

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le Potassium (paraaminobenzoate), les conclusions scientifiques sont les suivantes :

DRESS

Deux rapports de la littérature bien documentés ont été signalés avec l'utilisation de Potaba. Ces deux rapports de la littérature comprennent une relation temporelle étroite et un de-challenge positif dans les deux cas.

Syndrome DRESS associé au para-aminobenzoate de potassium (Potaba®)

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

Le premier cas décrit un homme âgé de 73 ans ayant développé un rash généralisé avec éosinophilie et taux de transaminases hépatiques élevés deux semaines après le début du traitement par voie orale avec Potaba. Les hépatites virales ainsi que le virus d'Epstein-Barr et le cytomégalovirus ont été exclus. Selon les auteurs, les trois principaux critères de DRESS selon RegiSCAR ont été vérifiés. En outre, le résultat de la biopsie cutanée a montré une image compatible avec une réaction médicamenteuse. Après l'arrêt de Potaba et le démarrage de corticostéroïdes, la réaction cutanée s'est rapidement atténuée et les enzymes hépatiques sont retournées à la normale 10 semaines après l'apparition de l'exanthème.

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*

Le deuxième cas décrit un homme de 45 ans avec des antécédents médicaux anodins, qui n'a pris aucun médicament et n'a signalé aucune allergie. Six semaines après l'instauration de Potaba, il a développé de la fièvre et un rash morbilliforme généralisé, avec démangeaisons, qui s'est graduellement diffusé couvrant le tronc et les membres supérieures. Il souffrait également d'une lymphadénopathie cervicale et de symptômes d'ictère et ses analyses de laboratoire étaient indicatives d'une éosinophilie périphérique et d'une atteinte du foie. Les hépatites virales ainsi que le virus d'Epstein-Barr et le cytomégalovirus ont été exclus. Selon les auteurs, sur la base des critères RegiSCAR (Tableau 2) et compte tenu des antécédents du patient, le diagnostic de réaction d'hypersensibilité induite par le médicament avec atteinte viscérale a été établi et attribué à Potaba. Après l'arrêt de POTABA et le démarrage de corticostéroïdes à dose élevée, le patient a répondu rapidement à la prise en charge et ses symptômes ont commencé à s'améliorer dans les 5 jours suivant l'administration de corticostéroïdes. Ses transaminases sont retournées à des niveaux normaux après 18 jours. Quatre semaines après l'arrêt du POTABA, il s'était complètement rétabli.

Compte tenu des données disponibles sur le risque de réaction au médicament avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) provenant des deux rapports de littérature incluant à la fois une relation temporelle étroite et un de-challenge positif, l'État membre responsable considère qu'une relation causale entre Potaba et DRESS est au moins une possibilité raisonnable. L'État membre responsable a conclu que les informations sur les produits contenant du para-aminobenzoate de potassium doivent être modifiées en conséquence.

Réaction d'hypersensibilité incluant l'hépatite immunoallergique

Le titulaire de l'AMM présenté une courte évaluation de 35 cas d'hypersensibilité (34 hommes et 1 femme). Les 35 cas ont été évalués par le titulaire de l'AMM comme étant valides et la causalité comme possible en raison de la relation pharmacologique et temporelle dans tous les cas :

« En termes de plausibilité, le cas DE-CHEPLA-C20131483 (un cas de littérature) semble être le plus convaincant. En plus d'un de-challenge positif et d'un re-challenge positif, les auteurs ont également rapporté des résultats positifs pour les tests d'allergie ainsi qu'une biopsie cutanée histologiquement compatible avec l'exanthème aigu et l'eczéma de contact. L'apparition des symptômes pour le re-challenge (rash érythémateux, disséminé) s'est produite après 3 jours, comparativement aux 4 semaines pour l'épisode initial (rash généralisé), suggérant une sensibilisation immunologique. De

plus, le traitement après le deuxième épisode par méthylprednisolone, un corticostéroïde aux puissantes propriétés immunosuppressives et anti-inflammatoires, semble avoir été efficace au vu de l'évolution des événements rapportés. Cela confirme en outre une réaction d'hypersensibilité à médiation immunologique comme cause pour les réactions rapportées. Parmi les cas évalués comme graves, le cas DE-CHEPLA-C20131519 (signalé par un médecin) a un niveau de plausibilité similaire, avec de-challenge positif répété et re-challenge positif de même que les traitements avec antihistaminiques et corticostéroïdes rapportés comme conduisant à la récupération. Dans le cas DE-CHEPLA-C20181765 (signalé par un utilisateur), le même symptôme (urticaire) a été signalé lors de 3 épisodes distincts de prise de POTABA-GLENWOOD®. Les deux derniers épisodes ont eu un lien temporel très court (2 jours) entre le début du traitement et l'apparition des symptômes par rapport à l'épisode initial (6 semaines), suggérant une sensibilisation immunologique similaire au cas DE-CHEPLA-C20131483.

En résumé, cette révision cumulative indique qu'il existe un nombre important de cas signalés avec une relation plausible entre l'administration de POTABA-GLENWOOD® et les réactions liées à l'hypersensibilité, 43 % des cas ayant signalé un de-challenge positif, un re-challenge positif et/ou un test d'allergie positif comme support supplémentaire de la causalité. »

En ce qui concerne les réactions hépatobiliaires, au total 16 de ces cas liés à l'hypersensibilité contenaient également un rapport d'atteinte hépatique, dont 10 cas signalant une élévation des enzymes hépatiques de diverses caractéristiques, 3 cas signalant une hépatite et 3 cas signalant une lésion du foie, une lésion hépatocellulaire ou un trouble du foie. Il y avait un chevauchement entre les diverses formes de rash et l'implication du foie dans 8 cas. Des réactions de type hépatique ont également été signalées dans 2 des 3 cas d'urticaire et dans 2 des 3 cas de dermatite allergique. Dans l'ensemble, 12 des 24 cas de rash/urticaire/dermatite allergique ont été accompagnés d'un rapport d'atteinte hépatique. Sur la base des réactions rapportées dans les données cumulatives examinées, rash/urticaire/dermatite allergique avec fièvre concomitante ont été accompagnés d'une atteinte hépatique dans 8 des 9 cas (89 %), alors que des réactions hépatiques ont été signalées seulement dans 4 des 15 cas (27 %) de rash/urticaire/dermatite allergique sans fièvre concomitante. La fièvre est de loin le signe extérieurement détectable le plus fréquent suggérant une hépatite immunoallergique dans les cas de rash/urticaire/dermatite allergique, à différence des nausées, de l'ictère ou de la fatigue qui ont été rapportées moins souvent. En outre, tous les cas sauf un de réaction d'hypersensibilité accompagnée de ces symptômes comprenaient également de la fièvre comme réaction. Ainsi, l'apparition combinée de rash/urticaire/dermatite allergique et d'une fièvre semble être fortement indicative d'une hépatite immuno-allergique induite par le médicament, ce qui différencie cette affection des affections cutanées liées à l'hypersensibilité sans atteinte hépatique.

Dans les 8 cas de rash/urticaire/dermatite allergique accompagnés de fièvre et d'atteinte hépatique, le délai entre le début du traitement par POTABA-GLENWOOD® et le début des réactions a été rapporté comme allant jusqu'à 1 mois dans 2 cas, jusqu'à 2 mois dans 4 cas, jusqu'à 3 mois dans 1 cas et non signalés dans 1 cas. Un délai d'apparition de moins de 8 semaines est indiqué par LiverTox comme critère pour la définition de l'hépatite immuno-allergique induite par un médicament. Le fait que 6 de 7 de ces cas avec le délai d'apparition indiqué répondent à ce critère confirme l'hypothèse selon laquelle l'apparition d'un rash/urticaire/dermatite allergique accompagné d'une fièvre concomitante indique probablement une hépatite immuno-allergique induite par le médicament.

Compte tenu des données disponibles sur le risque de réaction d'hypersensibilité, y compris l'hépatite immuno-allergique, tirées de la littérature et des rapports post-commercialisation avec une relation temporelle étroite et un de-challenge/re-challenge positif, l'État membre responsable considère qu'une relation de causalité entre le POTABA-GLENWOOD® et les réactions d'hypersensibilité, y compris l'hépatite immuno-allergique, est au moins une possibilité raisonnable. L'État membre responsable a conclu que les informations sur les produits contenant du para-aminobenzoate de potassium doivent être modifiées en conséquence.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au Potassium (paraaminobenzoate), le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le Potassium (paraaminobenzoate) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du Potassium (paraaminobenzoate) sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Les modifications suivantes des informations sur le produit des médicaments contenant la substance active Potassium (paraaminobenzoate) sont recommandées (nouveau texte **souligné et en gras**, le texte supprimé barré) : les modifications sont basées sur les informations sur le produit allemandes. Pour une meilleure vue d'ensemble de la rubrique 4.4, il convient également d'ajouter les titres suivants :

Résumé des caractéristiques du produit

Rubrique 4.4

Réactions d'hypersensibilité

Le para aminobenzoate de potassium doit être arrêté immédiatement si ~~des réactions allergiques se produisent~~ **des signes ou des symptômes de réactions d'hypersensibilité se développent (y compris, mais sans s'y limiter, un rash sévère ou d'un rash accompagné d'une élévation des enzymes hépatiques, de fièvre, d'un malaise général, de fatigue, de douleurs musculaires, de bulles, de lésions buccales, d'œdème et d'éosinophilie)** et ne doit pas être redémarré.

Effets indésirables cutanés graves

Des effets indésirables cutanés graves (EICG) se manifestant comme des réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), qui peuvent menacer le pronostic vital ont été rapportés en association avec le traitement par le paraaminobenzoate de potassium. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et des symptômes et être étroitement surveillés pour détecter les réactions cutanées.

Si des signes et des symptômes évocateurs de cette réaction apparaissent, le paraaminobenzoate de potassium doit être arrêté immédiatement.

Si le patient a développé un DRESS avec l'utilisation du paraaminobenzoate de potassium, le traitement avec le paraaminobenzoate de potassium ne doit pas être repris chez ce patient à aucun moment.

Consommation d'aliments

Un apport continu en dépit des vomissements ou un apport alimentaire insuffisant peut entraîner une hypoglycémie. Ceci est particulièrement important en présence de diabète.

Maladie rénale

La réduction de la fonction rénale est associée au risque d'hyperkaliémie. **Le paraaminobenzoate de potassium** doit donc être utilisé avec prudence en cas d'altération de la fonction rénale et d'autres conditions souvent associées à l'hyperkaliémie.

Fonction hépatique

Chez tous les patients qui prennent fréquemment du **paraaminobenzoate de potassium** (au moins 4 fois par semaines), des analyses de la fonction hépatique (transaminases, gamma-GT, PA, LDH, bilirubine) doivent être effectuées. Si les analyses de la fonction hépatique présentent des valeurs élevées, **le paraaminobenzoate de potassium** doit être immédiatement arrêté.

Rubrique 4.8

Résumé du profil de sécurité :

Une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et des symptômes systémiques (DRESS) ont été rapportés en association avec le traitement par le paraaminobenzoate de potassium.

Tableau des Effets indésirables médicamenteux (EIM)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Peu fréquent : rash cutané (exanthème, eczéma, dermatite, **urticaire**), prurit

Fréquence indéterminée : Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et des symptômes systémiques (DRESS)

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée :

réactions d'hypersensibilité, y compris l'hépatite immuno-allergique (caractérisée par de la fièvre, un rash, un œdème, une arthralgie/myalgie, une élévation des enzymes hépatiques) (voir rubrique 4.4)

Notice

Rubrique 2

NE PRENEZ PAS POTABA-GLENWOOD® :

- **Si vous avez déjà développé une grave éruption cutanée ou un décollement de la peau, des cloques et/ou des plaies buccales après avoir pris POTABA-GLENWOOD®.**

Mises en garde et précautions :

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre POTABA-GLENWOOD®.

La prudence est de rigueur

...

- **si vous remarquez l'un des symptômes liés aux graves réactions cutanées décrites dans la rubrique 4, cessez d'utiliser POTABA-GLENWOOD® et consultez immédiatement un médecin.**

Rubrique 4

Cessez d'utiliser POTABA-GLENWOOD® et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes suivants :

- **Éruption cutanée généralisée, température corporelle élevée et gonflement des ganglions lymphatiques (réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques ; syndrome DRESS ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse).**
- **Réactions allergiques, y compris une éruption cutanée ou une grave éruption cutanée accompagnée d'une élévation des enzymes hépatiques, de fièvre, d'un malaise général, de fatigue, de douleurs musculaires, de cloques, de lésions buccales, de gonflement de la peau.**

Peu fréquent :

Éruption cutanée (y compris éruption cutanée généralisée, eczéma, inflammation de la peau, frissons), démangeaisons

Fréquence indéterminée :

Syndrome DRESS ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

(Déjà inclus dans la notice :

Rubrique 2 : *Chez tous les patients qui prennent POTABA-GLENWOOD®, des analyses de la fonction hépatique doivent être effectuées régulièrement, au moins une fois par mois. En cas de valeurs élevées dans les analyses de la fonction hépatique, le POTABA-GLENWOOD® doit être arrêté immédiatement.*

Rubrique 4 : *Éruption cutanée allergique, douleur articulaire/musculaire, élévation des enzymes hépatiques jusqu'à la jaunisse, probablement causée par une réaction d'hypersensibilité)*

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh: :	Réunion du CMDh de 10/2020
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	29/11/2020
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	20/01/2021