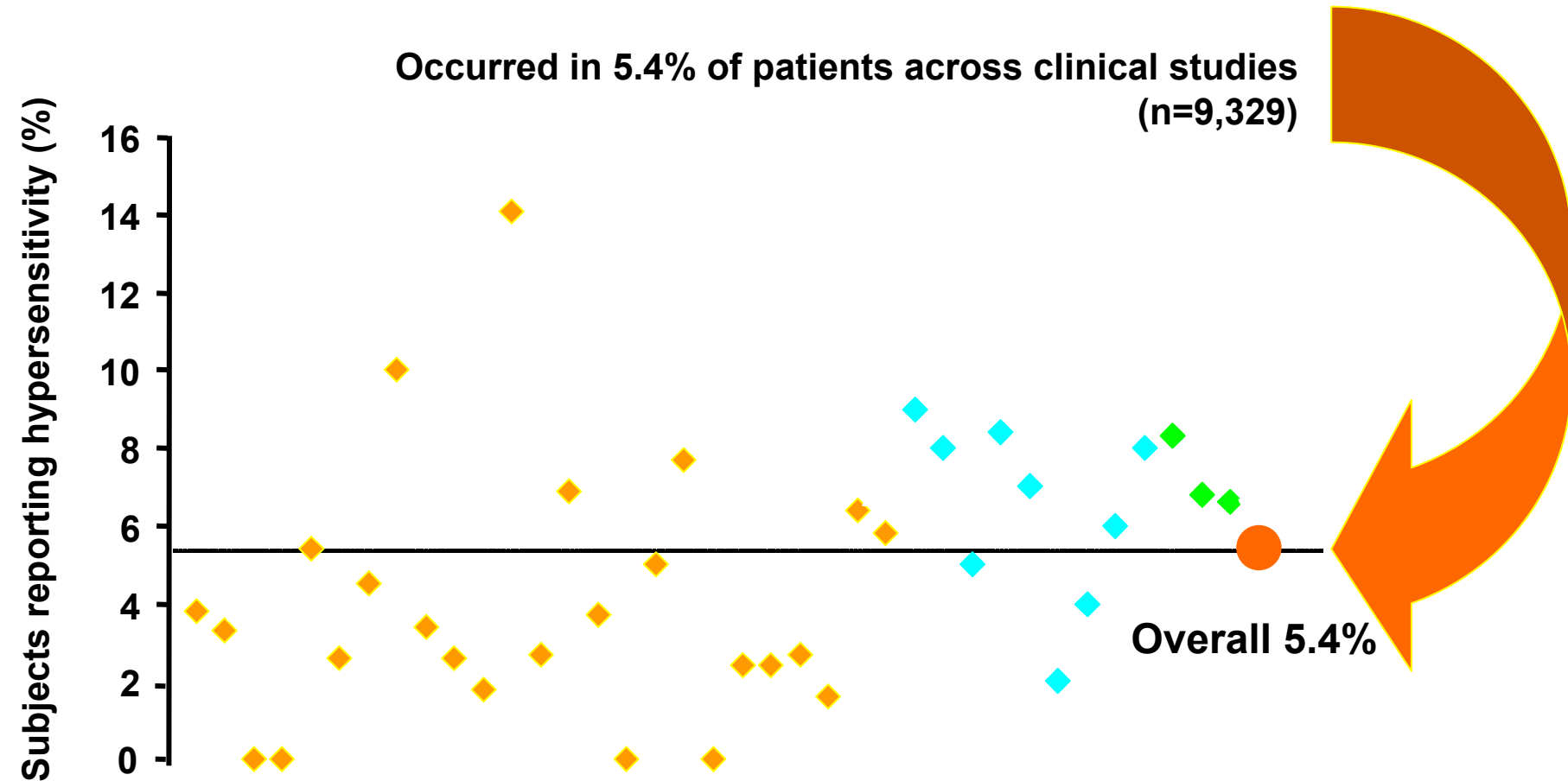
- Idiosyncratic reaction
- Mechanism unknown
- 5% of patients across clinical studies
- Clinically well characterized
- Manageable by permanent discontinuation of abacavir

Mechanism unknown

Evidence suggests that genetic, immunologic and metabolic factors are involved:

- Genetic factors influence the immunological response and may confer susceptibility
 - variations in the human leukocyte antigen (HLA) B region increase susceptibility to hypersensitivity (e.g. HLA-B57 allele)
- Metabolic factors may also be an important influence

Frequency of hypersensitivity to abacavir by study protocol

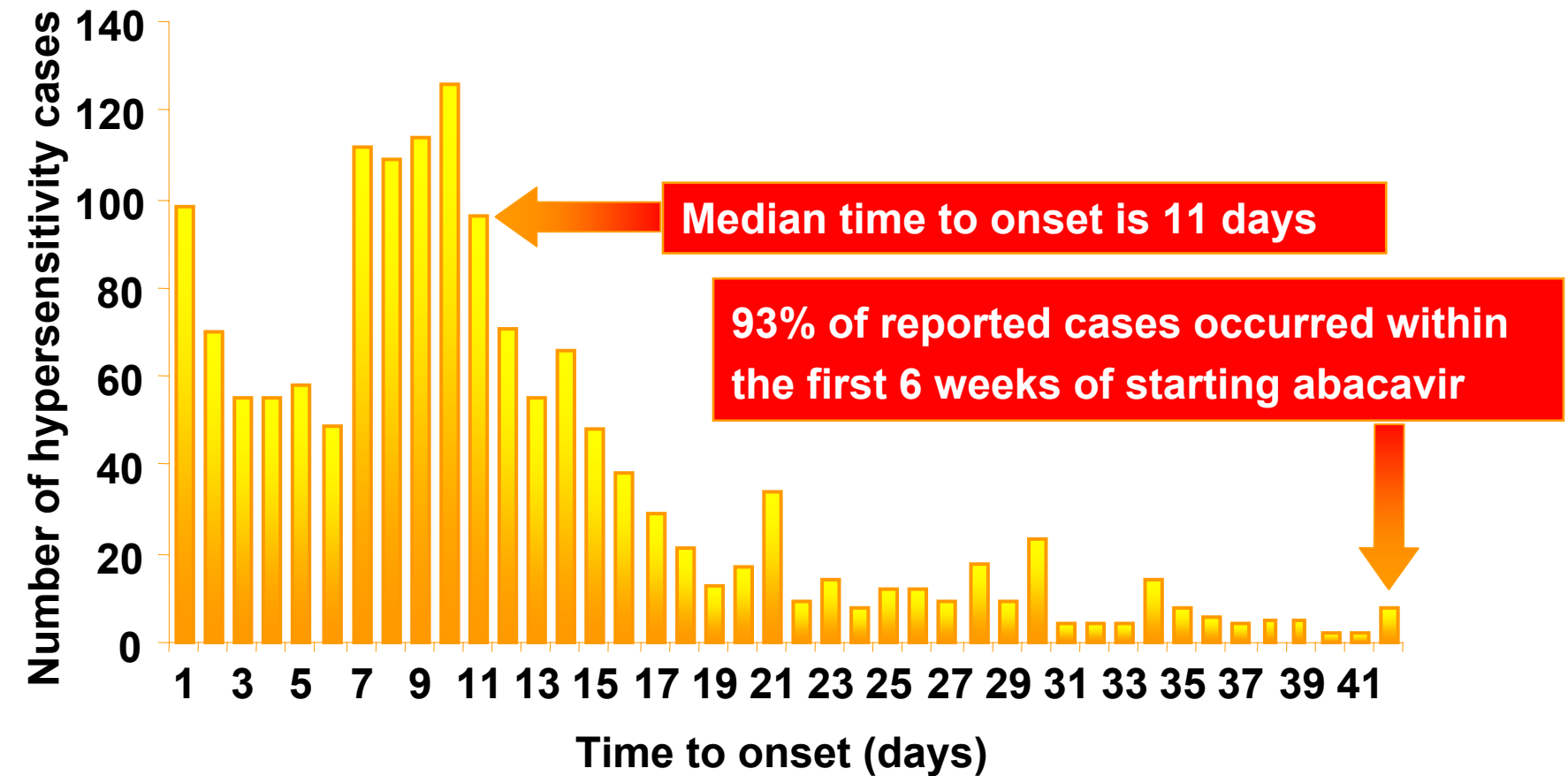


Hernandez J, Cutrell A, Edwards M, *et al.* NMA Scientific Assembly 2004

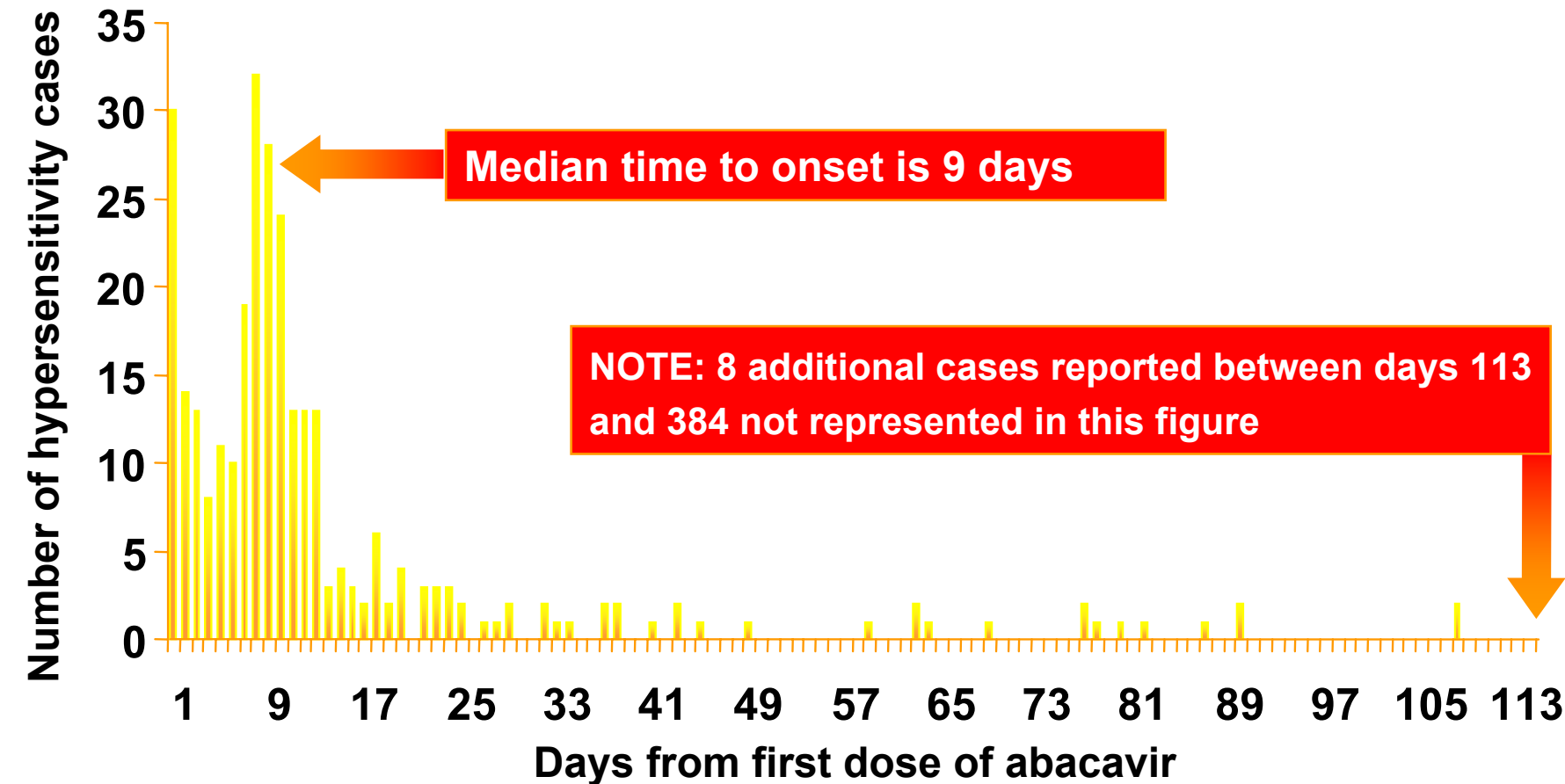
◆ July 2001 Risk Factor Analysis (RFA). Symonds W. *et al. Clinical Therapy.* 2002; **24**:565–73.

◆ May 2003 RFA (Case Report Form Module). Cutrell AG. *et al. Annals of Pharmacother.* 2004; **38**:2171–2.

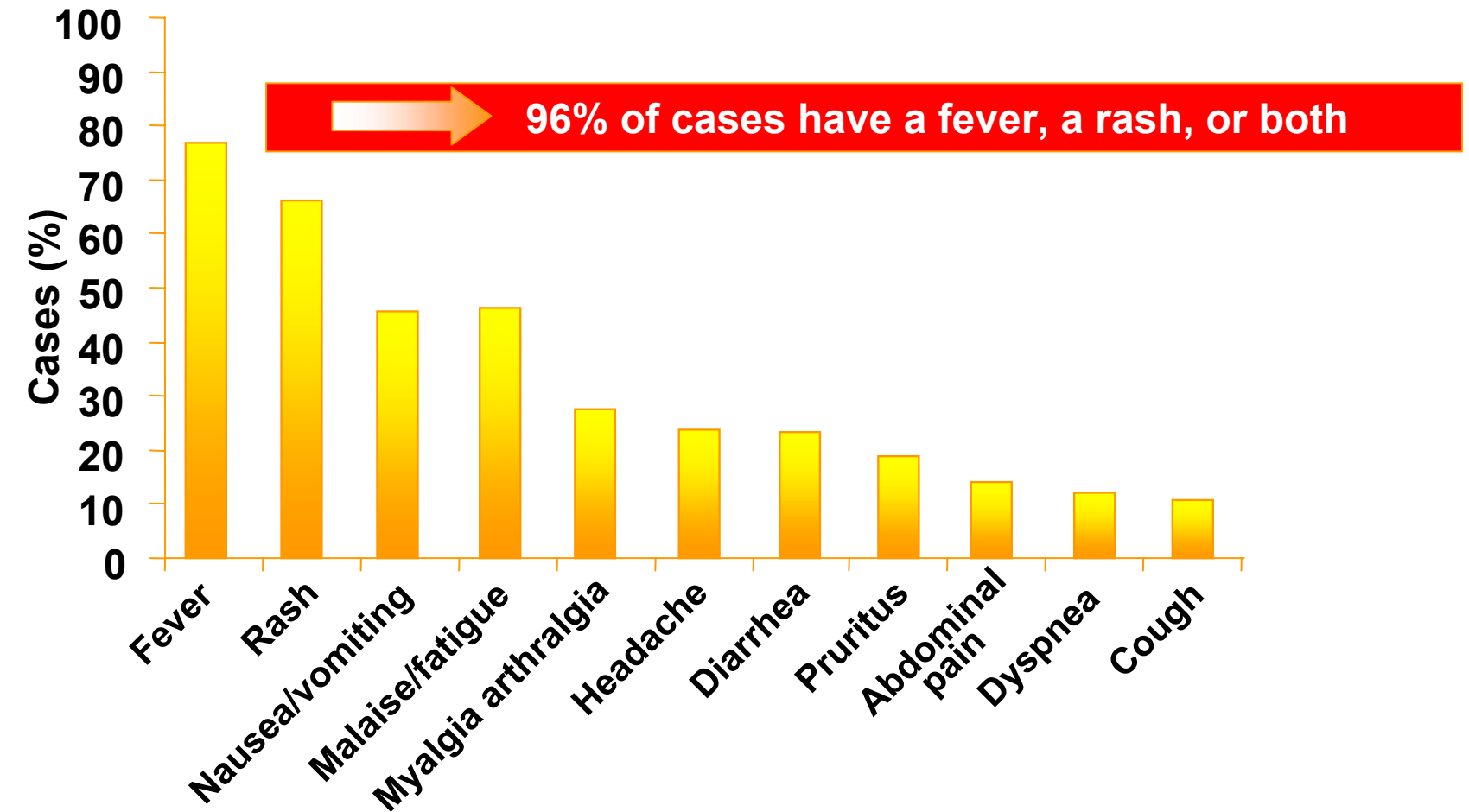
Time to onset of hypersensitivity



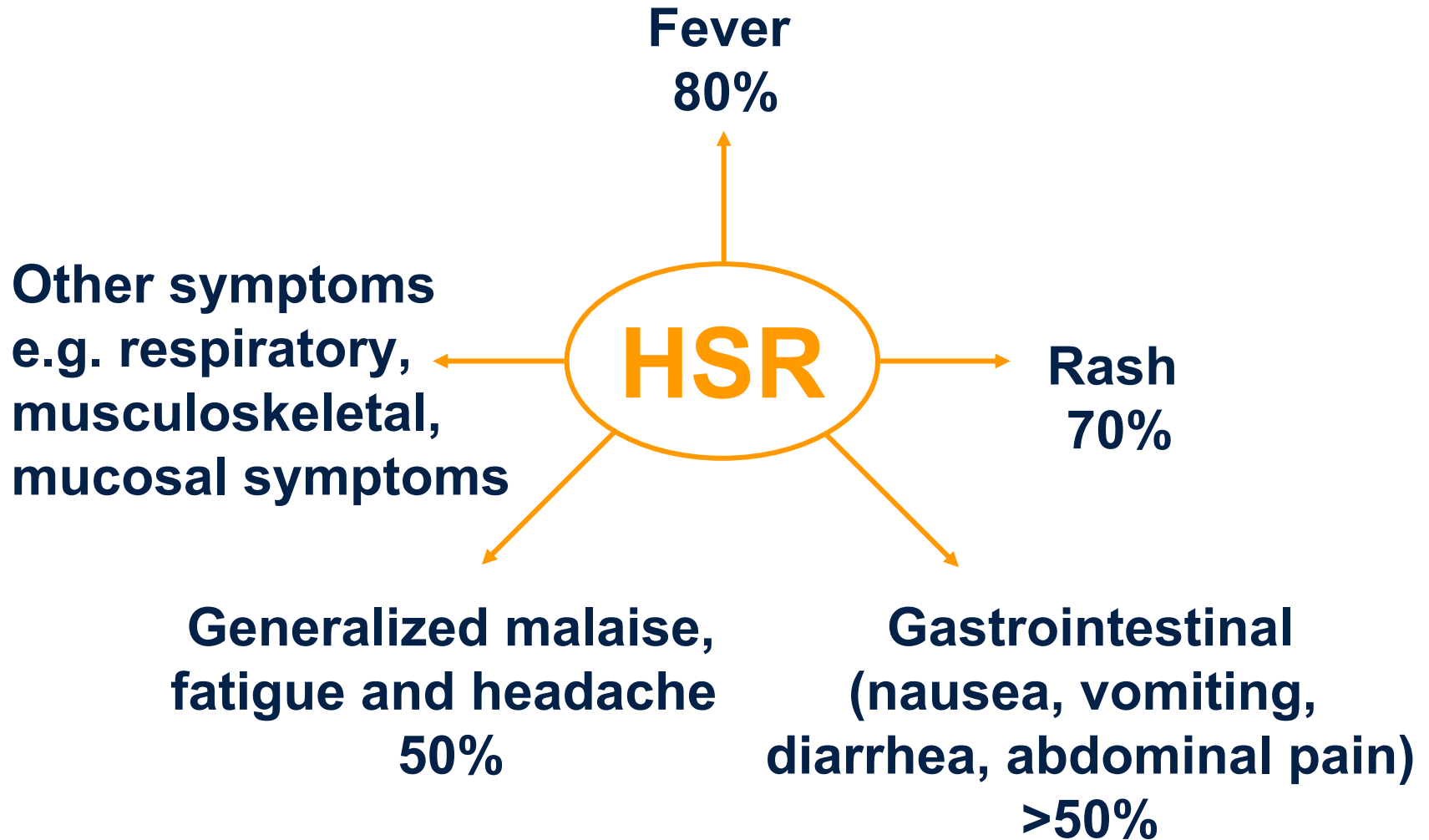
Time to onset in a subset of 12 clinical trials using case report form module



Symptoms reported with a frequency of $\geq 10\%$ (n = 1,803)



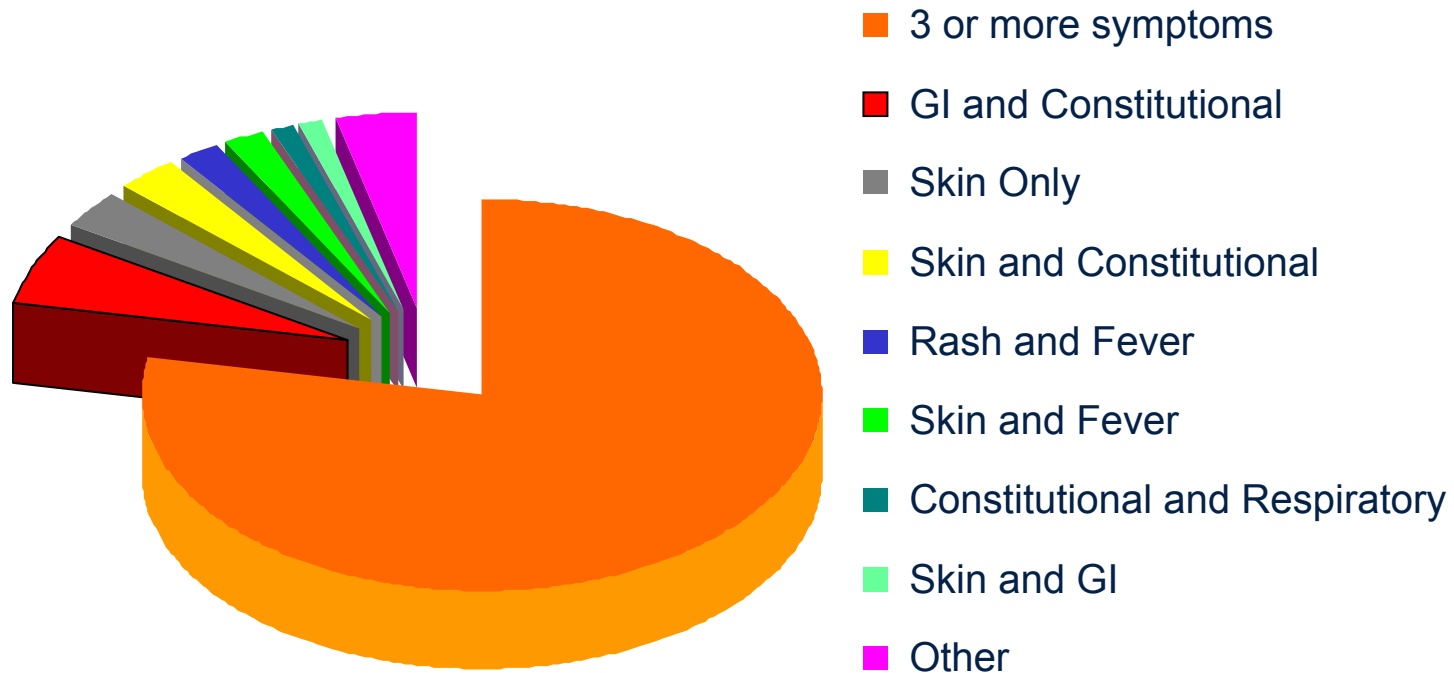
Major symptoms associated with hypersensitivity



Clinical features of hypersensitivity

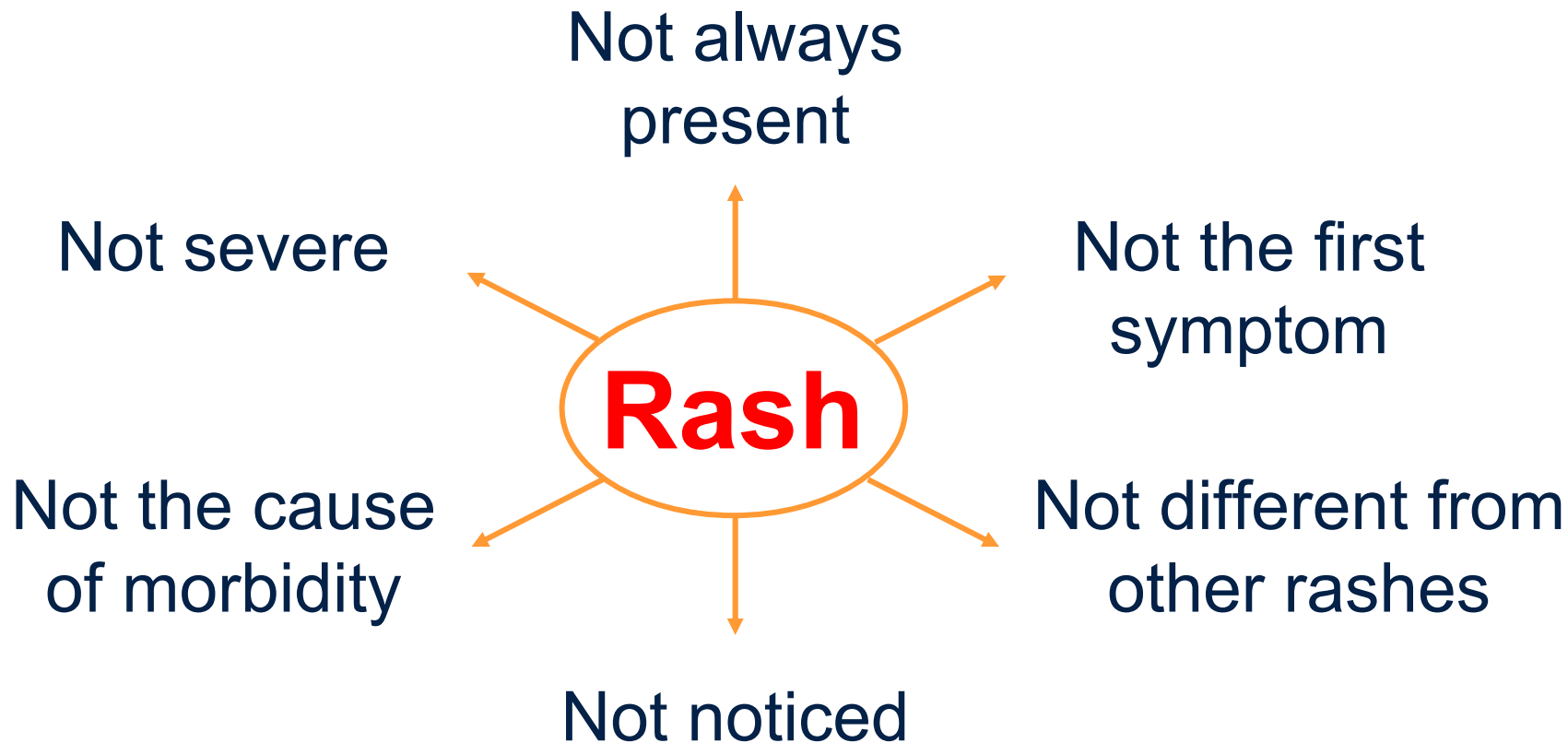
- The hypersensitivity reaction is characterized by the appearance of symptoms indicating **multi-organ involvement**
- Most patients have **fever and/or rash** as part of the syndrome
- Some of the other symptoms may include
 - fatigue, malaise, gastrointestinal and respiratory signs and symptoms
- Symptoms can occur at any time during treatment with abacavir, but usually occur within the **first 6 weeks** of therapy
- The **symptoms worsen with continued therapy** and can be life-threatening
- These symptoms usually **resolve upon discontinuation of abacavir**

Frequency of combinations of symptoms in clinical trials (n = 206)



Multiple symptoms are typical in most cases of hypersensitivity

When present, the rash is more distinct for what it is not



Distinguishing symptoms: influenza and hypersensitivity

Events more likely associated with:

Influenza

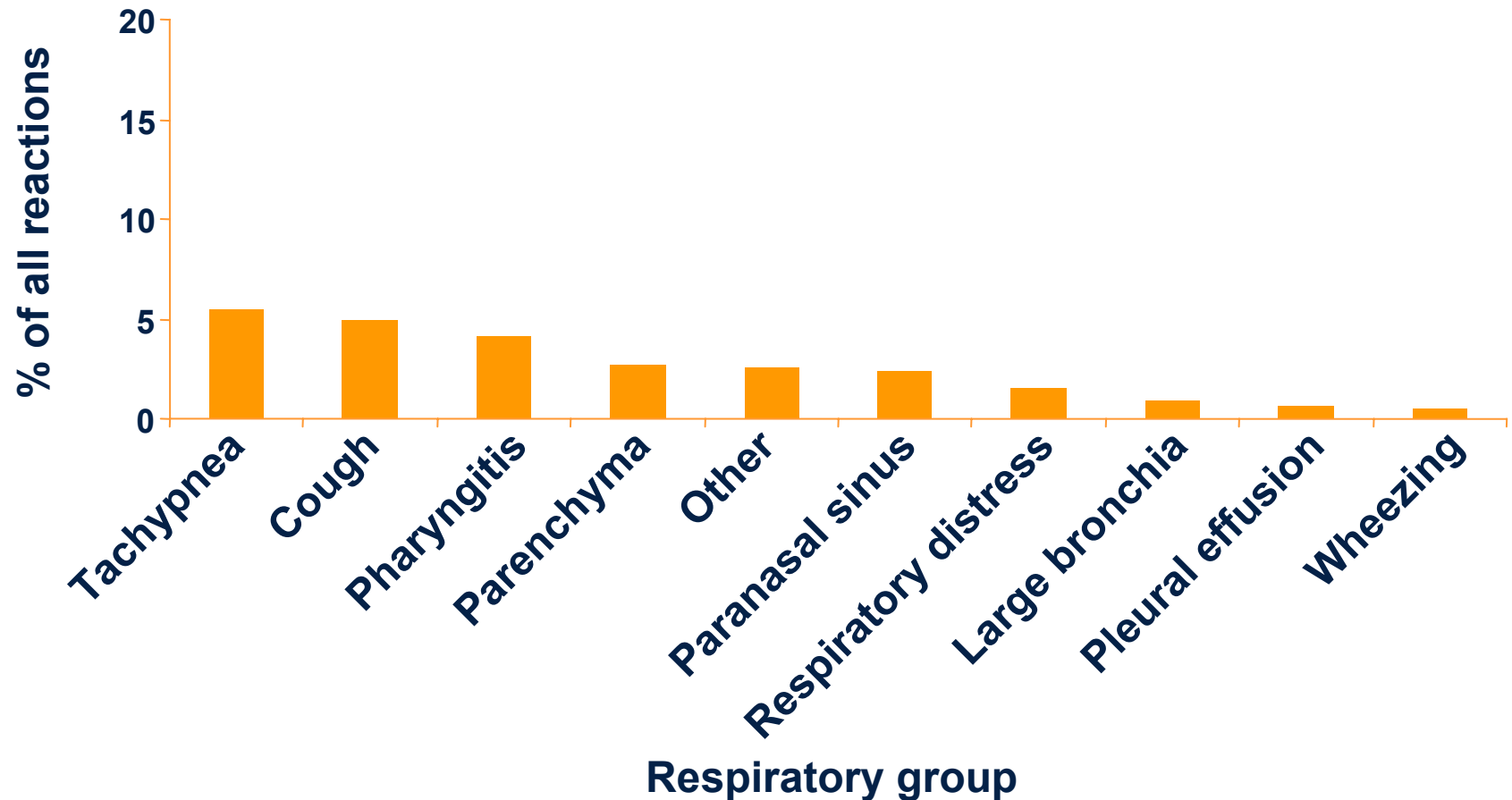
Cough without gastrointestinal symptoms

Hypersensitivity

Gastrointestinal symptoms and rash

Respiratory symptoms with gastrointestinal symptoms

Respiratory symptoms of hypersensitivity to abacavir



Abacavir hypersensitivity – diagnostic abnormalities

- Common
 - lymphopenia: redistribution effect
 - elevated liver enzymes
- Less frequent
 - elevated creatine phosphokinase: may be pronounced
 - mild thrombocytopenia: not clinically significant
 - renal: increased serum creatinine
 - lungs: chest X-ray may be normal or display diffuse bilateral or lobar infiltrates
- Laboratory abnormalities resolve a few days after discontinuing abacavir

Summary of hypersensitivity associated with abacavir

- Approximately 5% of patients
- First 6 weeks, but may occur later
- Symptoms of multiple-organ involvement
 - fever, rash, malaise, GI and respiratory symptoms are most common, but...
- No individual symptom will always be present

Risk Factors for Abacavir Hypersensitivity Reaction

Risk factors for abacavir hypersensitivity

- Not related to CD4+ count, viral load or dose
- No increased risk with protease inhibitor or NNRTI consistently identified
- Risk of suspected hypersensitivity reaction is decreased in
 - patients of African descent
 - Treatment-experienced or CDC Class C patients
 - male patients
- Frequency and clinical presentation are similar in children and adults
- Use of the hypersensitivity collection modules in the case report form resulted in higher odds of reporting hypersensitivity

Incidence of hypersensitivity in clinical trials using BID or QD abacavir

- **Hypersensitivity in CNA30021:**

- ABC BID (+ 3TC + EFV OAD): 7%
- ABC **QD** (+ 3TC + EFV OAD): 9%

- **Hypersensitivity in EPV40001:**

- ABC (BID)/3TC (BID), n = 4 (8%)
- ABC (BID)/3TC (OAD), n = 1 (2%)
- ABC (**QD**)/3TC (BID), n = 4 (8%)

→ Similar rates of hypersensitivity have been identified in clinical trials using BID or OAD abacavir

Incidence of ABC HSR in clinical trials using BID or QD ABC – Overlapping 95% CIs

- HSR in CNA30021*:

- **ABC BID:** 28/386 (7%; 95% CI (4.9%, 10.3%))
- **ABC QD:** 36/384 (9%; 95% CI (6.6%, 12.7%))

- Hypersensitivity to Abacavir European Label:

“In clinical studies with abacavir 600 mg once daily the reported rate of hypersensitivity remained within the range recorded for abacavir 300 mg twice daily.”

* Bowonwatanuwong C et al. 1st IAS 2001.
Gazzard B, et al. 43rd ICAAC 2003.

Double-Blind Studies Suggest over-reporting of events which represents the appropriate conservative management of hypersensitivity Reactions

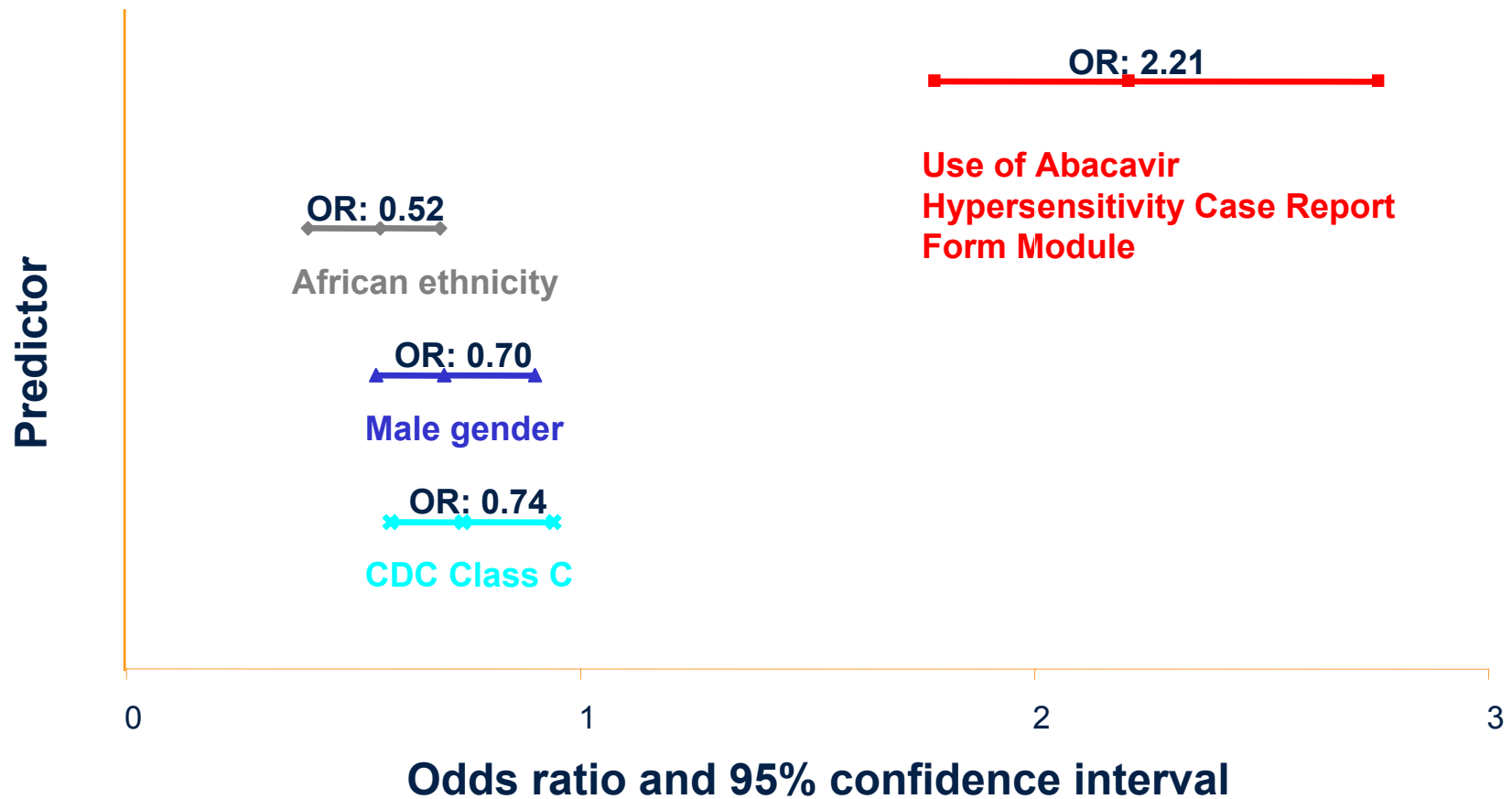
Blinded Study	Abacavir groups	Zidovudine or Indinavir
CNA3005	19/268 (7%)	6/265 (2%)
CNA30024	27/324 (8%)	10/325 (3%)
Total Cases	46/592 (7.8%)	16/590 (2.7%)

Cases in CNA30024 as reported by Investigators in the ABC HSR CRF Module

Interruptions in abacavir dosing are not associated with increased risk of hypersensitivity

- Therapy gaps of ≥ 2 days occurred in 74% (119/161) of patients
- Therapy gaps of ≥ 5 days occurred in 40% (64/161) of patients
- Incidence of hypersensitivity (2.5%, 4/161) was consistent with previous reports
- No increase in severity or mortality rate from abacavir hypersensitivity
- No evidence that interruption of therapy is associated with increased risk of hypersensitivity

Significant predictors for reporting hypersensitivity to abacavir (n = 7,818)



Genetic risk factors for abacavir hypersensitivity

- A genetic risk factor linked to the occurrence of abacavir hypersensitivity has been identified
- HLA-B*5701 is more common among patients who have a suspected hypersensitivity reaction to abacavir compared with those who do not

Genetic risk factors for abacavir hypersensitivity

- However HLA-B*5701 screening lacks sufficient predictive value to identify patients at risk for hypersensitivity to abacavir across diverse patient populations with a sensitivity of:
 - 48-60% in Whites, 8-16% in Blacks and 20-22% in Hispanics
 - Data indicates that a negative result in a test for HLA-B*5701 does not preclude the development of an allergic response to abacavir
- No other genetic markers have been found which identify patients at risk of abacavir hypersensitivity in all ethnic groups and both genders

HLA-B*5701 and pharmacogenetic screening

- HLA-B*5701 screening is being offered as a service by some institutions
- However, HLA-B*5701 screening to identify patients at a higher risk of abacavir hypersensitivity has not been validated in prospective clinical studies
- Because of the limitations of HLA-B*5701 as a predictive marker for ABC HSR, screening for this allele should never substitute for appropriate clinical vigilance and patient management in persons receiving therapy with Abacavir-containing products

HLA-B*5701 and pharmacogenetic screening

- Misuse of screening results could lead to an increase in serious outcomes for abacavir hypersensitivity
- If hypersensitivity cannot be ruled out it is important to *permanently discontinue abacavir-containing medication, regardless of the presence or absence of the HLA-B*5701 allele*
- Results of genetic tests for risk of abacavir hypersensitivity should never be used to support a drug re-challenge decision following a suspected hypersensitivity reaction
- *The clinical diagnosis of suspected hypersensitivity to abacavir therefore remains the basis for clinical decision making*

Management and Course of Action Abacavir Hypersensitivity Reaction

Management: counseling the patient

- Discuss symptoms
 - use the warning card as a tool to initiate discussion
 - package leaflet
- Have a plan to communicate in the event of a reaction
- It is essential that patients (parents and guardians of children) are aware of the signs and symptoms of abacavir hypersensitivity

Management of ABC hypersensitivity

- Patients and physicians must be aware of the signs and symptoms of abacavir hypersensitivity
- Advise the patient to call doctor if they suspect hypersensitivity or if symptoms consistent with hypersensitivity develop
- When in doubt, stop abacavir therapy
- Permanently discontinue abacavir after a diagnosis of hypersensitivity
- Retrieve abacavir from the patient
- After experiencing a hypersensitivity reaction to abacavir DO NOT substitute Trizivir[®], Ziagen[®] or Kivexa[®]

Management of the Acute Reaction

- **Discontinue abacavir:** Patient should return unused medication
- Assess the severity: vital signs
- **Supportive therapy** as indicated
 - Hospitalization in some cases
 - IV fluids with pressor agents for hypotension
 - Role of steroids or antihistamines not known

Hypersensitivity to abacavir – avoiding severe morbidity and mortality

- Continued dosing in the face of hypersensitivity reaction
→ worsening of symptoms
- Stopping abacavir → rapid resolution of symptoms
- Re-starting any abacavir-containing regimen after hypersensitivity reaction → more severe, potentially life-threatening events, including hypotension and death
- Rechallenge is contraindicated

Summary

- Patients and physicians must be aware of the signs and symptoms of abacavir hypersensitivity
- Discuss the symptoms of hypersensitivity with the patient
- Advise the patient to call you if symptoms consistent with hypersensitivity develop
- When in doubt, stop abacavir therapy

References

(sorted by Author name)

Bowonwatanuwong C. et al. A randomized, open label study to investigate abacavir (ABC) and lamivudine (3TC) as once daily (QD) components of a triple combination regimen (EPV40001). 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires, Abstract 4.

Cutrell A.G. et al. Updated clinical risk factor analysis of suspected hypersensitivity reactions to abacavir. *Annals of Pharmacotherapy* 2004;38:2171-2172.

Gazzard B.G. et al. Abacavir (ABC) once daily (OAD) plus lamivudine (3TC) OAD in combination with efavirenz (EFV) OAD is well-tolerated and effective in the treatment of antiretroviral therapy (ART) naive adults with HIV-1 infection (ZODIAC Study: CNA30021). ICAAC 2003, San Diego, Abstract H-1722b.

Haas D. et al. A Common *CYP2B6* Variant Is Associated with Efavirenz Pharmacokinetics and Central Nervous System Side Effects: AACTG Study NWCS214, CROI 2004, Abstract 133.

Hernandez J. et al. Diagnosis of Abacavir Hypersensitivity Reactions Among Patients Not Receiving Abacavir In Two Blinded Studies. *Antiviral Therapy* 2003;8:L88

Hernandez J. et al. Updated, Retrospective Clinical Risk Factor Analysis for Hypersensitivity Reactions to Abacavir in Over 9'000 Subjects Receiving BID or QD Abacavir in 37 Clinical Trials. The National Medical Association 2004 Annual Convention and Scientific Assembly, San Diego. Abstract 15.

Hernandez J. et al. Abacavir (ABC) has a similar safety profile when administered once daily (OAD) or twice daily (BID) in combination with lamivudine (3TC) and efavirenz (EFV) once daily to antiretroviral therapy (ART)-naïve, HIV-infected adults. XV International Aids Conference 2004, Bangkok. Poster TuPeB4521.

References

(sorted by Author name)

Hetherington S. et al. Hypersensitivity Reactions during Therapy with Abacavir: Analysis of 636 Cases for Clinical Presentation and Risk Factors. CROI 2000, Abstract 60.

Hertherington S. et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. Clinical Therapeutics 2001;23:1603-1614.

Hetherington S. et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. Lancet 2002;359:1121-1122.

Hughes A. 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.

Keiser P. et al. Comparison of symptoms of influenza A with abacavir-associated hypersensitivity reaction. Int. J. STD AIDS 2003;14:478-481.

Mallal S. et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. Lancet 2002;359:727-732.

Martin A. et al. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. PNAS 2004: 101:4180-4185.

Thompson M. et al. Interruptions in abacavir dosing are not associated with increased risk of hypersensitivity in the HEART (NZT4006) study. 40th ICAAC, Toronto, 2000. Abstract L-14.

Thurmond L.M. et al. Immunohistologic characterization of skin rash observed in patients on abacavir who experience a hypersensitivity reaction. 2nd International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, Toronto, Abstract P51.

Ziagen® (Abacavir)

Gekürzte Fachinformation / Brève information spécialisée

Indikation: Zur antiretroviralen Kombinationstherapie bei HIV-infizierten Patienten. **Dosierung:** Erwachsene: 300 mg 2-mal täglich oder 600 mg (zwei Tabletten) 1x täglich. Kinder (3 Mon. bis 12 J.): 8 mg/kg 2-mal täglich bis max. 600 mg täglich. **Spezielle D:** Nieren-/Leberinsuffizienz: Aufgrund fehlender Untersuchungen kann keine spezifische Dosierungsempfehlung angegeben werden. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber Abacavir oder gegen einen der Hilfsstoffe. **WARNUNG:** In klinischen Studien entwickelten ca. 5% der Patienten unter Abacavir eine Überempfindlichkeitsreaktion, einige dieser Fälle waren lebensbedrohlich und verliefen trotz Vorsichtsmassnahmen tödlich. Ziagen muss sofort abgesetzt werden, wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion nicht ausgeschlossen werden kann, auch wenn andere Diagnosen in Frage kommen. Trizivir, Ziagen oder jedes andere Abacavir-enthaltende Medikament (Ziagen, Trizivir, Kivexa) darf von Patienten, die eine Therapie aufgrund einer Überempfindlichkeitsreaktion abgebrochen haben, nie wieder eingenommen werden. Z. T. lebensbedrohlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen sind auch bei Patienten beschrieben, die Abacavir nach einer Unterbrechung erneut einnahmen, vorher jedoch keine Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion gezeigt hatten. **Vorsichtsmassnahmen:** Engmaschige Überwachung bei Nieren- oder Leberinsuffizienz. Ziagen Lösung ist bei angeborener Fruktoseintoleranz nicht geeignet. Über das Auftreten von Laktatazidose, die in manchen Fällen tödlich verlief und die üblicherweise mit Hepatomegalie und Hepatosteatose assoziiert war, wurde unter Behandlung mit Nukleosidanaloga berichtet. Die Behandlung sollte bei symptomatischer Hyperlaktatämie und metabolischer Azidose/Laktatazidose, progressiver Hepatomegalie oder rasch ansteigenden Transaminasespiegeln abgebrochen werden. Nukleosidanaloga sollten mit Vorsicht bei Patienten (vor allem adipösen Frauen) mit Hepatomegalie, Hepatitis oder anderen Risikofaktoren für eine Lebererkrankung angewendet werden. **Schwangerschaftskategorie:** Die sichere Anwendung von Ziagen während der Schwangerschaft wurde bisher nicht belegt. **Unerwünschte Wirkungen:** Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Abdominalschmerzen, orale Ulzera, Dispnoe, Halsschmerzen, Husten, Überempfindlichkeitsreaktion (s. KI), Hautausschlag, Kopfschmerzen, Parästhesien, Lymphopenie, erhöhte Leberfunktionswerte, Leberversagen, erhöhtes Kreatinin, Nierenversagen, Myalgie, selten Rhabdomyolyse, Arthralgie, erhöhte Kreatininphosphokinase, Fieber, Müdigkeit, allgemeines Krankheitsgefühl, Oedeme, Lymphadenopathie, Hypotonie, Konjunktivitis, Anaphylaxie, Pankreatitis, Laktatazidose, Lipodystrophie, sehr selten generalisierte motorische Schwäche (klinisch ähnlich einem Guillain-Barré Syndrom). **Interaktionen:** Die Wahrscheinlichkeit von Interaktionen mit antiretroviralen Proteasehemmern oder anderen Arzneimitteln, die über das P450-Enzymsystem abgebaut werden, ist gering. Der Abacavir-Metabolismus wird durch Ethanol verändert. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Methadon kann eine Neueinstellung nötig sein. **Abgabekategorie:** A.

Indication: Pour le traitement antirétroviral combiné chez les patients infectés par le VIH. **Posologie:** Adultes: 300 mg 2 fois par jour ou 600 mg (2 comprimés) une fois par jour. Enfants (3 mois à 12 ans): 8 mg/kg 2 fois par jour à max. 600 mg par jour. **P spéciale:** Insuffisance rénale/hépatique: Etant donné le manque de données à disposition, il n'est pas possible de fournir des recommandations de posologie spécifiques. **Contre-indications:** Hypersensibilité envers l'abacavir ou l'un des additifs. **AVERTISSEMENT:** Au cours des études cliniques, environ 5% des patients sous abacavir ont développé une réaction d'hypersensibilité, certains de ces cas ayant pris un cours sévère et, malgré les mesures de précaution, une issue mortelle. Ziagen doit être interrompu immédiatement si une réaction d'hypersensibilité ne peut être exclue, même si d'autres diagnostics peuvent être envisagés. Trizivir, Ziagen, Kivexa ou tout autre médicament contenant de l'abacavir ne doit plus jamais être administré à un patient ayant interrompu un traitement en raison d'une réaction d'hypersensibilité. Des réactions d'hypersensibilité très sévères, mettant parfois en jeu le pronostic vital, ont aussi été décrites chez des patients ayant pris de l'abacavir après avoir interrompu leur traitement sans avoir auparavant présenté le moindre symptôme d'hypersensibilité. **Mesures de précaution:** Surveillance étroite en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. Ziagen Solution ne convient pas en cas d'intolérance congénitale au fructose. Sous traitement par analogues des nucléosides, on a rapporté des cas d'acidose lactique d'issue parfois mortelle et associés en général à une hépatomégalie et à une hépatostéatose. Le traitement devrait être interrompu en cas d'hyperlactatémie symptomatique et d'acidose/lactacidose métabolique, d'hépatomégalie progressive ou de taux de transaminases s'élevant brusquement. Les analogues nucléosidiques devraient être utilisés avec précaution chez les patients (surtout les femmes obèses) présentant une hépatomégalie, une hépatite ou un autre facteur de risque de maladie hépatique. **Catégorie de grossesse:** La sécurité d'emploi de Ziagen pendant la grossesse n'a pas encore été démontrée. **Effets indésirables:** Nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, ulcères buccaux, dyspnée, maux de gorge, toux, réaction d'hypersensibilité (cf. CI), éruption cutanée, céphalées, paresthésies, lymphopénie, élévation des tests hépatiques, insuffisance hépatique, élévation de la créatinine, insuffisance rénale, myalgies, rarement rhabdomyolyse, arthralgies, élévation de la créatine-phosphokinase, fièvre, fatigue, sensation généralisée de malaise, oedèmes, lymphadénopathies, hypotension, conjonctivite, anaphylaxie, pancréatite, acidose lactique, lipodystrophie, très rarement faiblesse motrice généralisée (évoquant cliniquement un syndrome de Guillain-Barré). **Interactions:** La probabilité d'interactions avec des inhibiteurs des protéases ou d'autres médicaments métabolisés via le système enzymatique P450 est faible. Le métabolisme de l'abacavir est modifié par l'éthanol.

En cas d'administration simultanée de méthadone, un nouveau schéma de posologie peut être indiqué. **Catégorie de vente:** A.

Kivexa[®] (Abacavir 600mg+Lamivudin 300mg)

Gekürzte Fachinformation / Brève information spécialisée

Indikation: Zur antiretroviralen Kombinationstherapie der HIV-Infektion bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahre. **Dosierung:** 1 x täglich eine Filmtablette Kivexa. **Spezielle D: Niereninsuffizienz:** Kivexa wird nicht empfohlen für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <50ml/min. **Leberinsuffizienz:** Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung wird Kivexa nicht empfohlen, da eine Dosisverringerung erforderlich sein könnte. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber Abacavir, Lamivudin oder gegen einen der Hilfsstoffe, sowie bei mässiger bis schwerer Leberfunktionsstörung. **WARNUNG:** In klinischen Studien entwickelten ca. 5% der Patienten unter Abacavir eine Überempfindlichkeitsreaktion, einige dieser Fälle waren lebensbedrohlich und verliefen trotz Vorsichtsmassnahmen tödlich. Kivexa muss sofort abgesetzt werden, wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion nicht ausgeschlossen werden kann, auch wenn andere Diagnosen in Frage kommen. Patienten, die eine Therapie aufgrund einer Überempfindlichkeitsreaktion abgebrochen haben, dürfen nie wieder mit einem Abacavir enthaltenden Medikament (Kivexa, Ziagen oder Trizivir) behandelt werden. Z. T. lebensbedrohlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen sind sehr selten auch bei Patienten beschrieben, die Abacavir nach einer Unterbrechung erneut einnahmen, vorher jedoch keine Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion gezeigt hatten. **Vorsichtsmassnahmen:** Engmaschige Überwachung bei Nieren- oder Leberinsuffizienz. Über das Auftreten von Laktatazidose, die in manchen Fällen tödlich verlief und die üblicherweise mit Hepatomegalie und Hepatosteatose assoziiert war, wurde unter Behandlung mit Nukleosidanaloga berichtet. Die Behandlung sollte bei symptomatischer Hyperlaktatämie und metabolischer Azidose/Laktazidose, progressivern Hepatomegalie oder rasch ansteigenden Transaminasespiegeln abgebrochen werden. Nukleosidanaloga sollten mit Vorsicht bei Patienten (vor allem adipösen Frauen) mit Hepatomegalie, Hepatitis oder anderen Risikofaktoren für eine Lebererkrankung angewendet werden. **Schwangerschaft:** Kivexa wird nicht zur Anwendung in der Schwangerschaft empfohlen. Unerwünschte Wirkungen (häufig / sehr häufig): Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen/Krämpfe, Diarrhöe, Hautausschlag, Alopezie, Überempfindlichkeit, Anorexie, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Husten, nasale Symptome, Arthralgie, Muskelbeschwerden, Fieber, Lethargie, Müdigkeit, Unwohlsein. **Interaktionen:** Die Wahrscheinlichkeit von Interaktionen mit antiretroviralen Proteasehemmern oder anderen Arzneimitteln, die über das P450-Enzymsystem abgebaut werden ist gering. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Methadon kann eine Neueinstellung nötig sein. Lamivudin interagiert mit Trimetoprim (siehe auch Co-trimoxazol) und evtl. mit weiteren hauptsächlich über die Nieren ausgeschiedenen Medikamenten. **Abgabekategorie:** A.

Indications: En association à d'autres agents antirétroviraux, pour le traitement de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans. **Posologie:** Un comprimé filmé de Kivexa une fois par jour. **P spéciale:** Insuffisance rénale: L'administration de Kivexa n'est pas recommandée chez les patients ayant une clairance de la créatinine <50 ml/min. **Insuffisance hépatique:** L'administration de Kivexa n'est pas recommandée chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère, car elle risquerait d'imposer une réduction de la dose d'abacavir. **Contre-indications:** Hypersensibilité envers l'abacavir, la lamivudine ou l'un des additifs, ainsi que chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère. **AVERTISSEMENT:** Au cours des études cliniques, environ 5% des patients sous abacavir ont développé une réaction d'hypersensibilité, certains de ces cas ayant pris un cours sévère et, malgré les mesures de précaution, une issue mortelle. Kivexa doit être interrompu immédiatement si une réaction d'hypersensibilité ne peut être exclue, même si d'autres diagnostics peuvent être envisagés. Un patient ayant interrompu un traitement en raison d'une réaction d'hypersensibilité, ne doit plus jamais être traité par un médicament contenant de l'abacavir (Kivexa, Ziagen ou Trizivir). Des réactions d'hypersensibilité très sévères, mettant parfois en jeu le pronostic vital, ont très rarement été décrites chez des patients ayant pris de l'abacavir après avoir interrompu leur traitement sans avoir auparavant présenté le moindre symptôme d'hypersensibilité. **Mesures de précaution:** Surveillance étroite en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. Des cas d'acidose lactique (parfois mortelle), associée en général à une hépatomégalie et une stéatose hépatique, ont été signalés au cours du traitement par analogues nucléosidiques. Le traitement devrait être interrompu en cas d'hyperlactatémie symptomatique et d'acidose/lactacidose métabolique, d'hépatomégalie progressive ou de taux de transaminases s'élevant brusquement. Les analogues nucléosidiques devraient être utilisés avec précaution chez les patients (surtout les femmes obèses) présentant une hépatomégalie, une hépatite ou un autre facteur de risque de maladie hépatique. **Grossesse:** L'emploi de Kivexa pendant la grossesse n'est pas recommandé. **Effets indésirables (fréquent / très fréquent):** Nausées, vomissements, douleurs ou crampes abdominales, diarrhées, éruption cutanée, alopecie, réaction d'hypersensibilité, anorexie, céphalées, insomnie, toux, symptomatologie nasale, arthralgies, troubles musculaires, fièvre, léthargie, fatigue, malaise. **Interactions:** La probabilité d'interactions avec des inhibiteurs des protéases ou d'autres médicaments métabolisés via le système enzymatique P450 est faible. En cas d'administration simultanée de méthadone, un nouveau schéma de posologie peut être indiqué. Lamivudine interagit avec le triméthoprime (voir aussi co-trimoxazole) et potentiellement avec d'autres médicaments à élimination essentiellement rénale. **Catégorie de vente:** A.

Trizivir® (Abacavir 300mg + Zidovudin 300mg + Lamivudin 150mg)

Gekürzte Fachinformation / Brève information spécialisée

Indikation: Zur antiretroviralen Kombinationstherapie bei HIV-infizierten Erwachsenen. **Dosierung:** 1 Tablette 2 mal täglich. **Spezielle D:** Zur Dosisanpassung bei Leber- und/ oder Niereninsuffizienz verwenden Sie die Monopräparate (3TC resp. Retrovir AZT) **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber einen der Wirk- oder Hilfsstoffe, schwere Leber- und Niereninsuffizienz, neutrophile Granulozyten $< 0.75 \times 10^9/l$, Hämoglobin $< 7.5g/dl$, gleichzeitige Verabreichung hoher Dosen Co-trimoxazol. **WARNUNG:** In klinischen Studien entwickelten ca. 5% der Patienten unter Abacavir eine Überempfindlichkeitsreaktion, einige dieser Fälle waren lebensbedrohlich und verliefen trotz Vorsichtsmaßnahmen tödlich. Ziagen resp. Trizivir muss sofort abgesetzt werden, wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion nicht ausgeschlossen werden kann, auch wenn andere Diagnosen in Frage kommen. Trizivir, Ziagen oder jedes andere Abacavir-enthaltende Medikament darf von Patienten, die eine Therapie aufgrund einer Überempfindlichkeitsreaktion abgebrochen haben, nie wieder eingenommen werden. Z. T. lebensbedrohlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen sind auch bei Patienten beschrieben, die Abacavir nach einer Unterbrechung erneut einnahmen, vorher jedoch keine Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion gezeigt hatten. **Vorsichtsmassnahmen:** Die Therapie mit Trizivir sollte bei Verdacht auf Pankreatitis unverzüglich abgebrochen werden. Trizivir sollte bei Patienten mit gleichzeitiger HIV- und HBV-Infektion mit Vorsicht angewendet werden. Blutbildveränderungen sind häufig. Die hämatologischen Parameter sollen deshalb überwacht werden. Über das Auftreten von Laktatazidose, die in manchen Fällen tödlich verlief und die üblicherweise mit Hepatomegalie und Hepatosteatose assoziiert war, wurde unter Behandlung mit Nukleosidanaloga berichtet. Die Behandlung sollte bei symptomatischer Hyperlaktatämie und metabolischer Azidose/Laktatazidose, progressiver Hepatomegalie oder rasch ansteigenden Transaminasespiegeln abgebrochen werden. Nukleosidanaloga sollten mit Vorsicht bei Patienten (vor allem adipösen Frauen) mit Hepatomegalie, Hepatitis oder anderen Risikofaktoren für eine Lebererkrankung angewendet werden. **Schwangerschaftskategorie:** C. **Unerwünschte Wirkungen:** Überempfindlichkeitsreaktion (s. KI), Anämien, Neutropenie, Leukopenie, Panzytopenie mit Knochenmarksaplasie, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, periphere Neuropathien oder Parästhesien, Konvulsionen, sehr selten generalisierte motorische Schwäche (klinisch ähnlich einem Guillain-Barré Syndrom), Depression, Unwohlsein, Atembeschwerden, Husten, Arthralgie, Myalgie, Myopathie, selten Rhabdomyolyse, Fieber, grippeähnliche Symptome, Exanthem, Urtikaria, Pruritus, Pankreatitis, Anstieg der AST, ALT, Serumamylase und Bilirubin, Laktatazidose, Lipodystrophie. **Interaktionen:** Mit Trimethoprim, Medikamenten die hepatisch metabolisiert werden und evtl. mit hauptsächlich über die Nieren ausgeschiedenen Medikamenten. Der Abacavir-Metabolismus wird durch Ethanol verändert. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Methadon kann eine Neueinstellung nötig sein. Phenytoin-Spiegel müssen überwacht werden. **Verkaufskategorie:** A.

Indication: Pour le traitement antirétroviral combiné chez les patients adultes infectés par le VIH. **Posologie:** 1 comprimé 2 fois par jour. **P spéciale:** Pour adapter les doses en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale, utiliser les monosubstances (3TC resp. Retrovir AZT). **Contre-indications:** Hypersensibilité envers l'une des substances actives ou l'un des additifs, insuffisance hépatique ou rénale sévère, granulocytes neutrophiles $< 0,75 \times 10^9/l$, hémoglobine $< 7,5g/dl$, administration concomitante de doses élevées de co-trimoxazole. **AVERTISSEMENT:** Au cours d'études cliniques, env. 5% des patients ont développé sous abacavir une réaction d'hypersensibilité, certains de ces cas ayant menacé leur vie et entraîné une issue fatale malgré les mesures de précautions adoptées. Ziagen, resp. Trizivir, doivent être interrompus immédiatement, au cas où une réaction d'hypersensibilité ne peut être exclue, même si un autre diagnostic est envisageable. Trizivir, Ziagen ou tout autre médicament contenant de l'abacavir, ne doit plus jamais être repris par les patients ayant interrompu un traitement en raison d'une réaction d'hypersensibilité. Des réactions d'hypersensibilité menaçant parfois la vie ont également été observées chez des patients ayant repris leur traitement d'abacavir après interruption, même sans avoir présenté au préalable le moindre symptôme d'hypersensibilité. **Mesures de précaution:** Un traitement par Trizivir, en cas de suspicion de pancréatite, devrait être interrompu sans attendre. Trizivir doit être utilisé avec une prudence particulière en cas d'infection concomitante par VIH et HBV. Les altérations de la formule sanguine sont fréquentes. Pour cette raison, il convient de surveiller les paramètres hématologiques. On a rapporté au cours du traitement par analogues des nucléosides des cas d'acidose lactique ayant eu une issue fatale dans certains cas et qui étaient en général associés à une hépatomégalie et une hépatostéatose. En cas d'hyperlactatémie symptomatique, et d'acidose/acidose lactique métabolique, d'hépatomégalie progressive ou de taux de transaminases d'élévation rapide, le traitement devrait être interrompu. Les analogues des nucléosides doivent être utilisés avec précaution chez les patients (surtout les femmes obèses) atteints d'hépatomégalie, d'hépatite ou d'autre facteur de risque de maladie hépatique. **Catégorie de grossesse:** C. **Effets indésirables:** Réactions d'hypersensibilité (cf. CI), anémie, neutropénie, leucopénie, pancytopenie avec aplasie médullaire, nausées, vomissements, diarrhées, fatigue, céphalées, vertiges, neuropathies périphériques ou paresthésies, convulsions, très rarement faiblesse motrice généralisée (évoquant cliniquement un syndrome de Guillain-Barré), dépression, sensation de malaise, troubles respiratoires, toux, arthralgies, myalgies, myopathie, rarement rhabdomyolyse, fièvre, symptômes grippaux, exanthèmes, urticaire, prurit, pancréatite, élévation de l'AST, de l'ALT, de l'amylase sérique et de la bilirubine, acidose lactique, lipodystrophie. **Interactions:** Avec le triméthoprim, les médicaments métabolisés par le foie et, le cas échéant, ceux excrétés principalement par les reins. Le métabolisme de l'abacavir est modifié par l'éthanol. En cas de prise concomitante de méthadone, une réévaluation de son administration peut être nécessaire. Surveiller les taux de phénytoïne. **Catégorie de vente:** A.