

Anness I

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet)
għat-Tqeghid fis-Suq**

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal potassium para aminobenzoate il-konkluzjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

DRESS

Żewġ rapporti dokumentati sew fil-letteratura medika ġew rapportati bl-użu ta' Potaba. Dawn iż-żewġ rapporti jinkludu relazzjoni temporali mill-qrib u de-challenge pożittiv fiż-żewġ każijiet.

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.

L-ewwel każ jiddeskrivi raġel ta' 73 sena li żviluppa raxx ġenerali b'eosinofilja u transaminases tal-fwied oġhla ġimagħtejn wara li beda terapija orali b'Potaba. Epatitidi virali kienu esklużi kif ukoll il-virus ta' Epstein Barr u ċitomegalovirus. Skont l-awturi, it-tliet kriterji ewlenien ta' DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms – reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici) skont RegiSCAR ġew sodisfatti. Barra minn hekk ir-riżultat tal-bijopsija tal-ġilda wriet xbieha konsistenti ma' reazzjoni għall-medicina. Wara li Potaba twaqqaf u bdew jittieħdu l-kortikosteroidi r-reazzjoni tal-ġilda battiet malajr u l-enzimi tal-fwied ġew għan-normal 10 ġimġat wara l-bidu tal-eksantema.

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

It-tieni każ jiddeskrivi raġel ta' 45 sena bi storja medika mhix notevoli, li ma ħa l-ebda medicina u ma rrapporta l-ebda allergija. Sitt ġimġat wara li beda Potaba, huwa żviluppa d-deni u ħakk ġenerali, raxx morbilliforma li gradwalment infirex u għatta t-tronki u l-estremijiet ta' fuq. Huwa soffra wkoll minn limfadenopatija ċervikali u sintomi ta' suffeġra u t-testijiet tal-laboratorju tiegħu kienu sinjifikanti għal esinofilja periferali u ħsara għall-fwied. Epatitidi virali kienet eskluża kif ukoll il-virus ta' Epstein Barr u ċ-ċitomegalovirus. Skont l-awturi, abbażi tal-kriterji RegiSCAR (Tabella 2) u meta wiehed jiehu inkonsiderazzjoni l-istorja medika tal-pazjent id-dijanosi tar-reazzjoni ta' sensitività eċċessiva indotta mill-medicina b'involverment vixxerali saret u kienet attribwita għal POTABA.

Wara l-waqfien ta' POTABA u doża għolja ta' kortikosteroidi, huwa rrisponda mal-ewwel għall-ġestjoni u s-sintomi marru għall-aħjar wara li għamel 5 ijiem fuq kortikosteroidi.

It-transaminases ġew lura għan-normal fit-18-il jum. Erba' ġimġat wara l-waqfien ta' POTABA kien irkupra għal kollox.

In vista tad-dejta disponibbli fuq ir-riskju ta' reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS) miż-żewġ rapporti fil-letteratura li jinkludu kemm relazzjoni temporali u de-challenge pożittiva, l-Istat Membru Ewlieni jikkonsiera li relazzjoni kawżali bejn Potaba u DRESS hija tal-anqas possibbiltà raġonevoli. L-istat Membru Ewlieni kkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti li fihom potassium para aminobenzoate għandha tiġi emendata skont dan.

Reazzjoni ta' sensitività eċċessiva li tinkludi epatite immunoallergika

L-MAH (Marketing Authorization Holder – Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq) ippreżenta valutazzjoni qasira dwar 35 każ relatat ma' sensitività eċċessiva (34 raġel; mara 1). Kull wiehed mill-35 każ kien analizzat mill-MAH bħala validu, u l-każwalità bħala possibbli minħabba relazzjoni farmakoloġika u temporali f'kull każ.

"F'termini ta' plawsibilità, każ DE-CHEPLA-C20131483 (każ tal-letteratura) jidher li hu l-aktar konvinċenti. Minbarra de-challenge pożittiv u re-challenge pożittiv, l-awturi rrapportaw riżultati pożittivi għall-itestjar għall-allergija kif ukoll bijopsija tal-ġilda istologikament kompatibbli ma' eksantema akuta u ekzema tal-kuntatt. Il-bidu ta' sintomi għall-re-challenge (raxx eritematosi mifrux) seħħ wara 3 ijiem meta mqabbel ma' 4 ġimġat għall-episodju tal-bidu (raxx ġenerali) li jissuġerixxi sensibilizzazzjoni immunoloġika. Barra minn hekk, it-trattament wara t-tieni episodju b'methylprednisolone, kortikoidi bi proprjetajiet immunosoppressivi u antinfjammatorji qawwi, jidher li kien effettiv abbażi tal-kors rapportat ta' avvenimenti. Dan ikompli jsostni aktar reazzjoni ta' sensitività eċċessiva medjata immunoloġikament għar-reazzjonijiet rrapportati. Fost il-każijiet

analizzati bhala serji, il-każ DE-CHEPLA-C20131519 (rapportat minn tabib) għandu livell simili ta' plawsibilità, b'de-challenge pożittiv u re-challenge pożittiv ripetut kif ukoll trattament b'antistamini u kortikosteroidi rapportati li qed imexxu l-irkupru. Fil-każ DE-CHEPLA-C20181765 (rapportat minn konsumatur), l-istess sintomu (tingiż tal-hurrieq) gie rapportat għal 3 episodji separati bit-teħid ta' POTABA-GLENWOOD®. L-aħħar żewġ episodji kellhom konnessjoni temporali fil-qrib (jumejn) bejn il-bidu tat-terapija u l-bidu ta' sintomi meta mqabbla mal-episodju inizjala (6 ġimghat), li jissuġerixxi sensibilizzazzjoni immunoloġika simili għal DE-CHEPALA-C20131483.

Fil-qosor, din ir-reviżjoni kumulattiva tindika li hemm għadd sinjifikanti ta' rapporti fuq każijiet b'relazzjoni plawsibbli bejn l-għoti ta' POTABA-GLENWOOD® u reazzjonijiet relatati ma' sensitività eċċessiva, bi 43 % ta' każijiet jirraportaw de-challenge pożittiv, re-challenge pożittiv u/jew test t'allergija pożittiv bhala sostenn addizzjonali ta' każwalità."

Fir-rigward ta' reazzjonijiet epatobiljari, total ta' 16-il każ minn dawk relatati ma' każijiet ta' sensitività eċċessiva kienu jinkludu wkoll rapport ta' involvement tal-fwied, b'10 każijiet jirraportaw zieda fl-enzimi tal-fwied ta' diversi speċifikazzjonijiet, 3 każijiet li rraportaw l-epatite, u 3 każijiet li rraportaw griehi fil-fwied, griehi epatoċellulari jew disturb tal-fwied. Kien hemm sovrastat bejn diversi forom ta' raxx u involvement tal-fwied fi 8 każijiet. Reazzjonijiet marbuta mal-fwied kienu rrapportati wkoll fi 2 mit-3 każijiet ta' urtikarja u fi 2 mit-3 każijiet ta' dermatite allergika.

Globalment, 12/24 każ ta' raxx/urtikarja/dermatite allergika kienu akkumpanjati minn rapport ta' involvement ta' fwied. Abbażi tar-reazzjonijiet rrapportati fid-dejta kumulattiva eżaminata, raxx/urtikarja/ dermatite allergika bid-deni fl-istess waqt kienu akkumpanjati b'involvement tal-fwied fi 8 minn 9 każijiet (89%) waqt li reazzjonijiet tal-fwied ġew rrapportati f'4 mill-15-il każ biss (27%) ta' raxx/ urtikarja/ dermatite allergika mingħajr deni fl-istess waqt. Id-deni kien l-aktar sinjal frekwenti osservat esternament li jissuġerixxi epatite immunoallergika f'każijiet ta' raxx/ urtikarja/ dermatite allergika, f'kuntrastr ma' dardir, suffejra jew gheja li kienu rrapportati inqas ta' spiss. Minbarra hekk, ir-rapporti kollha għajr rapport wiehed ta' reazzjoni ta' sensitività eċċessiva akkumpanjata b'dawn is-sintomi kienu jinkludu wkoll id-deni bhala reazzjoni. Għalhekk, id-dehra kombinata ta' raxx/urtikarja/ dermatite allergika u deni tidher li hija indikazzjoni tajba ta' epatite immunoallergika indotta mill-medicina, li tiddifferenzja din il-kondizzjoni minn kundizzjonijiet tal-ġilda marbuta ma' sensitività eċċessiva mingħajr l-involvement tal-fwied.

F'dawk it-tmien każijiet ta' raxx/ urtikarja/ dermatite allergika akkumpanjata b'deni u l-involvement tal-fwied, il-ħin bejn il-bidu tat-trattament b'POTABA-GLENWOOD® u l-bidu ta' reazzjonijiet kienet rrapportata bhala sa xahar f'2 każijiet, sa xahrejn f'4 każijiet, sa tliet xhur f'każ wiehed u mhux rapportat f'każ wiehed. Ħin ta' bidu ta' inqas minn 8 ġimghat hu mogħti minn LiverTox bhala kriterju għad-definizzjoni ta' epatite immunoallergika indotta mill-medicina. Il-fatt li 6 mis-7 każijiet bi żmien rapportat għall-bidu jissodisfaw il-kriterju jsostni aktar l-preżunzjoni li meta jkun hemm raxx/ urtikarja/ dermatite allergika b'deni fl-istess waqt probabilmment jindika epatite immunoallergika indotta mill-medicina.

In vista tad-dejta disponibbli fuq ir-riskju ta' reazzjoni ta' sensitività eċċessiva li tinkludi epatite immunoallergika mil-letteratura medika u rapport ta' wara t-tqegħid fis-suq b'relazzjoni temporali mill-qrib u de-challenge/re-challenge pożittiva, l-Istat Membru Ewlieni jikkonsidra li relazzjoni kawżali bejn POTABA-GLENWOOD® u reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva li jinkludu epatite immunoallergika hija ta' mill-inqas possibbiltà raġonevoli. L-Istat Membru Ewlieni kkonkluda li t-tagħrif dwar il-prodott għal prodotti li fihom potassium para aminobenzoate għandu jiġi emendat skont dan.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal potassium para aminobenzoate is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom potassium para aminobenzoate mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn

il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom potassium para aminobenzoate huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma suġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li l-Istati Membri kkonċernati u l-applikant /d-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq iqisu kif jixraq din il-pożizzjoni tas-CMDh.

Anness II

Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali

Il-bidliet li ġejjin dwar l-informazzjoni fuq il-prodott ta' prodotti mediċinali li fihom is-sustanza attiva potassium para aminobenzoate huma rakkomandati (test ġdid **sottolinjati u b'tipa grassa**, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~). Il-bidliet huma bażati fuq informazzjoni dwar il-prodott Germaniż. Għal gabra aħjar ta' paragrafu 4.4, titli għandhom jiġu maghduda wkoll:

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

Sezzjoni 4.4

Reazzjonijietta' sensitività eċċessiva

Potassium para aminobenzoate għandu jitwaqqaf minnufih jekk reazzjonijiet allergiċi jsejnu **sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva iżviluppaw (li jinkludu, imma mhux ristretti għal, raxx sever jew raxx akkumpanjat b'enzimi tal-fwied oghla, deni, telqa ġenerali, gheja, uġiġ muskolari, nfafet, ġriehi orali, edema u eosinofilja)** u m'għandux jinbeda mill-ġdid.

Reazzjonijiet avversi severi fuq il-ġilda

Reazzjonijiet avversi severi fuq il-ġilda (SCARs, severe cutaneous adverse reactions) li jamminfestaw bhala reazzjonijiet għall-mediċina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS, drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms), li jistgħu jkunu ta' theddida għall-hajja jew fatali, ġew rrapportati flimkien ma' trattament b'potassium para aminobenzoate. Fiz-żmien ta' preskrizzjoni, il-pazjenti għandhom jinghataw parir dwar is-sinjali u s-sintomi u jiġu sorveljati mill-qrib għal reazzjonijiet fuq il-ġilda.

Jekk sinjali u sintomi suġġestivi għal din ir-reazzjoni jiffaċċaw, potassium para aminobenzoate għandu jitwaqqaf minnufih.

Jekk il-pazjent ikun iżviluppa DRESS bl-użu ta' potassium para aminobenzoate, it-trattament bil-potassium para aminobenzoate m'għandux jinbeda mill-ġdid f'dan il-pazjent fi kwalunkwe hin.

Tehid tal-ikel

It-tehid kontinwu minkejja r-remettar jew tehid tal-ikel insuffiċjenti jista' jwassal għal ipoglicemija. Dan hu partikolarment important fil-preżenza ta' dijabete mellitus.

Mard tal-Kliewi

Funzjoni mnaqqsa tal-kliewi hija assoċjata bir-riskju ta' iperkalemja. **Potassium para aminobenzoate** għandu għalhekk jintuża b'kawtela f'każijiet ta' funzjoni tal-kliewi indebolita u kundizzjonijiet oħra li ta' spiss huma assoċjati ma' iperkalemja.

Funzjoni tal-fwied

Fil-pazjenti kollha li jieħdu **potassium para aminobenzoate** (tal-anqas 4 darbiet fil-ġimgħa) għandhom isiru testijiet tal-funzjoni tal-fwied (transaminases, gamma-GT, AP, LDH, bilirubina). Jekk it-testijiet tal-funzjoni tal-fwied huma elevati, **potassium para aminobenzoate** għandhom jitwaqqfu minnufih.

Sezzjoni 4.8

Sommarju tal-profil ta' sikurezza:

Reazzjoni għall-mediċina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS) ġiet rrapportata flimkien ma' trattament b'potassium para aminobenzoate

Tabella ta' Reazzjonijiet Avversi għall-Mediċina

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda:

Mhux komuni: raxx tal-ġilda (eksanthema, ekżema, dermatite, **urtikarja**), ħakk

Mhux magħruf: Reazzjoni għall-mediċina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS)

Disturbi tas-sistema immuni

Mhux magħruf:

reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, li jinkludu epatite immunoallergika (karatterizzata b'deni, raxx, edema, artralġja/mijalġja, enzimi tal-fwied oghla) (ara sezzjoni 4.4)

Fuljett ta' Tagħrif

Sezzjoni 2

M'GĦANDEKX TIEĦU POTABA-GLENWOOD®:

- **Jekk qatt żviluppajt raxx sever tal-ġilda jew tqaxxir tal-ġilda, nfafet u/jew pustumetti fil-halq wara li hadt POTABA-GLENWOOD®.**

Twissijiet u prekawzjonijiet:

Jekk jogħġbok kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel ma tieĦu POTABA-GLENWOOD®.

Kawtela speċjali hi meħtieġa,

...

- **Jekk tinduna b'xi sintomi relatati ma' dawn ir-reazzjonijiet serje tal-ġilda deskritti f'sezzjoni 4, waqqaf l-użu ta' POTABA-GLENWOOD® u fittex attenzjoni medika minnufih.**

Sezzjoni 4

Tibqax tuża POTABA-GLENWOOD® u fittex attenzjoni medika minnufih jekk tinduna dwar is-sintomi li ġejjin:

- **Raxx mifruż, temperature għolja tal-ġisem u għenieqed limfatiċi minfuħin (reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi; syndrome DRESS jew sindrome ta' sensitività eċċessiva għall-medicina).**
- **Reazzjonijiet allergiċi, li jinkludu raxx sever jew raxx akkumpanjat b'enzimi tal-fwied mġhollija, deni, telqa ġenerali, għeja, uġiġħ fil-muskoli, nfafet, ġriehi fil-halq, nefhiet fuq il-ġilda.**

Mhux komuni:

Raxx tal-ġilda (li tinkludu raxx mifruż, ekzema, infjammazzjoni tal-ġilda, sirdat), hakk

Mhux magħruf:

Sindrome ta' DRESS jew sindrome ta' sensitività eċċessiva għall-medicina

(Diġà inkluz fuq il-fuljett dwar it-tagħrif tal-prodott:

Sezzjoni 2: *Fil-pazjenti kollha li jkunu qed jieħdu POTABA-GLENWOOD® it-testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandhom isiru tal-anqas darba fix-xahar. Jekk testijiet tal-funzjoni tal-fwied isseħħ POTABA-GLENWOOD® għandu jitwaqqaf minnufih.*

Sezzjoni 4: *Raxx allergiku tal-ġilda, uġiġħ tal-ġog/muskoli, zieda fl-enzimi tal-fwied sa suffejra, proabilment ikkaġunat minn reazzjoni ta' sensitività eċċessiva).*

Anness III

Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh 10/2020
Tražmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	29/11/2020
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq):	20/01/2021