

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Otaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt kaliumpara-aminobentsoattia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Yleisoireinen lääkereaktio (DRESS)

Kaksi hyvin dokumentoitua yleisoireisen lääkereaktion tapausta on raportoitu tutkimuskirjallisuudessa Potaba-valmisteen käytön yhteydessä. Nämä kaksi kirjallisuudessa raportoitua tapausta sisälsivät läheisen ajallisen yhteyden. Molemmissa tapauksissa oireet hävisivät lääkkeen käytön lopettamisen myötä.

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.

Ensimmäisessä tapauksessa kuvataan 73-vuotias mies, jolle kehittyi yleistynyt ihottuma ja eosinofilia sekä maksan transaminaasiarvojen kohoaminen kaksi viikkoa suun kautta otettavan Potaba-hoidon aloittamisen jälkeen. Virushepatiitit poissuljettiin, kuten myös Epstein-Barrin virus ja sytomegalovirus. Tekijöiden mukaan kolme RegiSCAR:n mukaista DRESS-reaktion pääkriteeriä täyttyi. Tämän lisäksi ihobiopsian tuloksessa havaittiin lääkereaktion mukainen taudinkuva. Potaba-hoidon keskeyttämisen ja kortikosteroidien aloittamisen jälkeen ihoreaktio hävisi nopeasti ja maksaentsyymiarvot palautuivat normaalitasolle 10 viikkoa eksanteeman alkamisen jälkeen.

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

Toisessa tapauksessa kuvataan 45-vuotias mies, jolla ei ollut normaalista poikkeavaa sairaushistoriaa, joka ei käyttänyt mitään lääkettä ja joka ei raportoinut mistään allergioista. Kuusi viikkoa Potaba-hoidon aloittamisen jälkeen hänelle kehittyi kuume ja yleistynyt, kutiseva, morbilliforminen ihottuma, joka muuttui asteittain diffuusiksi, peittäen hänen vartalonsa ja yläraajansa. Hän kärsi myös kaulan alueen lymfadenopatiasta ja keltataudin oireista, ja hänen laboratoriokokeidensa tulokset olivat merkitseviä perifeerisen eosinofilian ja maksavaurion suhteen. Virushepatiitit poissuljettiin, kuten myös Epstein-Barrin virus ja sytomegalovirus. Tekijöiden mukaan, RegiSCAR-kriteerien (taulukko 2) perusteella ja huomioiden potilaan sairaushistoria, diagnosoitiin lääkkeen aiheuttama yliherkkyysoire, johon liittyi sisäelinoireita, ja sen katsottiin liittyvän Potaba-valmisteseen. POTABA-hoidon keskeyttämisen ja korkealla annoksella toteutetun kortikosteroidihoidon jälkeen potilas sai nopean vasteen hoitoon ja hänen oireensa alkoivat lievittyä 5 vuorokauden kuluttua kortikosteroidihoidon aloittamisesta. Potilaan transaminaasiarvot palautuivat normaalitasolle 18 vuorokauden kohdalla. Neljä viikkoa POTABA-hoidon keskeyttämisen jälkeen hän oli toipunut täysin.

Saatavilla olevien yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS) koskevien tietojen valossa, jotka ovat peräisin kahdesta kirjallisuudessa julkaistusta raportista, jotka sisältävät sekä ajallisen yhteyden että oireiden häviämisen hoidon lopettamisen myötä, johtava jäsenvaltio katsoo Potaba-valmisteen ja DRESS-reaktion välillä olevan syy-yhteyden olevan vähintään kohtuullisen todennäköinen. Johtava jäsenvaltio totesi, että kaliumpara-aminobentsoattia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Yliherkkyysoire, mukaan lukien immunoallerginen hepatiitti

Myyntiluvan haltija esitti lyhyen arvioinnin 35 yliherkkyyteen liittyvästä tapauksesta (34 miestä, 1 nainen). Myyntiluvan haltija arvioi kaikki tapaukset valideiksi, ja katsoi syy-yhteyden mahdolliseksi farmakologisesta ja ajallisesta yhteydestä johtuen kaikissa tapauksissa:

”Vakuuttavuusnäkökulmasta tapaus DE-CHEPLA-C20131483 (kirjallisuudessa esitetty tapaus) vaikuttaa vakuuttavimmalta. Sen lisäksi että oireet hävisivät hoidon lopettamisen myötä ja alkoivat uudelleen hoidon uudelleen aloittamisen myötä, tekijät raportoivat myös positiiviset tulokset allergiatestauksesta sekä ihobiopsiasta, joka oli histologisesti yhteensopiva akuutin eksanteeman ja kontaktieksanteeman kanssa. Oireet (disseminoitunut, erytematoottinen ihottuma) alkoivat uudelleen 3 vuorokauden kuluttua hoidon uudelleen aloittamisesta, kun alkuperäinen oirejakso (yleistynyt

ihottuma) alkoi 4 viikon kuluttua. Tämä viittaa immunologiseen sensitisaatioon. Tämän lisäksi toisen oirejakson jälkeen aloitettu metyyliiprednisolonihoido (kortikosteroidi, jolla on voimakkaat immunosuppressiiviset ja anti-inflammatoriset ominaisuudet) vaikuttaa olleen tehokas tapahtumien raportoidun kulun perusteella. Tämä tukee myös osaltaan immunologisesti välittyntä yliherkkyyksireaktiota syynä raportoituihin reaktioihin. Vakavina raportoituista tapauksista tapaus DE-CHEPLA-C20131519 (lääkärin raportoima) on yhtä vakuuttava, koska siinä oireet hävisivät hoidon lopettamisen myötä ja alkoivat uudelleen hoidon uudelleen aloittamisen myötä ja antihistamiini- ja kortikosteroidihoidon raportoitiin johtaneen toipumiseen. Tapauksessa DE-CHEPLA-C20181765 (kuluttajan raportoima) sama oire (nokkosihottuma) raportoitiin kolmen eri POTABA-GLENWOOD® -valmisteen käyttöjakson osalta. Viimeisillä kahdella oirejaksolla oli hyvin läheinen ajallisen yhteys (2 vuorokautta) hoidon aloittamisen ja oireiden alkamisen välillä, toisin kuin alkuperäisen oirejakson kohdalla (6 viikkoa). Tämä viittaa samanlaiseen immunologiseen sensitisaatioon kuin tapauksessa DE-CHEPLA-C20131483. Yhteenvetona voidaan todeta, että tämä kumulatiivinen katsaus osoittaa, että on olemassa merkittävä määrä tapausraporteja, joissa on vakuuttava yhteys POTABA-GLENWOOD® -valmisteen annon ja yliherkkyyteen liittyvien reaktioiden välillä. 43 %:ssa tapauksissa raportoitiin oireiden hävinneen hoidon lopettamisen myötä, oireiden alkaneen uudelleen hoidon uudelleen aloittamisen myötä ja/tai positiivinen allergiatestin tulos syy-yhteyden lisätukena.”

Koskien maksan ja sappiteiden reaktioita, yhteensä 16:ssa näistä yliherkkyyteen liittyvistä tapauksista raportoitiin myös maksaoireita. Kymmenessä tapauksessa raportoitiin useilla eri tavoilla määriteltynä maksaaentsyymiarvojen kohoamista, kolmessa tapauksessa raportoitiin hepatiitista ja kolmessa tapauksessa maksavauriosta, maksasoluvauriosta tai maksan toimintahäiriöstä. Eri ihottuman muotojen ja maksaoireiden esiintymisen välillä oli päällekkäisyyttä kahdeksassa tapauksessa. Maksaan liittyvistä reaktioista raportoitiin myös 2/3 urtikariatapauksessa ja 2/3 allergisen dermatiitin tapauksessa. Yhteensä 12/24 ihottuma-/urtikaria-/allergisen dermatiitin tapauksessa raportoitiin maksareaktioita. Tarkastelluissa kumulatiivisissa tiedoissa raportoitujen reaktioiden perusteella ihottumaan/urtikariaan/allergiseen dermatiittiin ja samanaikaiseen kuumeeseen liittyi maksareaktioita 8/9 tapauksessa (89 %). Maksareaktioita raportoitiin vain 4/15 tapauksessa (27 %), joissa ihottuma/urtikaria/allerginen dermatiitti ilmeni ilman samanaikaista kuumetta. Kuume on selvästi yleisin ulkoisesti havaittavissa oleva immunoallergiseen hepatiittiin viittaava merkki ihottuman/urtikarian/allergisen dermatiitin tapauksissa. Sen sijaan pahoinvointia, keltatautia tai uupumusta on raportoitu harvemmin. Tämän lisäksi yhtä lukuun ottamatta kaikkiin yliherkkyyksireaktion raporteihin liittyi näiden oireiden lisäksi myös kuume reaktiona. Näin ollen ihottuman/urtikarian/allergisen dermatiitin ja kuumeen esiintyminen yhdessä vaikuttaa viittaavan vahvasti lääkkeen aiheuttamaan immunoallergiseen hepatiittiin, mikä erottaa tämän tilan yliherkkyyteen liittyvistä iho-oireista, joissa ei ole mukana maksaoireita. Niissä kahdeksassa ihottuman/urtikarian/allergisen dermatiitin tapauksessa, joissa oli mukana kuumetta ja maksareaktioita, POTABA-GLENWOOD®-hoidon aloituksen ja reaktioiden väliseksi ajaksi raportoitiin enintään 1 kuukausi kahdessa tapauksessa, enintään 2 kuukautta neljässä tapauksessa, enintään 3 kuukautta yhdessä tapauksessa ja aikaa ei raportoitu yhdessä tapauksessa. LiverTox antaa oireiden alkamisen alle 8 viikon kuluessa yhdeksi lääkkeen aiheuttaman immunoallergisen hepatiitin määrittelykriteeriksi. Se tosiasia, että 6/7 tapausta, joissa oireiden alkamiseen kulunut aika täytti tämän kriteerin, tukee myös otaksumaa, että ihottuman/urtikarian/allergisen dermatiitin ilmaantuminen samanaikaisen kuumeen kanssa on todennäköisesti merkinä lääkkeen aiheuttamasta immunoallergisesta hepatiitista.

Huomioiden saatavissa olevat tiedot yliherkkyyksireaktion riskistä, mukaan lukien immunoallerginen hepatiitti, jotka ovat peräisin tutkimuskirjallisuudesta ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä raporteista, joissa esitetään läheinen ajallinen yhteys ja oireiden häviäminen hoidon lopettamisen myötä/oireiden uudelleen ilmeneminen hoidon uudelleen aloittamisen myötä, johtava jäsenvaltio katsoo syy-yhteyden POTABA-GLENWOOD® -valmisteen ja yliherkkyyksireaktioiden välillä, mukaan lukien immunoallerginen reaktio, olevan vähintään kohtuullisen mahdollista. Johtava jäsenvaltio päätteli, että kaliumpara-aminobentsoattia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Kaliumpara-aminobentsoattia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että kaliumpara-aminobentsoattia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytyt muitakin kaliumpara-aminobentsoattia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/ myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Seuraavia muutoksia suositellaan vaikuttavaa ainetta kaliumpara-aminobentsoattia sisältävien valmisteiden valmistetietoihin (uusi teksti on alleiviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu). Muutokset perustuvat Saksan valmistetietoihin. Jotta kohdasta 4.4 on saatavissa parempi yleiskuva, otsikot on myös lisättävä:

Valmisteyhteenvedo

Kohta 4.4

Yliherkkyyshäiriöt

Kaliumpara-aminobentsoatin käyttö on keskeytettävä välittömästi jos allergisia reaktioita ilmenee kehittyy yliherkkyyshäiriön merkkejä tai oireita (joita voivat olla mm. vaikea-asteinen ihottuma tai ihottuma, jonka lisäksi esiintyy koholla olevia maksaentsyymiarvoja, kuumetta, yleistä huonovointisuutta, uupumusta, lihaskipua, rakkuloita, suun alueen leesioita, turvotusta ja eosinofiliaa), eikä sitä saa aloittaa uudelleen.

Vaikea-asteiset ihoon liittyvät häiriöt

Vaikea-asteisia ihoon liittyviä häiriöitä (SCAR-häiriöt), jotka ilmenevät yleisoireisena eosinofiilisenä oireyhtymänä (DRESS), joka voi olla hengenvaarallinen tai johtaa kuolemaan, on raportoitu kaliumpara-aminobentsoattihoitoon yhteydessä. Lääkkeen määräämisen kohdalla potilaille on kerrottava merkeistä ja oireista ja heitä on seurattava tarkoin ihoreaktioiden varalta.

Jos tähän reaktioon viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, kaliumpara-aminobentsoatin käyttö on keskeytettävä välittömästi.

Jos potilaalle on kehittynyt DRESS-häiriö kaliumpara-aminobentsoatin käytön myötä, kaliumpara-aminobentsoattihoitoa ei pidä aloittaa missään vaiheessa uudelleen tälle potilaalle.

Ravitsemus

Jatkuva käyttö oksentelusta tai riittämättömästä ravitsemuksesta huolimatta voi johtaa hypoglykemiaan. Tämä on erityisen tärkeää huomioida diabetes mellituksen tapauksessa.

Munuaissairaudet

Heikentynyt munuaisten toiminta on yhteydessä hyperkalemian riskiin. Kaliumpara-aminobentsoattia on sen vuoksi käytettävä varoen heikentyneen munuaisten toiminnan ja muiden sairauksien tapauksissa, jotka ovat usein yhteydessä hyperkalemiaan.

Maksan toiminta

Kaikilla usein (vähintään neljä kertaa viikossa) kaliumpara-aminobentsoattia käyttävillä potilailla on tehtävä maksan toimintakokeet (transaminaasit, gamma-GT, AFOS, LDH, bilirubiini). Jos maksan toimintakokeiden tulokset ovat koholla, kaliumpara-aminobentsoatin käyttö on keskeytettävä välittömästi.

Kohta 4.8

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo:

Yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS) on raportoitu kaliumpara-aminobentsoattihoitoon yhteydessä.

Häiriövaikutustaulukko

Iho ja ihonalainen kudos:

Melko harvinainen: ihottuma (eksanteema, ekseema, dermatiitti, urtikaria), kutina

Tuntematon: yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)

Immuunijärjestelmä

Tuntematon:

Yliherkkyyshäiriöt, mukaan lukien immunoallerginen hepatiitti (jonka tunnuspiirteinä ovat kuume, ihottuma, turvotus, nivelkipu/lihaskipu, koholla olevat maksaentsyymiarvot) (ks. kohta 4.4)

Pakkausseloste

Kohta 2

ÄLÄ OTA POTABA-GLENWOOD®-VALMISTETTA

- **jos sinulle on joskus kehittynyt vaikea-asteinen ihottuma tai ihon kuoriutumista, rakkuloita ja/tai suun haavaumia POTABA-GLENWOOD®-valmisteen ottamisen jälkeen.**

Varoitukset ja varoimet:

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat POTABA-GLENWOOD®-valmistetta.

Ole erityisen varovainen,

...

- **jos huomaat jonkin näihin kohdassa 4 kuvattuihin vakaviin ihoreaktioihin liittyvän oireen, lopeta POTABA-GLENWOOD®-valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärinhoitoon.**

Kohta 4

Lopeta POTABA-GLENWOOD®-valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärinhoitoon, jos huomaat jonkin seuraavista oireista:

- **laajalle levinnyt ihottuma, korkea ruumiinlämpö ja suurentuneet imusolmukkeet (yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä [DRESSoireyhtymä tai lääkeyliherkkysoireyhtymä])**
- **allergiset reaktiot, mukaan lukien vaikea-asteinen ihottuma tai ihottuma, jonka lisäksi esiintyy koholla olevia maksaentsyymiarvoja, kuumetta, yleistä huonovointisuutta, uupumusta, lihaskipua, rakkuloita, suun haavaumia tai ihon turvotusta.**

Melko harvinainen:

Ihottuma (mukaan lukien laajalle levinnyt ihottuma, ekseema, ihon tulehdus, vilunväristykset), kutina

Tuntematon:

Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS-oireyhtymä) tai lääkeyliherkkysoireyhtymä

(Jo mukana pakkausselosteessa:

Kohta 2: *Kaikkien POTABA-GLENWOOD®-valmistetta käyttävien potilaiden kohdalla on tehtävä maksan toimintakokeet säännöllisesti, vähintään kuukausittain. Jos maksan toimintakokeiden tulokset ovat koholla, POTABA-GLENWOOD®-valmisteen käyttö on lopetettava välittömästi.*

Kohta 4: *Allerginen ihottuma, nivel-/lihaskipu, maksaentsyymiarvojen kohoaminen jopa keltatautiin saakka, minkä aiheuttaa todennäköisesti yliherkkyysreaktio)*

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous 10/2020
Lausunnon liitteiden käännosten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	29.11.2020
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	20.01.2021