

Bekanntmachung über die Registrierung und Zulassung von Arzneimitteln

vom 4. September 2008

Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II

Carbamazepin-haltige Arzneimittel, Stevens-Johnson-Syndrom bei bestimmten Personen asiatischer Herkunft (Genvariante HLA-B*1502)

Die Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (PhVWP) des CHMP und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) halten Änderungen in den Produktinformationen von Carbamazepin-haltigen Arzneimitteln für erforderlich, um auf das vorhersehbare Risiko für das Auftreten schwerer Hautreaktionen bei bestimmten Bevölkerungsgruppen hinzuweisen.

Grundlage für die für notwendig erachteten Änderungen in den Produktinformationen sind vier Studien, die ein stark erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Stevens-Johnson-Syndroms bei der Anwendung von Carbamazepin-haltigen Arzneimitteln bei Personen chinesischer/ asiatischer Herkunft mit dem Allel HLA-B*1502 zeigten.

Auf den Bewertungsbericht der PhVWP vom Juni 2008 wird verwiesen. Er ist auf der Homepage des BfArMs (<http://www.bfarm.de>) unter „Pharmakovigilanz/ Stufenplanverfahren/ Antiepileptika/ Carbamazepin und SJS/ PhVWP Assessment Report“ zu finden.

Hiermit erhalten die pharmazeutischen Unternehmer, die im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes (AMG) Zulassungen für Carbamazepin-haltige Arzneimittel haben, im Rahmen einer schriftlichen Anhörung nach dem Stufenplan Gelegenheit zur Stellungnahme **innerhalb von sechs Wochen nach Bekanntmachung im Bundesanzeiger** zu dem im Folgenden dargestellten Sachverhalt. Aufgrund der Vielzahl der betroffenen Arzneimittel wird gebeten, Stellungnahmen mit den Verbänden der pharmazeutischen Industrie zu koordinieren und nach Möglichkeit eine gemeinsame Stellungnahme in zweifacher Ausfertigung und **unter Angabe des unten angeführten Aktenzeichens** an das BfArM einzureichen.

Die für erforderlich gehaltenen englischsprachigen Texte lauten:

Summary of Product Characteristics (SPC)

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 section 4.4)”

Section 4.4:

“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. Whenever possible, these individuals should be screened for this allele before starting treatment

with carbamazepine. 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 very 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.”

Package Leaflet (PL)

Before taking your medicine / Take special care with [PRODUCT NAME]

“Serious skin side effects can rarely occur during treatment with [PRODUCT NAME]. This risk can be predicted with a blood sample in people of Chinese and Thai origin. Discuss this with your doctor before taking [PRODUCT NAME] if you are of such origin.”*

Das BfArM sieht folgende deutsche Übersetzungen vor:

Fachinformation

Abschnitt 4.2

„Vor der Entscheidung zur Behandlung mit Carbamazepin sollten Patienten, die von Han Chinesen oder Thailändern abstammen, genetisch auf HLA-B*1502 untersucht werden, wenn dies irgendwie möglich ist. Denn dieses Allel ist ein starker Prädiktor für das Risiko für das Auftreten eines schweren Stevens-Johnson-Syndroms bei einer Behandlung mit Carbamazepin. (siehe Abschnitt 4.4)“

Abschnitt 4.4

„Es wurde nachgewiesen, dass das Vorhandensein des Allels HLA-B*1502 bei Personen, die von Han Chinesen oder Thailändern abstammen, stark mit dem Risiko des Auftretens schwerer Hautreaktionen, und zwar des Stevens-Johnson-Syndroms, verbunden ist. Diese Personen sollten vor Beginn der Therapie mit Carbamazepin genetisch auf dieses Allel hin untersucht werden, wenn dies irgendwie möglich ist. Wenn der Test positiv ausfällt, sollte die Behandlung mit Carbamazepin nicht begonnen werden, es sei denn, es steht keine andere Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung. Getestete Personen, bei denen kein HLA-B*1502 gefunden wurde, haben ein geringes Risiko für das Auftreten des Stevens-Johnson-Syndroms; dennoch können diese Reaktionen sehr selten auftreten.

Aufgrund fehlender Daten ist nicht sicher, ob dieses Risiko auf alle Südostasiaten zutrifft. Bei der kaukasischen Bevölkerung hat das Allel HLA-B*1502 kein erhöhtes Risiko für das Auftreten des Stevens-Johnson-Syndroms gezeigt.“

Packungsbeilage

Was müssen Sie vor der Einnahme von < > beachten/ Besondere Vorsicht bei der Einnahme von < >

„Schwere Hautreaktionen können selten während der Behandlung mit < > auftreten. Das Risiko kann durch einen Bluttest erkannt werden bei Personen, die han-chinesischer oder thailändischer Abstammung sind. Besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Einnahme von < > beginnen, wenn Sie han-chinesische oder thailändische Vorfahren haben.“

Ein weiteres Vorgehen nach dem Stufenplan und damit ein kostenpflichtiger Bescheid kann vermieden werden, wenn dem BfArM unter Bezug auf das unten genannte Aktenzeichen **innerhalb der Anhörungsfrist** verbindlich mitgeteilt wird, dass die Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen für die betroffenen Arzneimittel **wörtlich** übernommen werden. Zum Verfahrensablauf wird auf die BfArM-Homepage unter „Pharmakovigilanz/ Stufenplanverfahren/ Antiepileptika/ Carbamazepin und SJS/ Hinweise für pharmazeutische Unternehmer/“ verwiesen. Dort sind Formblätter zur Einreichung der Änderungsanzeigen/ Variations für Arzneimittel, die im gegenseitigen Anerkennungsverfahren, dezentral oder rein national zugelassen sind, verfügbar. Es wird gebeten, diese **Formblätter zu verwenden**.

Abschließend wird darauf hingewiesen, dass die Inhaber von Arzneimittelzulassungen aufgrund der Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes verpflichtet sind, unabhängig von einschränkenden Entscheidungen der Bundesoberbehörde im Rahmen ihrer Eigenverantwortung ihre Produkte nach dem jeweiligen wissenschaftlichen Erkenntnisstand herzustellen und mit diesem Standard in den Verkehr zu bringen sowie eventuell notwendige Vorsichtsmaßnahmen zum frühestmöglichen Zeitpunkt durchzuführen.

Aktenzeichen: 75.02-3822-V11727/228359/08
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53113 Bonn

Bonn, den 04. September 2008
Professor Dr. Johannes Löwer