

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for kaliumparaaminobenzoat er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

DRESS

Litteraturen omfatter to veldokumenterede DRESS-tilfælde i forbindelse med anvendelse af Potaba. I begge tilfælde fra litteraturen ses en tæt tidsmæssig forbindelse og positiv dechallenge.

Potassium-paraaminobenzoic acid (Potaba®)-associated DRESS syndrome

Antje Viehweg, Annette Stein, Andrea Bauer, Petra Spornraft-Ragaller, Dermatitis.Sep-Oct 2013;24(5):257-8. doi: 10.1097/DER.0b013e3182a5d880.

I det første tilfælde beskrives en 73-årig mand, der udviklede generaliseret udslæt med eosinofili og forhøjede aminotransferaser to uger efter påbegyndelse af oral behandling med Potaba. Viral hepatitis blev udelukket, og Epstein-Barr-virus og cytomegalovirus blev også udelukket. Ifølge forfatterne var de tre hovedkriterier for DRESS iht. RegiSCAR opfyldt. Derudover viste resultatet af hudbiopsien et billede, der var foreneligt med en lægemiddelreaktion. Efter ophør af Potaba og påbegyndelse af kortikosteroider fortog hudreaktionen sig hurtigt, og leverenzymene blev normale igen 10 uger efter debut af eksantem.

Potassium Para-aminobenzoate (Potaba) induced DRESS syndrome. A case report

Georgiadis C., Gkekas C., Kalyvas V., Symeonidis E.N., Papadopoulos D., Malioris A., Papathanasiou M.; HELLENIC UROLOGY VOLUME 31 | ISSUE 2

I det andet tilfælde beskrives en 45-årig mand med en upåfaldende sygehistorie; han tog ingen medicin og havde ingen allergier. Seks uger efter påbegyndelse af Potaba udviklede han feber og generaliseret kløende morbilliformt udslæt, der gradvist blev diffust og dækkede hans krop og øvre ekstremiteter. Han havde også cervikal lymfadenopati og symptomer på gulsot, og hans laboratorieprøver viste signifikante tegn på perifer eosinofili og leverskade. Viral hepatitis blev udelukket, og Epstein-Barr-virus og cytomegalovirus blev også udelukket. Ifølge forfatterne kunne man i henhold til RegiSCAR-kriterierne (tabel 2) og ud fra patientens sygehistorie stille diagnosen lægemiddelinduceret overfølsomhedsreaktion med visceral involvering relateret til Potaba. Efter seponering af Potaba og administration af kortikosteroider i høj dosis reagerede han hurtigt, og hans symptomer begyndte at bedres inden for 5 dage efter påbegyndelse af kortikosteroidbehandling. Hans aminotransferaser var vendt tilbage til normalt niveau på dag 18. Fire uger efter seponering af Potaba var han kommet sig helt.

Ud fra de tilgængelige data om risikoen for lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) fra de to tilfælde i litteraturen, herunder både en tæt tidsmæssig forbindelse og positiv dechallenge, vurderer *Lead Member State*, at en årsagssammenhæng mellem Potaba og DRESS i det mindste er en rimelig mulighed. *Lead Member State* konkluderede, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder kaliumparaaminobenzoat, bør ændres i overensstemmelse hermed.

Overfølsomhedsreaktion, herunder immunallergisk hepatitis

Indehaveren af markedsføringstilladelse fremlagde en kort vurdering af 35 hypersensitivitetsrelaterede tilfælde (34 mænd og 1 kvinde). Indehaveren af markedsføringstilladelse anså alle 35 tilfælde for at være valide, ligesom årsagssammenhængen ansås som mulig med henvisning til farmakologien og den tidsmæssige forbindelse i alle casene:

"Hvad angår plausibilitet, synes case DE-CHEPLA-C20131483 (et tilfælde fra litteraturen) at være den mest overbevisende. Ud over positiv dechallenge og positiv rechallenge rapporterede forfatterne også om positive resultater for allergitest samt om en hudbiopsi, der var histologisk forenelig med akut eksantem og kontakteksem. Symptombegyndelse ved rechallenge (dissemineret erytematøst udslæt) sås efter 3 dage, sammenholdt med 4 uger for den første episode (generaliseret udslæt), hvilket peger på immunologisk sensibilisering. Ud fra det rapporterede hændelsesforløb ser det desuden ud til, at behandling med methylprednisolon (et kortikosteroid med potente immunsuppressive og antiinflammatoriske egenskaber) efter den anden episode har været effektivt. Dette understøtter yderligere en immunologisk medieret hypersensitivitet som årsag til de indberettede reaktioner. Blandt

de tilfælde, der blev anset som alvorlige, har case DE-CHEPLA- C20131519 (indberettet af en læge) en tilsvarende grad af plausibilitet med gentagen positiv dechallenge og positiv rechallenge, ligesom det fremgik af rapporten, at behandling med antihistaminer og kortikosteroider førte til restitution. I casen DE-CHEPLA-C20181765 (indberettet af en forbruger) blev der rapporteret om det samme symptom (nældefeber) for 3 separate episoder med anvendelse af POTABA-GLENWOOD®. I de sidste to episoder sås en meget tæt tidsmæssig forbindelse (2 dage) mellem behandlingsstart og symptomdebut sammenholdt med den første episode (6 uger), hvilket peger på immunologisk sensibilisering svarende til case DE-CHEPLA-C20131483.

Generelt viser denne kumulative gennemgang, at der er et signifikant antal caserapporter med en plausibel sammenhæng mellem administration af POTABA-GLENWOOD® og overfølsomhedsreaktioner, idet der i 43 % af tilfældene er rapporteret om positiv dechallenge, positiv rechallenge og/eller positiv allergitest til yderligere understøttelse af en årsagssammenhæng."

Hvad angår hepatobiliære reaktioner, omfattede i alt 16 af de overfølsomhedsrelaterede tilfælde også leverpåvirkning, idet 10 tilfælde omfattede forhøjede leverenzymen (forskellig specificitet), 3 tilfælde omfattede hepatitis, og 3 tilfælde omfattede leverskade, hepatocellulær skade eller leverforstyrrelse. Der var et overlap mellem forskellige former for udslæt og leverpåvirkning i 8 tilfælde. Der blev også rapporteret om leverrelaterede reaktioner i 2 ud af 3 tilfælde med urticaria og i 2 ud af 3 tilfælde med allergisk dermatitis. Alt i alt var 12/24 tilfælde med udslæt/urticaria/allergisk dermatitis ledsaget af leverpåvirkning. Det fremgår af de indberettede reaktioner i de undersøgte kumulative data, at udslæt/urticaria/allergisk dermatitis med samtidig feber blev ledsaget af leverpåvirkning i 8 ud af 9 tilfælde (89 %), mens der kun blev rapporteret om leverreaktioner i 4 ud af 15 tilfælde (27 %) med udslæt/urticaria/allergisk dermatitis uden samtidig feber. Feber er langt det hyppigste eksternt detekterbare tegn på immunallergisk hepatitis i tilfælde med udslæt/urticaria/allergisk dermatitis, i modsætning til kvalme, gulsot eller træthed, der blev indberettet sjældnere. Derudover sås det, at alle indberetninger af overfølsomhedsreaktioner (på nær én indberetning), som var ledsaget af disse symptomer, også omfattede feber. Samtidig forekomst af udslæt/urticaria/allergisk dermatitis og feber synes således at være et tydeligt tegn på lægemiddelinduceret immunallergisk hepatitis, idet denne tilstand skal skelnes fra overfølsomhedsrelaterede hudreaktioner uden leverpåvirkning.

I de 8 tilfælde med udslæt/urticaria/allergisk dermatitis ledsaget af feber og leverpåvirkning var tiden mellem påbegyndelse af behandling med POTABA-GLENWOOD® og reaktionernes debut op til 1 måned i 2 tilfælde, op til 2 måneder i 4 tilfælde, op til 3 måneder i 1 tilfælde og ikke indberettet i 1 tilfælde. En tid til debut på under 8 uger angives i LiverTox som et af kriterierne for definition af lægemiddelinduceret immunallergisk hepatitis. Det faktum, at 6 ud af 7 af disse tilfælde med indberettet tid til debut opfylder dette kriterie, understøtter yderligere den antagelse, at forekomst af udslæt/urticaria/allergisk dermatitis med samtidig feber formodentlig peger på lægemiddelinduceret immunallergisk hepatitis.

På baggrund af de tilgængelige data om risikoen for overfølsomhedsreaktioner, herunder immunallergisk hepatitis, fra litteraturen og indberetninger efter markedsføring, hvor der er tale om en tæt tidsmæssig forbindelse og positiv dechallenge/rechallenge, vurderer *Lead Member State*, at en årsagssammenhæng mellem POTABA-GLENWOOD® og overfølsomhedsreaktioner, herunder immunallergisk hepatitis, i det mindste er en rimelig mulighed. *Lead Member State* konkluderede, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder kaliumparaaminobenzoat, bør ændres i overensstemmelse hermed.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for kaliumparaaminobenzoat er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder kaliumparaaminobenzoat, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende kaliumparaaminobenzoat allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøgere/indehavere af markedsføringstilladelse tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Det anbefales at foretage nedenstående ændringer i produktinformationen for lægemidler, der indeholder det aktive stof kaliumparaaminobenzoat (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~). Ændringerne er baseret på den tyske produktinformation. For at sikre et bedre overblik over pkt. 4.4, bør der også tilføjes overskrifter:

Produktresumé

Pkt. 4.4

Overfølsomhedsreaktioner

Kaliumparaaminobenzoat skal seponeres med det samme, hvis der opstår allergiske reaktioner **der udvikles tegn eller symptomer på overfølsomhedsreaktioner (herunder, men ikke begrænset til, svært udslæt eller udslæt ledsaget af forhøjede leverenzymmer, feber, generel utilpashed, træthed, muskelsmerter, blærer, orale læsioner, ødem og eosinofili)**, og behandlingen må ikke genoptages.

Svære kutane bivirkninger

Ved behandling med kaliumparaaminobenzoat er der rapporteret om svære kutane bivirkninger (SCAR) i form af lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), der kan være livstruende eller dødelige. Ved ordination bør patienterne gøres opmærksomme på tegn og symptomer, og de bør monitoreres nøje for hudreaktioner. Hvis der opstår tegn og symptomer, der tyder på sådanne reaktioner, bør kaliumparaaminobenzoat straks seponeres. Hvis patienten har udviklet DRESS ved anvendelse af kaliumparaaminobenzoat, må behandling med kaliumparaaminobenzoat ikke genoptages hos denne patient på noget tidspunkt.

Indtag af føde

Kontinuerligt indtag på trods af opkastning eller utilstrækkeligt fødeindtag kan føre til hypoglykæmi. Dette er især vigtigt hos patienter med diabetes mellitus.

Nyresygdom

Nedsat nyrefunktion er forbundet med risiko for hyperkaliæmi. **Kaliumparaaminobenzoat** bør derfor anvendes med forsigtighed ved nedsat nyrefunktion og andre tilstande, der ofte er forbundet med hyperkaliæmi.

Leverfunktion

Alle patienter, der tager **kaliumparaaminobenzoat** ofte (mindst 4 gange om ugen), skal have foretaget leverfunktionstest (aminotransferaser, gamma-GT, AP, LDH, bilirubin). Hvis patienten har forhøjede leverværdier, skal **kaliumparaaminobenzoat** seponeres med det samme.

Pkt. 4.8

Resumé af sikkerhedsprofilen:

Der er rapporteret om lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ved behandling med kaliumparaaminobenzoat.

Oversigt over bivirkninger

Hud og subkutane væv

Ikke almindelig: hududslæt (eksantem, eksem, dermatitis, **urticaria**), pruritis

Ikke kendt: Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

Immunsystemet

Ikke kendt:

Overfølsomhedsreaktioner, herunder immunallergisk hepatitis (kendetegnet ved feber, udslæt, ødem, artralgi/myalgi, forhøjede leverenzymmer) (se pkt. 4.4)

Indlægsseddel

Pkt. 2

Tag ikke POTABA-GLENWOOD®:

- **Hvis du nogensinde har oplevet et svært hududslæt eller hudafskalning, blæredannelse og/eller mundsår efter at have taget POTABA-GLENWOOD®.**

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager POTABA-GLENWOOD®.

Der bør udvises særlig forsigtighed,

...

- **Hvis du bemærker et eller flere af de symptomer, der er relateret til de alvorlige hudreaktioner, som er beskrevet i pkt. 4, skal du straks holde op med at tage POTABA-GLENWOOD® og søge lægehjælp med det samme.**

Pkt. 4

Stop med at bruge POTABA-GLENWOOD® og søg lægehjælp med det samme, hvis du oplever et eller flere af følgende symptomer:

- **Udbredt udslæt, feber og forstørrede lymfeknuder (lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer, også kaldet DRESS-syndrom eller lægemiddelinduceret overfølsomhedssyndrom).**
- **Allergiske reaktioner, herunder svært udslæt eller udslæt ledsaget af forhøjede leverenzymmer, feber, generel utilpashed, træthed, muskelsmerter, blærer, mundsår, hævelser i huden.**

Ikke almindelig:

Hududslæt (herunder udbredt udslæt, eksem, betændelsestilstand i huden, kulderystelser), kløe

Ikke kendt:

DRESS-syndrom (lægemiddelinduceret overfølsomhedssyndrom)

(Allerede medtaget i indlægssedlen:

Pkt. 2: Alle patienter, der tager POTABA-GLENWOOD®, skal have testet leverfunktionen regelmæssigt og mindst en gang om måneden. Hvis en leverfunktionstest viser forhøjede leverværdier, skal POTABA-GLENWOOD® seponeres med det samme.

Pkt. 4: Allergisk hududslæt, led-/muskelsmerter, forhøjede leverenzymmer op til gulsot, sandsynligvis forårsaget af en overfølsomhedsreaktion)

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde oktober 2020
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	29/11/2020
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	20/01/2021