



Datum: 03.09.2012
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43(0)505 55 –36258, DW.Fax-36207
E-Mail: ulrike.rehberger@ages.at
Unser Zeichen: 16c-120718-24819-A-PHV
Ihr Zeichen:

Betreff: Carbamazepin – hältige Arzneispezialitäten –Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf Daten aus Spontanberichten kam die CHMP Pharmacovigilance Working Party in der Sitzung vom Mai 2012 zu der Empfehlung, europaweit Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller Carbamazepin– hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen.

1. Fachinformation

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

[...]

Vor Therapiebeginn sollen Patienten mit Han-chinesischer und thailändischer Abstammung nach Möglichkeit auf das Vorhandensein von HLA-B*1502 getestet werden, da dieses Allel verlässlich auf das Risiko für schweres, Carbamazepin-induziertes Stevens-Johnson-Syndrom hinweist. (Siehe Information über Gentests und kutane Reaktionen in Abschnitt 4.4)

[...]

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[...]

Kutane Reaktionen

Während der Behandlung mit Carbamazepin wurde über schwere und manchmal tödlich verlaufende kutane Reaktionen einschließlich Toxische Epidermale Nekrolyse (TEN) und Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) berichtet. In Ländern mit einer hauptsächlich kaukasischen Bevölkerung wird geschätzt, dass diese Reaktionen bei 1-6 von 10.000 Neuanwendern



auftreten. In manchen asiatischen Ländern ist das geschätzte Risiko jedoch ungefähr 10 Mal höher.

Es gibt zunehmend Beweise für die Rolle der verschiedenen HLA Allele, als prädisponierende Faktoren für immunologische Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.2).

HLA-B*1502 Allele- bei Han-chinesischen, thailändischen und anderen asiatischen Populationen

Bei Patienten mit Han-chinesischer oder thailändischer Abstammung zeigte sich bei der Anwendung von Carbamazepin ein deutlicher Zusammenhang zwischen HLA-B*1502 und dem Risiko für die Entwicklung einer schwerwiegenden kutanen Reaktion bekannt als Stevens-Johnson-Syndrom (SJS). **Die Prävalenz für HLA-B 1502* ist bei Personen der Han-chinesischen oder thailändischen Bevölkerung ungefähr 10%.** Vor Beginn der Carbamazepin-Therapie sollen Patienten dieser Abstammung nach Möglichkeit auf das Vorhandensein dieses Allels getestet werden (**siehe Abschnitt 4.2**). Wenn bei einem dieser Patienten ein positives Ergebnis vorliegt, darf mit der Therapie von Carbamazepin nicht begonnen werden, außer es gibt keine andere Therapiemöglichkeit. Bei Patienten, bei denen das Ergebnis für HLA-B 1502* negativ ausfällt, ist das Risiko für das Auftreten von SJS gering, allerdings kann diese Reaktion trotzdem selten auftreten.

Aufgrund geringer Daten kann nicht genau gesagt werden, ob alle Patienten süd-ost-asiatischer Abstammung von diesem Risiko betroffen sind.

Das Allel HLA-B*1502 konnte nicht mit dem Auftreten von SJS in der kaukasischen Bevölkerung in Verbindung gebracht werden.

Es gibt einige Daten die auf ein erhöhtes Risiko für schwere Carbamazepin-assoziierte TEN/SJS in anderen asiatischen Populationen hinweisen. Aufgrund der Prävalenz für dieses Allel in anderen asiatischen Populationen (z.B. ungefähr 15% auf den Philippinen und in Malaysia) kann bei Risikogruppen ein Gentest für das Vorhandensein von HLA-B*1502 in Betracht gezogen werden.

Die Prävalenz für das Allel HLA-B*1502 ist z.B. bei Personen europäischer Herkunft, Afrikanern, einem Teil der hispanischen Bevölkerung und bei Japanern und Koreanern vernachlässigbar (<1%).

HLA-A*3101 Allel-Personen europäischer Herkunft und japanische Bevölkerung

Bei Personen europäischer Herkunft und bei Japanern gibt es einige Daten die darauf hindeuten, dass HLA-A*3101 mit einem erhöhten Risiko für Carbamazepin-induzierte, kutane Nebenwirkungen einschließlich SJS, TEN, Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) oder weniger schwerem, akutem, generalisiertem, pustulösem Exanthem (AGEP) und makulo-papulösem Ausschlag in Zusammenhang steht (siehe Abschnitt 4.8).

Die Häufigkeit für das Vorhandensein des Allels HLA-A*3101 schwankt sehr stark zwischen den ethnischen Populationen. In der europäischen Bevölkerung liegt die Prävalenz für das Allel HLA-A*3101 bei 2-5% und in der japanischen Bevölkerung ungefähr bei 10%.

Das Vorhandensein des Allels HLA-A*3101 kann das Risiko für Carbamazepin-induzierte kutane Reaktionen (meist wenig schwerwiegend) von 5,0% bei der allgemeinen Bevölkerung auf 26,0% bei Personen europäischer Abstammung erhöhen, während seine Abwesenheit das Risiko von 5,0% auf 3,8% reduzieren kann.

Es gibt keine ausreichenden Daten um ein HLA-A*3101-Screening vor Beginn einer Carbamazepin-Therapie zu empfehlen.

Wenn bekannt ist, dass Patienten europäischer Herkunft oder japanischer Abstammung HLA-A*3101 positiv sind, kann die Anwendung von Carbamazepin in Betracht gezogen werden, wenn erwartet wird, dass der Nutzen die Risiken überwiegt.

[...]

4.8 Nebenwirkungen

Es gibt zunehmend Beweise hinsichtlich des Zusammenhangs von genetischen Markern und dem Auftreten von kutanen Nebenwirkungen wie SJS, TEN, DRESS, AGEP und makulopapulösem Ausschlag. Bei japanischen und europäischen Patienten gibt es Berichte, dass diese Reaktionen mit der Anwendung von Carbamazepin und dem Vorhandensein des Allels HLA-A*3101 in Zusammenhang stehen. Bei einem anderen Marker, HLA-B*1502 hat sich ein deutlicher Zusammenhang mit dem Auftreten von SJS und TEN bei Personen mit Han-chinesischer, thailändischer Abstammung oder Personen mit einer Abstammung aus einigen anderen asiatischen Ländern gezeigt (für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

2. Gebrauchsinformation

Unter **2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von X beachten?**

[...]

Bei der Anwendung von Carbamazepin wurde von schweren Hautausschlägen (Stevens-Johnson-Syndrom, Toxische Epidermale Nekrolyse) berichtet. Der Ausschlag geht häufig mit Geschwüren in Mund, Hals, Nase und dem Genitalbereich und mit Konjunktivitis (rote und geschwollene Augen) einher. Diesen schwerwiegenden Hautausschlägen gehen häufig grippeähnliche Symptome wie Fieber, Kopfschmerzen, Schmerzen im Körper (grippale Symptome) voraus. Der Ausschlag kann zu großflächiger Blasenbildung und Schälung der Haut führen. Das größte Risiko für das Auftreten schwerer Hautreaktionen besteht innerhalb der ersten Monate der Behandlung.

Diese schwerwiegenden Hautreaktionen können bei Personen aus asiatischen Ländern häufiger auftreten. Das Risiko für das Auftreten dieser Reaktionen kann bei Patienten Han-chinesischer oder thailändischer Abstammung durch Testen einer Blutprobe bestimmt



werden. Ihr Arzt sollte in der Lage sein sie zu beraten ob ein Bluttest vor der Anwendung von Carbamazepin notwendig ist.

Wenn sich bei Ihnen ein Ausschlag oder eine der beschriebenen Hautreaktionen entwickelt, beenden Sie die Einnahme von Carbamazepin und suchen Sie umgehend Ihren Arzt auf.

[...]

