

Annex I

PhVWP report on the association of oxcarbazepine (Trileptal) with risk of hypersensitivity adverse drug reactions potentially associated with the alleles HLA-A*3101 HLA-B*1502

Agreed by PhVWP June 2012

English wording to be implemented

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

SmPC

Section 4.4

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 chemical structure of oxcarbazepine is similar to that of carbamazepine, and it is possible that patients who are positive for HLA-B*1502 may also be at risk for SJS after treatment with oxcarbazepine. There are some data that suggest that such an association exists also for oxcarbazepine. 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 or screening for a chemically-related compounds active substance should be considered. If patients of these origins are tested positive for HLA-B*1502 allele, the use of [drug] may be considered if the benefits are thought to exceed risks.**

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 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 or chemically-related compounds treatment.

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

PIL

The risk of serious skin reactions in patients of Han Chinese or Thai origin associated with carbamazepine or chemically-related compounds 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 oxcarbazepine.

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

Oxcarbazepin (Trileptal) og risiko for overfølsomheds reaktioner muligvis forbundet med allelerne HLA-A*3101 og HLA-B*1502

Dansk ordlyd, der skal implementeres

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

SPC

Pkt. 4.4

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. **Den kemiske struktur af oxcarbazepin ligner carbamazepins, og det er muligt, at patienter, der er positive for HLA-B*1502, også kan være i risiko for at udvikle SJS efter behandling med oxcarbazepin.** Nogle data tyder på, at sådan en forbindelse findes for oxcarbazepin. **Omkring 10 % af personer af hankinesisk eller thailandsk oprindelse er bærere af HLA-B*1502-allelen.** Hvis det er muligt, bør disse personer screenes for allelen, før behandling med carbamazepin eller **kemisk beslægtede aktive stoffer** påbegyndes.

Hvis patienter i disse befolkningsgrupper testes positive for HLA-B*1502-allelen, bør anvendelsen af [lægemiddel] kun overvejes, hvis fordelene opvejer risikoen.

På grund af hyppigheden af HLA*1502-allelen i andre asiatiske befolkningsgrupper (f.eks. over 15% i 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 de 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 eller kemisk beslægtede lægemidler.

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

PIL

Risikoen for alvorlig hudreaktioner hos patienter af hankinesisk eller thailandsk oprindelse, som tager carbamazepin eller kemisk beslægtede lægemidler kan forudsiges ved at tage en blodprøve af disse patienter. Din læge vil rådgive om hvorvidt en blodprøve er nødvendig, før du tager oxcarbazepin.