

**PhVWP report on Risk of Carbamazepine induced cutaneous reactions - association with HLA-A\*3101 allele in European and Japanese patients and update of recommendation on testing for HLA-B\*1502 allele in some Asian populations**  
**Agreed by PhVWP July 2012**

**English wording to be implemented**

(Additions are in **bold** and deletions are in strikethrough)

**SmPC**

*Section 4.2*

[...]

Before deciding to initiate treatment, patients of Han Chinese and Thai origin should whenever possible be screened for HLA-B\*1502 as this allele strongly predicts the risk of severe carbamazepine-associated SJS (**See information on genetic testings and cutaneous reactions in section 4.4**).

[...]

*Section 4.4:*

[...]

*Cutaneous reactions*

**Serious and sometimes fatal cutaneous reactions including toxic epidermal necrolysis (TEN) and Stevens-Johnson syndrome (SJS) have been reported during treatment with carbamazepine. These reactions are estimated to occur in 1-6 per 10 000 new users in countries with mainly Caucasian populations, but the risk in some Asian countries is estimated to be about 10 times higher.**

**There is growing evidence of the role of different HLA alleles in predisposing patients to immune-mediated adverse reactions (see section 4.2).**

*HLA-B\*1502 allele - in Han Chinese, Thai and other Asian populations*

HLA-B\*1502 in individuals of Han Chinese and Thai origin has been shown to be strongly associated with the risk of developing the severe cutaneous reactions known as Stevens-Johnson syndrome (SJS) when treated with carbamazepine. **The prevalence of HLA-B\*1502 carrier is about 10% in Han Chinese and Thai populations.** Whenever possible, these individuals should be screened for this allele before starting treatment with carbamazepine (**see section 4.2**). If these individuals test positive, carbamazepine should not be started unless there is no other therapeutic option. Tested patients who are found to be negative for HLA-B\*1502 have a low risk of SJS, although the reactions may still rarely occur.

~~It is not definitely known whether all individuals of south-east asian ancestry are at risk due to lack of data.~~

~~The allele HLA-B\*1502 has been shown not to be associated to SJS in the Caucasian population.~~

**There are some data that suggest an increased risk of serious carbamazepine-associated TEN/SJS in other Asian populations. Because of the prevalence of this allele in other Asian populations (e.g. above**

15% in the Philippines and Malaysia), testing genetically at risk populations for the presence of HLA-B\*1502 may be considered.

The prevalence of the HLA-B\*1502 allele is negligible in e.g. European descent, African, Hispanic populations sampled, and in Japanese and Koreans (< 1%).

***HLA-A\*3101 allele - European descent and Japanese populations***

There are some data that suggest HLA-A\*3101 is associated with an increased risk of carbamazepine induced cutaneous adverse drug reactions including SJS, TEN, Drug rash with eosinophilia (DRESS), or less severe acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) and maculopapular rash (see section 4.8) in people of European descent and the Japanese.

The frequency of the HLA-A\*3101 allele varies widely between ethnic populations. HLA-A\*3101 allele has a prevalence of 2 to 5% in European populations and about 10% in Japanese population.

The presence of HLA-A\*3101 allele may increase the risk for carbamazepine induced cutaneous reactions (mostly less severe) from 5.0% in general population to 26.0% among subjects of European ancestry, whereas its absence may reduce the risk from 5.0% to 3.8%.

There are insufficient data supporting a recommendation for HLA-A\*3101 screening before starting carbamazepine treatment.

If patients of European descent or Japanese origin are known to be positive for HLA-A\*3101 allele, the use of carbamazepine may be considered if the benefits are thought to exceed risks.

[...]

***Section 4.8:***

[...]

There is increasing evidence regarding the association of genetic markers and the occurrence of cutaneous ADRs such as SJS, TEN, DRESS, AGEP and maculopapular rash. In Japanese and European patients, these reactions have been reported to be associated with the use of carbamazepine and the presence of the HLA-A\*3101 allele. Another marker, HLA-B\*1502 has been shown to be strongly associated with SJS and TEN among individuals of Han Chinese, Thai and some other Asian ancestry (see sections 4.2 and 4.4 for further information).

[...]

(Additions are in **bold** and deletions are in strikethrough)

## **PIL**

Under “Before taking your medicine”:

[...]

**Serious skin rashes (Stevens- Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis) have been reported with the use of carbamazepine. Frequently, the rash can involve ulcers of the mouth, throat, nose, genitals and conjunctivitis (red and swollen eyes). These serious skin rashes are often preceded by influenza-like symptoms fever, headache, body ache (flu-like symptoms). The rash may progress to widespread blistering and peeling of the skin. The highest risk for occurrence of serious skin reactions is within the first months of treatment.**

**These serious skin reactions can be more common in people from some Asian countries. The risk of these reactions in patients of Han Chinese or Thai origin may be predicted by testing a blood sample of these patients. Your doctor should be able to advise if a blood test is necessary before taking carbamazepine.**

**If you develop a rash or these skin symptoms, stop taking carbamazepine and contact your doctor immediately.**

[...]

PhVWP/CMD(H) vedtaget SPC og PIL ordlyd vedtaget juli 2012.

**Risiko for carbamazepin-inducerede hudreaktioner hos europæiske og japanske patienter med HLA-A\* 3101 allel og opdateret anbefaling af test for HLA-B\*1502 allel i nogle asiatiske populationer**

**Dansk ordlyd, der skal implementeres**

(Tilføjelser er i **fed** og slettet tekst er overstreget)

**SPC**

**Pkt. 4.2**

[...]

Før det besluttes at påbegynde behandlingen, bør patienter af hankinesisk eller thailandsk oprindelse screenes for HLA-B\*1502, da denne allel i høj grad kan forudsige risikoen for det alvorlige carbamazepin-associerede Stevens-Johnson syndrom (**se information om gen test og hudreaktioner i pkt 4.4**).

[...]

**Pkt. 4.4**

[...]

**Hudreaktioner**

Alvorlige og nogle gange fatale hudreaktioner inklusiv toksisk epidermal nekrolysis (TEN) og Stevens-Johnson syndrom (SJS) har været rapporteret under behandling med carbamazepin. Disse reaktioner er estimeret til at forekomme hos 1-6 af 10.000 nye brugere i lande med hovedsagelig kaukasisk befolkning, men risikoen i nogle asiatiske lande er estimeret til at være omkring 10 gange højere.

Meget tyder efterhånden på, at visse HLA-alleler har betydning for, hvor disponerede patienter er for at få immun-medierede bivirkninger (se pkt. 4.2).

**HLA-B\*1502 allel – personer af hankinesisk, thailandsk og anden asiatisk oprindelse**

Forekomsten af HLA-B\*1502 hos personer af hankinesisk eller thailandsk oprindelse er i høj grad forbundet med risiko for at udvikle de alvorlige hudreaktioner, der er kendt som Stevens-Johnson syndrom, når disse personer behandles med carbamazepin. **Forekomsten af HLA-B\*1502-allelen er omkring 10 % i en hankinesisk eller thailandsk population.** Hvis det er muligt, bør disse personer screenes for allelen, før behandling med carbamazepin påbegyndes (**se pkt. 4.2**). Hvis personerne testes positive, bør behandling med carbamazepin ikke påbegyndes, medmindre der ikke er nogen anden behandlingsmulighed. Testede patienter, som findes negative for HLA-B\*1502, har en lav risiko for at få Stevens-Johnson syndrom, selv om reaktionerne stadig meget sjældent kan ske.

Man ved ikke med sikkerhed, om alle personer af sydøstasiatisk oprindelse har risikoen, da der savnes data for dette.

Det er vist, at allelen HLA-B\*1502 ikke er forbundet med Stevens-Johnson-syndrom i den kaukasiske befolkning.

Nogle data tyder på en øget risiko for alvorlige carbamazepin-associerede tilfælde af TEN / SJS i andre asiatiske befolkningsgrupper. På grund af hyppigheden af HLA\*1502-allelen i andre asiatiske befolkningsgrupper (f.eks. over 15% hos Filippinerne og Malaysia), bør gen test for tilstedeværelsen af denne allel overvejes hos risiko befolkningen.

Forekomsten af HLA-B\*1502-allelen er ubetydelig i fx europæisk, afrikansk, latinamerikansk befolkning og hos japanere og koreanere (<1%).

#### **HLA-A \* 3101 allel - europæisk og japansk afstamning**

Nogle data tyder på, at HLA-A\*3101 er forbundet med en øget risiko for carbamazepin-inducerede kutane bivirkninger, herunder SJS, TEN, lægemiddel-associeret udslæt med eosinofili (DRESS), eller den mindre alvorlige akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) og makulopapulært udslæt (se pkt. 4.8) hos individer af europæisk og japansk afstamning.

Hyppigheden af HLA-A\*3101-allelen varierer meget mellem etniske befolkningsgrupper. HLA-A\*3101-allelen har en prævalens på 2 til 5 % i den europæiske befolkning og omkring 10 % i den Japanske befolkning.

Tilstedeværelsen af HLA-A\*3101-allelen kan øge risikoen for carbamazepin-inducerede hudreaktioner (for det meste mindre alvorlige) fra 5 % i den samlede befolkning til 26 % blandt personer af europæisk afstamning, hvorimod dens fravær reducerer risikoen fra 5% til 3,8 %.

Der er utilstrækkelige data til at understøtte en anbefaling for HLA-A\*3101 screening før behandling med carbamazepin.

Hvis patienter af europæisk eller japansk oprindelse vides at være positiv for HLA-A\*3101 allel, bør anvendelsen af carbamazepin kun overvejes, hvis fordelene menes at overstige risikoen.

[...]

#### **Pkt. 4.8:**

[...]

Genetiske markører er i stigende grad blevet forbundet med forekomsten af kutane bivirkninger såsom SJS, TEN, DRESS, AGEP og makulopapulært udslæt. Hos japanske og europæiske patienter var disse reaktioner forbundet med anvendelse af carbamazepin og tilstedeværelsen af HLA-A\*3101-allelen. En anden markør, HLA-B\*1502 har vist sig at være stærkt forbundet med SJS og TEN blandt personer af hankinesisk, thailandsk og visse andre asiatisk herkomst (se pkt. 4.2 og 4.4 for yderligere information).

[...]

(Tilføjelser er i **fed** og slettet tekst er overstreget)

## **PIL**

Under pkt. 2 "Advarsler og forsigtighedsregler":

[...]

**Alvorlige hududslæt (Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse) er set ved brug af carbamazepin. Ofte kan udslættet give sår i munden, hals, næse, kønsorganer og konjunktivitis (røde og hævede øjne). Disse alvorlige hududslæt indledes ofte med influenza-lignende symptomer som feber, hovedpine, smerter i kroppen. Udslættet kan udvikle sig til en omfattende blæredannelse og afskalning af huden. Den største risiko for forekomst af alvorlige hudreaktioner er inden for de første måneder af behandlingen.**

**Disse alvorlige hudreaktioner kan være mere almindelige hos personer fra visse asiatiske lande. Risikoen for disse reaktioner hos patienter af hankinesisk eller thailandsk oprindelse kan forudsiges ved at tage en blodprøve af disse patienter. Din læge vil rådgive om hvorvidt en blodprøve er nødvendig, før du tager carbamazepin.**

**Hvis du udvikler udslæt eller de nævnte hud symptomer, skal du stoppe med at tage carbamazepin og kontakte din læge straks.**

[...]