

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Kalium-4-aminobenzoat wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

DRESS

Es wurden zwei gut dokumentierte Literaturberichte in Zusammenhang mit der Anwendung von Potaba identifiziert. Diese beiden Literaturberichte weisen in beiden Fällen einen engen zeitlichen Zusammenhang und eine positive Dechallenge auf.

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.

Der erste Fall beschreibt einen 73-jährigen Mann, der zwei Wochen nach Beginn einer oralen Therapie mit Potaba einen generalisierten Hautausschlag mit Eosinophilie und erhöhten Lebertransaminase-Werten entwickelte. Virushepatitiden wurden ebenso ausgeschlossen wie das Epstein-Barr-Virus und das Zytomegalievirus. Nach Ansicht der Autoren waren die drei Hauptkriterien des DRESS gemäß RegiSCAR erfüllt. Darüber hinaus zeigte das Ergebnis der Hautbiopsie ein Bild, das einer Arzneimittelreaktion entsprach. Nach Absetzen von Potaba und Einleitung von Kortikosteroidtherapie klang die Hautreaktion rasch ab und die Leberwerte kehrten 10 Wochen nach Auftreten des Exanthems in den Normbereich zurück.

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

Der zweite Fall beschreibt einen 45-jährigen Mann mit einer unauffälligen Krankengeschichte, der keine Medikamente nahm und keine Allergien angab. Sechs Wochen nach der Einnahme von Potaba traten bei ihm Fieber und ein generalisierter, juckender, morbilliformer Ausschlag auf, der sich nach und nach diffus über seinen Rumpf und die oberen Extremitäten ausbreitete. Zudem litt er an zervikaler Lymphadenopathie und Symptomen eines Ikterus und seine Laborwerte wiesen auf eine periphere Eosinophilie und einen Leberschaden hin. Virushepatitiden wurden ebenso ausgeschlossen wie das Epstein-Barr-Virus und das Zytomegalievirus. Nach Angaben der Autoren wurde auf der Grundlage der RegiSCAR-Kriterien (Tabelle 2) und unter Berücksichtigung der Krankengeschichte des Patienten die Diagnose einer arzneimittelinduzierten Überempfindlichkeitsreaktion mit viszeraler Beteiligung gestellt und auf Potaba zurückgeführt.

Nach Absetzen von POTABA und Anwendung hochdosierter Kortikosteroide sprach er unmittelbar auf die Behandlung an und seine Symptome begannen sich innerhalb von 5 Tagen unter Anwendung von Kortikosteroiden zu bessern. Seine Transaminasen kehrten am Tag 18 auf normale Werte zurück. Vier Wochen nach Absetzen von POTABA hatte er sich vollständig erholt.

In Anbetracht der verfügbaren Daten über das Risiko einer Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) aus den beiden Literaturberichten, die sowohl einen engen zeitlichen Zusammenhang als auch eine positive Dechallenge aufwiesen, hält der federführende Mitgliedstaat (*Lead Member State*) einen kausalen Zusammenhang zwischen Potaba und DRESS zumindest für eine plausible Möglichkeit. Der federführende Mitgliedstaat kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Kalium-4-aminobenzoat enthalten, entsprechend angepasst werden sollten.

Überempfindlichkeitsreaktion einschließlich immunallergischer Hepatitis

Der Zulassungsinhaber legte eine kurze Auswertung von 35 Überempfindlichkeitsfällen vor (34 männlich; 1 weiblich). Alle 35 Fälle wurden vom Zulassungsinhaber als valide und die Kausalität aufgrund des pharmakologischen und zeitlichen Zusammenhangs in allen Fällen als möglich bewertet: „*Hinsichtlich der Plausibilität scheint der Fall DE-CHEPLA-C20131483 (ein Literaturfall) am überzeugendsten zu sein. Neben einer positiven Dechallenge und einer positiven Rechallenge berichteten die Autoren ebenfalls über positive Befunde bei Allergietests sowie über eine Hautbiopsie, die histologisch mit akutem Exanthem und Kontaktekzem in Einklang steht. Der Symptombeginn*

(disseminierter, erythematöser Ausschlag) trat bei Rechallenge im Vergleich zu 4 Wochen bei der ersten Episode (generalisierter Ausschlag) nach 3 Tagen auf, was auf eine immunologische Sensibilisierung hindeutet. Ferner scheint die Behandlung nach der zweiten Episode mit Methylprednisolon, einem Kortikosteroid mit starken immunsuppressiven und entzündungshemmenden Eigenschaften, aufgrund des dargestellten Krankheitsgeschehens wirksam gewesen zu sein. Hierdurch wird eine immunologisch vermittelte Überempfindlichkeitsreaktion als Ursache für die berichteten Reaktionen weiter gestützt. Unter den als schwerwiegend eingestuften Fällen weist der Fall DE-CHEPLA-C20131519 (von einem Arzt gemeldet) ein ähnliches Maß an Plausibilität auf, wobei wiederholt eine positive De- bzw. Rechallenge auftrat und die Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden laut Bericht zu einer Abheilung führte. Im Fall DE-CHEPLA-C20181765 (von einem Anwender gemeldet) wurde dasselbe Symptom (Nesselsucht) bei 3 verschiedenen Episoden der Einnahme von POTABA-GLENWOOD® berichtet. Die beiden letzten Episoden wiesen im Vergleich zur ersten Episode (6 Wochen) einen sehr engen zeitlichen Zusammenhang (2 Tage) zwischen dem Beginn der Behandlung und dem Einsetzen der Symptome auf, was auf eine immunologische Sensibilisierung ähnlich dem Fall DE-CHEPLA-C20131483 schließen lässt. Zusammenfassend legt diese kumulative Übersicht nahe, dass eine signifikante Anzahl von Fallberichten mit einem plausiblen Zusammenhang zwischen der Anwendung von POTABA-GLENWOOD® und Überempfindlichkeitsreaktionen vorliegt, wobei bei 43 % der Fälle eine positive Dechallenge, eine positive Rechallenge und bzw. oder ein positiver Allergietest als zusätzliche Untermauerung einer Kausalität angegeben wurden.“

In Bezug auf hepatobiliäre Reaktionen wurde bei insgesamt 16 dieser Überempfindlichkeitsfälle auch über eine Leberbeteiligung berichtet, wobei bei 10 Fällen erhöhte Leberenzyme verschiedener Ausprägungen, bei 3 Fällen Hepatitis und bei 3 Fällen eine Leberschädigung, hepatozelluläre Schädigung oder Lebererkrankung angegeben wurde. Bei 8 Fällen gab es eine Überschneidung zwischen verschiedenen Formen von Hautausschlag und Leberbeteiligung. Bei 2 von 3 Fällen von Urtikaria und bei 2 von 3 Fällen von allergischer Dermatitis wurden ebenfalls Leberreaktionen gemeldet. Insgesamt wurde bei 12 von 24 Fällen mit Hautausschlag bzw. Urtikaria bzw. allergischer Dermatitis über eine begleitende Leberbeteiligung berichtet. Auf der Grundlage der gemeldeten Reaktionen in den untersuchten kumulativen Daten gab es bei 8 von 9 Fällen (89 %) von Hautausschlag bzw. Urtikaria bzw. allergischer Dermatitis mit begleitendem Fieber eine Beteiligung der Leber, während bei Hautausschlag bzw. Urtikaria bzw. allergischer Dermatitis ohne begleitendes Fieber nur bei 4 von 15 Fällen (27 %) Leberreaktionen gemeldet wurden. Das mit Abstand häufigste äußerlich erkennbare Anzeichen für eine immunallergische Hepatitis ist Fieber bei Hautausschlag bzw. Urtikaria bzw. allergischer Dermatitis, im Gegensatz zu Übelkeit, Ikterus oder Ermüdung, über die weniger häufig berichtet wurde. Mit einer Ausnahme enthielten zudem alle Berichte über eine Überempfindlichkeitsreaktion, die von diesen Symptomen begleitet wurde, zusätzlich Fieber als Reaktion. Folglich scheint das kombinierte Auftreten von Ausschlag bzw. Urtikaria bzw. allergischer Dermatitis und Fieber in hohem Maße auf eine arzneimittelinduzierte immunallergische Hepatitis hinzuweisen, wodurch sich diese Erkrankung von mit Überempfindlichkeitsreaktionen verbundenen Hauterkrankungen ohne Beteiligung der Leber unterscheidet. Bei diesen 8 Fällen von Hautausschlag bzw. Urtikaria bzw. allergischer Dermatitis begleitet von Fieber und Leberbeteiligung wurde die Zeit zwischen dem Behandlungsbeginn mit POTABA-GLENWOOD® und dem Einsetzen von Reaktionen in 2 Fällen mit bis zu 1 Monat, in 4 Fällen mit bis zu zwei Monaten, in 1 Fall mit bis zu drei Monaten und in 1 Fall gar nicht angegeben. Eine Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung von weniger als 8 Wochen wird von LiverTox als ein Kriterium für die Definition der arzneimittelinduzierten immunallergischen Hepatitis angegeben. Die Tatsache, dass 6 dieser 7 Fälle mit einer gemeldeten Zeit bis zum Einsetzen der Erkrankung dieses Kriteriums erfüllen, stützt die Annahme, dass das Auftreten von Hautausschlag, Urtikaria bzw. allergischer Dermatitis mit begleitendem Fieber wahrscheinlich auf eine arzneimittelinduzierte immunallergische Hepatitis hinweist.

In Anbetracht der verfügbaren Daten über das Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion einschließlich immunallergischer Hepatitis aus der Literatur und aus Berichten nach der Markteinführung, die sowohl einen engen zeitlichen Zusammenhang als auch eine positive De- bzw. Rechallenge aufwiesen, hält der federführende Mitgliedstaat einen kausalen Zusammenhang zwischen

POTABA-GLENWOOD® und Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich immunallergischer Hepatitis zumindest für eine plausible Möglichkeit. Der federführende Mitgliedstaat kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Kalium-4-aminobenzoat enthalten, entsprechend angepasst werden sollten.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Kalium-4-aminobenzoat der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Kalium-4-aminobenzoat enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Kalium-4-aminobenzoat enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

Folgende Änderungen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die den Wirkstoff Kalium-4-aminobenzoat enthalten, werden empfohlen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~). Die Änderungen basieren auf der deutschen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Zur besseren Übersicht im Abschnitt 4.4 sollten zudem Überschriften hinzugefügt werden:

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.4

Überempfindlichkeitsreaktionen

Kalium-4-aminobenzoat muss sofort abgesetzt werden, wenn ~~allergische Reaktionen auftreten~~, **sich Anzeichen oder Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion entwickeln (u. a. schwerer Hautausschlag oder Hautausschlag, der mit erhöhten Leberenzymen einhergeht, Fieber, allgemeines Unwohlsein, Ermüdung, Muskelschmerzen, Blasen, orale Läsionen, Ödem und Eosinophilie)** und darf nicht wieder eingenommen werden.

Schwere arzneimittelbedingte Hautreaktionen

Es wurden schwere unerwünschte arzneimittelbedingte Hautreaktionen (SCARs), die sich als Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) manifestieren und lebensbedrohlich oder tödlich sein können, im Zusammenhang mit der Behandlung mit Kalium-4-aminobenzoat berichtet. Zum Zeitpunkt der Verordnung sollten Patienten über die Anzeichen und Symptome aufgeklärt und engmaschig bezüglich Hautreaktionen überwacht werden.

Treten Anzeichen und Symptome auf, die auf diese Reaktion hindeuten, muss Kalium-4-aminobenzoat sofort abgesetzt werden.

Hat ein Patient unter der Anwendung von Kalium-4-aminobenzoat ein DRESS entwickelt, darf die Behandlung mit Kalium-4-aminobenzoat bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt erneut eingeleitet werden.

Nahrungsaufnahme

Bei fortgesetzter Einnahme trotz Erbrechens oder unzureichender Nahrungsaufnahme kann eine Hypoglykämie entstehen. Dies ist vor allem zu beachten bei Bestehen eines Diabetes mellitus.

Nierenkrankheit

Bei eingeschränkter Nierenfunktion besteht die Gefahr einer Hyperkaliämie. Daher sollte **Kalium-4-aminobenzoat** bei eingeschränkter Nierenfunktion sowie anderen Erkrankungen, die häufig mit Hyperkaliämie einhergehen, nur mit Vorsicht angewendet werden.

Leberfunktion

Bei allen Patienten, die **Kalium-4-aminobenzoat** einnehmen, muss eine regelmäßige (mindestens 4-wöchentliche) Kontrolle der Leberfunktion erfolgen (Transaminasen, Gamma-GT, AP, LDH, Bilirubin). Bei Erhöhung der Leberfunktionswerte muss **Kalium-4-aminobenzoat** sofort abgesetzt werden.

Abschnitt 4.8

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In Verbindung mit der Behandlung mit Kalium-4-aminobenzoat wurde über Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) berichtet.

Tabelle der UAW

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:

Gelegentlich: Hautausschlag (Exanthem, Ekzem, Dermatitis, **Urtikaria**), Pruritus.

Nicht bekannt: Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt:

Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich immunallergische Hepatitis (gekennzeichnet durch Fieber, Hautausschlag, Ödem, Arthralgie/Myalgie, erhöhte Leberenzyme) (siehe Abschnitt 4.4)

Packungsbeilage

Abschnitt 2

Potaba POTABA-GLENWOOD® darf nicht eingenommen werden,

- **Wenn bei Ihnen nach der Einnahme von POTABA-GLENWOOD® jemals ein schwerer Hautausschlag oder Schälen der Haut, Blasenbildung und/oder wunde Stellen im Mund aufgetreten sind.**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie POTABA-GLENWOOD® einnehmen. Besondere Vorsicht ist erforderlich,

...

- **wenn Sie eines der Symptome im Zusammenhang mit diesen in Abschnitt 4 beschriebenen schweren Hautreaktionen bemerken. Beenden Sie die Anwendung von POTABA-GLENWOOD® und suchen Sie sofort einen Arzt auf.**

Abschnitt 4

Beenden Sie die Anwendung von POTABA-GLENWOOD® und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:

- **Ausgedehnter Hautausschlag, hohe Körpertemperatur und vergrößerte Lymphknoten (Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen; DRESS-Syndrom oder Arzneimittelüberempfindlichkeitssyndrom).**
- **Allergische Reaktionen, einschließlich schwerer Hautausschlag oder Hautausschlag begleitet von erhöhten Leberwerten, Fieber, allgemeinem Unwohlsein, Ermüdung, Muskelschmerzen, Blasen, oralen Läsionen, Schwellung der Haut.**

Gelegentlich:

Hautausschlag (einschließlich ausgedehnter Hautausschlag, Ekzem, Hautentzündung, Schüttelfrost), Juckreiz

Nicht bekannt:

DRESS-Syndrom oder Arzneimittelüberempfindlichkeitssyndrom

(Bereits in der Packungsbeilage enthalten:

Abschnitt 2: Bei allen Patienten, die POTABA-GLENWOOD® einnehmen, muss eine regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion mindestens alle 4 Wochen erfolgen. Bei Erhöhung der Leberfunktionswerte muss POTABA-GLENWOOD® sofort abgesetzt werden.

Abschnitt 4: Allergischer Hautausschlag, Gelenk- bzw. Muskelschmerzen, Erhöhung der Leberwerte bis zur Gelbsucht, vermutlich aufgrund einer Überempfindlichkeitsreaktion).

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Oktober 2020
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	29.11.2020
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	20.01.2021