

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir kalíum para-amínóbensóat eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS)

Tilkynnt var um tvö tilfelli tengd notkun Potaba í heimildum með nákvæmum upplýsingum. Þessi tvö tilfelli sem tilkynnt var um í heimildum sýna fram á nánin tímatengsl og að einkenni gengu til baka þegar hlé var gert á meðferð með lyfinu í báðum tilfellum.

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.

Í fyrra tilfellinu er um að ræða 73 ára gamlan karlmann sem fékk útbreidd útbrot ásamt fjölgun rauðkyrninga og hækkun transamínasa í lifur eftir að meðferð var hafin með Potaba til inntöku. Lifrabólgur af völdum veira voru útlokaðar auk Epstein-Barr veiru og stórfrumuveiru. Samkvæmt rannsóknarhöfundum var þremur megin markmiðum DRESS náð í samræmi við RegiSCAR. Auk þess samræmdust niðurstöður húðsýnis lyfjaviðbrögðum. Eftir að notkun Potaba var hætt og notkun barkstera var hafin dró hratt úr húðviðbrögðum og lifrarsím náðu eðlilegum gildum 10 vikum eftir að fyrst varð vart við úþot.

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

Í seinna tilfellinu er um að ræða 45 ára gamlan karlmann með sjúkrasögu án markverðra atburða, sem tók engin lyf og hafði ekki tilkynnt um nein ofnæmi. Sex vikum eftir að notkun Potaba var hafin fékk hann hita og útbreidd mislingalík útbrot ásamt kláða sem dreifðust smátt og smátt um bók og handlegg. Hann var einnig með eitlakvilla í hálsi og gulueinkennum auk þess sem rannsóknarpróf gáfu til kynna útlæga fjölgun rauðkyrninga og lifrarskaða. Lifrabólgur af völdum veira voru útlokaðar auk Epstein-Barr veiru og stórfrumuveiru. Samkvæmt rannsóknarhöfundum var greiningin ofnæmisviðbrögð af völdum lyfja ásamt áhrifum á innri líffæri í tengslum við Potaba, byggt á viðmiðum RegiSCAR (tafla 2) og með hliðsjón af sjúkrasögu sjúklings.

Eftir að notkun POTABA og stórra skammta af barksterum var hætt svaraði hann tafarlaust meðferð og einkennin fóru að lagast innan 5 daga eftir að barksterameðferð var hafin. Transamínasar náðu eðlilegum gildum á degi 18. Fjórum vikum eftir að notkun POTABA var hætt hafði hann náð fullum bata.

Með hliðsjón af fyrirliggjandi upplýsingum um hættu á lyfjaviðbrögðum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) úr tveimur tilfellum í heimildum þar sem bæði var um að ræða nánin tímatengsl og einkenni sem gengu til baka þegar hlé var gert á meðferð með lyfinu, telur aðildarríkið sem sá um matið a.m.k. einhvern möguleika á að orsakasamband sé fyrir hendi milli Potaba og DRESS. Aðildarríkið sem sá um matið komst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum fyrir lyf sem innihalda kalíum para-amínóbensóat í samræmi við þetta.

Ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. lifrabólga af ónæmistoga

Markaðsleyfishafinn kynnti stutt mat á 35 ofnæmistengdum tilfellum (34 karlkyns; 1 kvenkyns). Öll tilfelli 35 voru metin gild af markaðsleyfishafa og orsakatengslin voru talin möguleg vegna lyfjafræðilegra tengsla eða tímatengsla í öllum tilfellum:

„Hvað líkur varðar virðist tilfelli DE-CHEPLA-C20131483 (tilfelli í heimildum) vera það mikilvægasta Auk þess sem einkenni gengu til baka þegar hlé var gert á meðferð með lyfinu og komu fram á ný þegar meðferð var hafin á ný tilkynntu rannsóknarhöfundar einnig um jákvæðar niðurstöður ofnæmisprófa og húðsýni sem samræmdist vefjafræðilega bráðum úþotum og snertiexemi. Þegar meðferð var hafin á ný komu einkenni (dreifð roðaútbrot) fram eftir 3 daga samanbroti við 4 vikur fyrir fyrri umferð (útbreidd útbrot), sem gaf til kynna ónæmisfræðilega næmingu. Auk þess virðist meðferð eftir seinni umferð með metýlprednisólóni, sem er barksteri með öfluga ónæmisbælandi og bólqueyðandi eiginleika, hafa borið árangur samkvæmt þeirri framvindu sem lýst er. Þetta bendir enn

frekar til þess að ónæmismiðluð ónæmisviðbrögð séu ástæðan fyrir þeim viðbrögðum sem tilkynnt var um. Af þeim tilfellum sem metin voru sem alvarleg var tilfelli DE-CHEPLA- C20131519 (tilkynnt af lækni) svipað hvað varðar líkur, einkenni sem gengu til baka þegar hlé var gert á meðferð með lyfinu og komu fram á ný þegar meðferð var hafin á ný auk þess sem tilkynnt var um að meðferð með andhistamínum og barksterum leiddi til bata. Í tilfelli DE-CHEPLA-C20181765 (tilkynnt af neytanda) var tilkynnt um sömu einkenni (ofsakláða) í 3 aðskildum umferðum við töku POTABA-GLENWOOD®. Seinni umferðirnar tvær höfðu mjög nána tímatengingu (2 daga) milli upphafs meðferðar og upphafs einkenna samanborið við fyrstu umferð (6 vikur), sem gefur til kynna ónæmisfræðilega næmingu líkt og í tilfelli DE- CHEPLA-C20131483.

Í stuttu máli gefur þetta samsetta mat til kynna verulegan fjölda tilkynntra tilfella þar sem samhengi er líklegt milli gjafar POTABA-GLENWOOD® og ofnæmistengdra aukaverkana og í 43% tilfella var tilkynnt um einkenni sem gengu til baka þegar hlé var gert á meðferð með lyfinu/einkenni sem komu fram á ný þegar meðferð var hafin á ný og/eða jákvætt ofnæmispróf sem bentu enn frekar til orsakatengsla.“

Hvað varðar viðbrögð tengd galli og lifur var einnig tilkynnt um áhrif á lifur í alls 16 ofnæmistengdum tilfellum, en þar af var tilkynnt um hækkun lifrarensíma af ýmsum toga í 10 tilfellum, um lifrabólgu í 3 tilfellum og í 3 tilfellum var tilkynnt um lifrarskaða, lifrarfrumuskaða eða lifrarröskun. Ýmsar gerðir útbrotu og áhrif á lifur sköruðust í 8 tilfellum. Einnig var tilkynnt um lifrartengd viðbrögð í 2 af 3 tilfellum ofsakláða og í 2 af 3 tilfellum ofnæmishúðbólgu. Á heildina litið var tilkynnt um áhrif á lifur í 12/24 tilfellum útbrotu/ofsakláða/ofnæmishúðbólgu. Byggt á tilkynntum viðbrögðum í upplýsingum sem var safnað og voru rannsakaðar komu áhrif á lifur fram í 8 af hverjum 9 tilfellum (89%) samhliða útbrotum/ofsakláða/ofnæmishúðbólgu ásamt hita en aðeins var tilkynnt um lifrarviðbrögð í 4 af hverjum 15 tilfellum (27%) útbrotu/ofsakláða/ofnæmishúðbólgu án hita. Hiti er langalgengasta greinanlega ytra teiknið sem gefur til kynna lifrabólgu af ónæmistoga þegar útbrot/ofsakláði/ofnæmishúðbólga eru fyrir hendi, öfugt við ógleði, gulu eða þreytu sem sjaldnar var tilkynnt um. Auk þess fylgdi hiti öllum tilfellum nema einu sem tilkynnt var um ásamt þessum einkennum. Því virðist þessi samsetning útbrotu/ofsakláða/ofnæmishúðbólgu gefa sterklega til kynna lifrabólgu af ónæmistoga af völdum lyfja, sem skilur þetta sjúkdómsástand frá ofnæmistengdum húðsjúkdómum án áhrifa á lifur.

Í tilfellunum 8 þar sem hiti og áhrif á lifur komu fram samhliða útbrotum/ofsakláða/ofnæmishúðbólgu, reyndist tíminn frá upphafi meðferðar með POTABA-GLENWOOD® og þar til viðbrögð komu fram allt að 1 mánuður í 2 tilfellum, allt að tveir mánuðir í 4 tilfellum, allt að þrír mánuðir í 1 tilfelli og ekki var tilkynnt um hann í 1 tilfelli. Samkvæmt LiverTox er eitt af viðmiðunum til að skilgreina lifrabólgu af ónæmistoga af völdum lyfja að innan við 8 vikur líði þar til viðbragða verður vart. Sú staðreynd að 6 af hverjum 7 tilfellum uppfylla þessi viðmið um tíma þar til viðbragða verður vart bendir enn frekar til þess að útbrot/ofsakláði/ofnæmishúðbólga ásamt hita gefi líklega til kynna lifrabólgu af ónæmistoga af völdum lyfja.

Með hliðsjón af fyrirbyggjandi upplýsingum um hættu á ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. lifrabólgu af ónæmistoga, í heimildum og tilkynningum eftir markaðssetningu samhliða nánnum tímatengslum og einkennum sem gengu til baka þegar hlé var gert á meðferð með lyfinu/komu fram á ný þegar meðferð var hafin á ný, telur aðildarríkið sem sá um matið að orsakasamband milli POTABA-GLENWOOD® og ofnæmisviðbragða, þ.m.t. lifrabólgu af ónæmistoga, sé í það minnsta mögulegt. Aðildarríkið sem sá um matið komst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum varðandi lyf sem innihalda kalíum para-aminóbensóat til að endurspeglar þetta.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir kalíum para-amínóbensóat the CMDh telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda kalíum para-amínóbensóat, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihaldakalíum para-amínóbensóat og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Mælt er með að gera eftirfarandi breytingar í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum fyrir lyf sem innihalda kalíum para-aminóbensóat (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður). Breytingarnar eru byggðar á þýskum lyfjaupplýsingum. Til að veita betra yfirlit yfir málsgrein 4.4 skal einnig bæta við fyrirsögnum:

Samantekt á eiginleikum lyfs

Kafla 4.4

Ofnæmisviðbrögð

Hætta þarf notkun kalíum para-aminóbensóats tafarlaust ef ofnæmisviðbrögð koma fram teikn eða einkennum um ofnæmisviðbrögð koma fram (þ.m.t. en ekki takmarkað við, svæsin útbrot eða útbrot ásamt hækkuðum lifrarendímum, hita, almenna vanlíðan, þreytu, vöðvaverki, blöðrur, sár í munni, bjúg og fjölgun rauðkyrninga) og ekki má hefja hana á ný.

Svæsnar aukaverkanir á húð

Tilkynnt hefur verið um svæsnar aukaverkanir á húð, sem koma fram í formi lyfjaviðbragða með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) og geta reynst lífshættulegar eða banvænar, í tengslum við meðferð með kalíum para-aminóbensóati. Þegar lyfinu er ávísað skal upplýsa sjúklinga um slík teikn og einkennum og hafa náið eftirlit með húðviðbrögðum.

Ef vart verður við teikn og einkennum sem gefa slík viðbrögð til kynna skal hætta notkun kalíum para-aminóbensóats tafarlaust.

Ef sjúklingurinn hefur fengið DRESS við notkun kalíum para-aminóbensóats má aldrei hefja meðferð kalíum para-aminóbensóati hjá þessum sjúklingi aftur.

Neysla fæðu

Áframhaldandi inntaka þrátt fyrir uppköst eða ófullnægjandi neyslu fæðu getur valdið blóðsykurlækkun. Þetta er einkum mikilvægt ef sykursýki er fyrir hendi.

Nýrnasjúkdómur

Skert nýrnastarfsemi tengist hættu á blóðkalíumhækkun. Því ber að gæta varúðar við notkun kalíum para-aminóbensóats ef um er að ræða skerta nýrnastarfsemi og aðra kvilla sem oft eru tengdir við blóðkalíumhækkun.

Lifrarstarfsemi

Hjá öllum sjúklingum sem taka kalíum para-aminóbensóat þarf að framkvæma tíð (a.m.k. á 4 vikna fresti) lifrarpróf (transamínasar, gamma-GT, AP, LDH, gallrauði). Ef lifrarpróf sýna hækkuð gildi þarf að hætta tafarlaust notkun kalíum para-aminóbensóats.

Kafla 4.8

Öryggissamantekt:

Tilkynnt hefur verið um lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) í tengslum við meðferð með kalíum para-aminóbensóati.

Tafla yfir aukaverkanir

Húð og undirhúð:

Sjaldgæfar: Húðútbrot (útbrot, exem, húðbólga, ofsakláði), kláði

Tíðni ekki þekkt: Lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS)

Ónæmiskerfi

Tíðni ekki þekkt:

Ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. lifrabólga af ónæmistoga (einkennist af hita, útbrotum, bjúg, liðverkjum/vöðvaverkjum, hækkuðum lifrarendímum) (sjá kafla 4.4)

Fylgiseðill

Kaflí 2

EKKI MÁ NOTA POTABA-GLENWOOD®:

- **Ef þú hefur einhvern tíma fengið svæsin húðútbrot eða húðflögnun, blöðrumyndun og/eða sár í munni eftir töku POTABA-GLENWOOD®.**

Varnaðarorð og varúðarreglur:

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en POTABA-GLENWOOD® er notað.

Sérstakrar aðgátar er þörf

...

- **ef vart verður við einkenni tengd alvarlegum húðviðbrögðum sem lýst er í kafla 4, en þá skal hætta notkun POTABA-GLENWOOD® og leita tafarlaust til læknis.**

Kaflí 4

Hætta skal notkun POTABA-GLENWOOD® og leita tafarlaust til læknis ef vart verður við einhver eftirfarandi einkenna:

- **Útbreidd útbrot, hár líkamshiti og eitlastækkun (lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum; DRESS heilkenni eða lyfjaofnæmisheilkenni).**
- **Ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. slæm útbrot eða útbrot ásamt hækkuðum lifrarensímum, hiti, almenn vanlíðan, þreyta, vöðvaverkir, blöðrur, sár í munni, þroti í húð.**

Sjaldgæfar:

Húðútbrot (þ.m.t. útbreidd útbrot, exem, húðbólga, kuldahrollur), kláði

Tíðni ekki þekkt:

DRESS heilkenni eða lyfjaofnæmisheilkenni

(Kemur þegar fyrir í fylgiseðli:

Kaflí 2: *Hjá öllum sjúklingum sem taka POTABA-GLENWOOD® þarf að framkvæma tíð lifrarpróf, a.m.k. mánaðarlega. Ef lifrarpróf sýna hækkuð gildi þarf að hætta tafarlaust notkun POTABA-GLENWOOD®.*

Kaflí 4: *Húðútbrot af ofnæmistoga, verkir í liðum/vöðvum, hækkan lifrarensíma allt að gulu sem líklega stafar af ofnæmisviðbrögðum)*

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur 10/2020
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	29/11/2020
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	20/01/2021