

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobedoelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor kalium-para-aminobenzoaat, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

DRESS

Er zijn in de literatuur twee goed gedocumenteerde rapporten gepubliceerd met het gebruik van Potaba. Deze twee literatuurrapporten geven in beide gevallen een nauwe temporele relatie en een positieve wegname van de provocatie aan.

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.

Het eerste casusrapport beschrijft een man van 73 jaar die twee weken na het starten van orale behandeling met Potaba een gegeneraliseerde rash met eosinofilie en verhoogde levertransaminases ontwikkelde. Virale hepatitisen werden uitgesloten, evenals epstein-barrvirus en cytomegalovirus. Volgens de auteurs werd voldaan aan de drie belangrijkste RegiSCAR-criteria van DRESS. Bovendien toonde de huidbiopsie een beeld dat consistent was met een geneesmiddelenreactie. Na het staken van Potaba en het instellen van corticosteroiden verdween de huidreactie snel en 10 weken na het ontstaan van het exantheem waren de leverenzymspiegels teruggekeerd naar normale waarden.

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

Het tweede casusrapport beschrijft een man van 45 jaar met een anamnese zonder bijzondere factoren, die geen geneesmiddelen gebruikte en geen allergieën meldde. Zes weken na het starten met Potaba ontwikkelde hij koorts en een gegeneraliseerde, jeukende, morbilliforme rash die geleidelijk diffuus werd en zijn romp en armen bedekte. Hij leed ook aan lymfadenopathie in de hals en had symptomen van geelzucht. Laboratoriumonderzoek gaf significante uitslagen voor perifere eosinofilie en leverschade. Virale hepatitisen werden uitgesloten, evenals epstein-barrvirus en cytomegalovirus. Volgens de auteurs werd op basis van de RegiSCAR-criteria (tabel 2) de diagnose 'door geneesmiddel geïnduceerde overgevoelighedsreactie met viscerale aandoening' gesteld, waarbij rekening werd gehouden met de anamnese van de patiënt, en deze werd toegeschreven aan Potaba. Na het staken van Potaba en het toedienen van hoge doses corticosteroiden reageerde hij direct op de behandeling. Binnen 5 dagen behandeling met corticosteroiden begonnen zijn symptomen te verbeteren. Zijn transaminasespiegels waren op dag 18 teruggekeerd naar normale waarden. Vier weken na het staken van de behandeling met Potaba was hij volledig hersteld.

Gezien de beschikbare gegevens over het risico op geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) uit de literatuurrapporten, met zowel een nauwe temporele relatie en een positieve wegname van de provocatie, is de leidende lidstaat van mening dat een causaal verband tussen Potaba en DRESS ten minste een redelijke mogelijkheid is. De leidende lidstaat heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die kalium-para-aminobenzoaat bevatten dienovereenkomstig dient te worden gewijzigd.

Overgevoelighedsreactie met immuno-allergische hepatitis

De vergunninghouder heeft een korte evaluatie gepresenteerd van 35 aan overgevoelighedsgerelateerde gevallen (34 mannen, 1 vrouw). Alle 35 gevallen werden door de vergunninghouder als geldig beoordeeld en de causaliteit werd in alle gevallen beoordeeld als mogelijk, door de farmacologische en temporele relaties:

“Wat betreft plausibiliteit lijkt casus DE-CHEPLA-C20131483 (een literatuurcasus) het overtuigendst. Naast een positieve wegname van de provocatie en een positieve herprovocatie rapporteerden de auteurs ook positieve resultaten van allergietests en een huidbiopt dat histologisch compatibel was met acuut exantheem en contacteczeem. Bij de herprovocatie ontstonden de symptomen (gedissemineerde, erythemateuze rash) na 3 dagen, terwijl dat in de eerste episode

(gegeneraliseerde rash) na 4 weken gebeurde. Dit wijst op immunologische sensibilisatie. Bovendien leek, op basis van het gerapporteerde verloop van voorvallen, behandeling na de tweede episode met methylprednisolon, een corticosteroid met sterke immunosuppressieve en ontstekingsremmende eigenschappen, effectief te zijn geweest. Dit biedt verdere ondersteuning van een immunologisch gemedieerde overgevoeligheidsreactie als oorzaak van de gerapporteerde reacties. Van de casussen die als ernstig werden beoordeeld, had casus DE-CHEPLA- C20131519 (door een arts gemeld) een vergelijkbaar niveau van plausibiliteit, met herhaalde positieve wegname van de provocatie en positieve herprovocatie, evenals de vermelding dat behandeling met antihistaminica en corticosteroiden tot herstel leidden. In casus DE-CHEPLA-C20181765 (door een consument gemeld), werd hetzelfde symptoom (netelroos) gerapporteerd voor 3 afzonderlijke episodes van inname van POTABA-GLENWOOD®. De laatste twee episodes hadden een zeer nauw temporeel verband (2 dagen) tussen de start van de therapie en het ontstaan van de symptomen in vergelijking met de eerste episode (6 weken), hetgeen wijst op immunologische sensibilisering vergelijkbaar met casus DE- CHEPLA-C20131483.

Samenvattend geeft deze cumulatieve review aan dat er een significant aantal casusrapporten is met een plausibel verband tussen het toedienen van POTABA-GLENWOOD® en het optreden van aan overgevoeligheid gerelateerde reacties, waarbij in 43% van de gevallen een positieve wegname van de provocatie, een positieve herprovocatie en/of een positieve allergietest worden gemeld als aanvullende ondersteuning van causaliteit.”

Wat betreft hepatobiliaire reacties, was er van de in totaal 16 van de aan overgevoeligheid gerelateerde gevallen ook een melding van betrokkenheid van de lever, waarbij in 10 gevallen verhoogde leverenzymen met diverse specificaties werden gemeld, in 3 gevallen hepatitis en in 3 gevallen leverletsel, hepatocellulair letsel of leveraandoening. Er was in 8 gevallen overlap tussen verschillende vormen van rash en betrokkenheid van de lever. Aan de lever gerelateerde reacties werden ook gemeld bij 2 van de 3 gevallen van urticaria en bij 2 van de 3 gevallen van allergische dermatitis. Over het geheel genomen werd in 12/24 gevallen van rash/urticaria/allergische dermatitis betrokkenheid van de lever gemeld. Gebaseerd op de gemelde reacties in de onderzochte cumulatieve data ging rash/urticaria/allergische dermatitis met gelijktijdige koorts in 8 van de 9 gevallen (89%) gepaard met betrokkenheid van de lever, terwijl leverreacties in slechts 4 van de 15 gevallen (27%) van rash/urticaria/allergische dermatitis zonder gelijktijdige koorts werden gemeld. Koorts is veruit het vaakst voorkomende uitwendig vast te stellen teken dat bij rash/urticaria/allergische dermatitis op immuno-allergische hepatitis wijst, terwijl nausea, geelzucht of vermoeidheid minder vaak werden gemeld. Bovendien was bij alle meldingen op één na van een overgevoeligheidsreactie die gepaard ging met deze symptomen ook sprake van koorts als reactie. Het gecombineerde optreden van rash/urticaria/allergische dermatitis en koorts lijkt daarom in hoge mate indicatief voor door geneesmiddel geïnduceerde immuno-allergische hepatitis, wat deze aandoening onderscheidt van aan overgevoeligheid gerelateerde huidaandoeningen zonder betrokkenheid van de lever.

In deze 8 gevallen van rash/urticaria/allergische dermatitis gepaard gaand met koorts en betrokkenheid van de lever, was de gerapporteerde tijd tussen de start van de behandeling met POTABA-GLENWOOD® en het ontstaan van reacties in 2 gevallen maximaal 1 maand, in 4 gevallen maximaal twee maanden, in 1 geval maximaal drie maanden en in 1 geval werd deze niet gemeld. Een tijd tot ontstaan van reacties korter dan 8 weken wordt door LiverTox als één criterium gegeven voor de definitie van door geneesmiddel geïnduceerde immuno-allergische hepatitis. Het feit dat 6 van de 7 van deze gevallen met een gerapporteerde tijd tot ontstaan van reacties aan dit criterium voldoen, geeft verdere ondersteuning aan de aanname dat het optreden van rash/urticaria/allergische dermatitis met gelijktijdige koorts waarschijnlijk wijst op door geneesmiddel geïnduceerde immuno-allergische dermatitis.

Gezien de beschikbare gegevens over het risico op overgevoeligheidsreactie, waaronder immuno-allergische dermatitis, uit de literatuur en uit meldingen in de postmarketingfase, met een nauwe temporele relatie en een positieve wegname van de provocatie/herprovocatie, is de leidende lidstaat van mening dat het bestaan van een causaal verband tussen POTABA-GLENWOOD® en overgevoeligheidsreacties, waaronder immuno-allergische hepatitis, op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. De leidende lidstaat heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die kalium-para-aminobenzoaat bevatten dienovereenkomstig dient te worden gewijzigd.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor kalium-para-aminobenzoaat is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) kalium-para-aminobenzoaat bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die kalium-para-aminobenzoaat bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

De volgende wijzigingen van de productinformatie van geneesmiddelen die de werkzame stof kalium-para-aminobenzoaat bevatten, worden aanbevolen (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~). De wijzigingen zijn gebaseerd op de Duitse productinformatie. Voor een beter overzicht van paragraaf 4.4 dienen ook subtitels te worden toegevoegd:

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.4

Overgevoeligheidsreacties

Kalium-para-aminobenzoaat moet onmiddellijk worden gestaakt wanneer ~~allergische reacties optreden~~ **tekenen of symptomen van overgevoeligheidsreacties ontstaan (waaronder, maar niet beperkt tot, ernstige rash of rash gepaard gaand met gestegen leverenzymen, koorts, algehele malaise, vermoeidheid, spierpijn, blaren, mondlasies, oedeem en eosinofilie)** en mag niet opnieuw worden gestart.

Ernstige huidbijwerkingen

Ernstige huidbijwerkingen (SCAR's, severe cutaneous adverse reactions) die zich manifesteren als geneesmiddelenreacties met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS, drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld bij behandeling met kalium-para-aminobenzoaat. Op het moment van voorschrijven dienen patiënten te worden gewezen op de tekenen en symptomen en zij dienen nauwlettend te worden gemonitord ter controle op huidreacties.

Wanneer er tekenen en symptomen ontstaan die wijzen op deze reactie, moet kalium-para-aminobenzoaat onmiddellijk worden gestaakt.

Als de patiënt DRESS heeft ontwikkeld met het gebruik van kalium-para-aminobenzoaat, mag behandeling met kalium-para-aminobenzoaat bij deze patiënt op geen enkel moment opnieuw worden gestart.

Inname van voedsel

Voortgezette inname ondanks braken of onvoldoende inname van voedsel kan leiden tot hypoglykemie. Dit is met name belangrijk in aanwezigheid van diabetes mellitus.

Nierziekte

Verminderde nierfunctie is geassocieerd met het risico op hyperkaliëmie. **Kalium-para-aminobenzoaat** dient daarom met voorzichtigheid te worden gebruikt in gevallen van verminderde nierfunctie en andere aandoeningen die vaak worden geassocieerd met hyperkaliëmie.

Leverfunctie

Bij alle patiënten die vaak (ten minste eenmaal per 4 weken) **kalium-para-aminobenzoaat** innemen, moeten leverfunctietests (transaminasen, gamma-GT, AP, LDH, bilirubine) worden uitgevoerd. Als de leverwaarden in die tests verhoogd zijn, moet het gebruik van **kalium-para-aminobenzoaat** onmiddellijk worden gestaakt.

Rubriek 4.8

Samenvatting van het veiligheidsprofiel:

Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) is gemeld bij behandeling met kalium-para-aminobenzoaat.

Tabel met bijwerkingen

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Soms: huiduitslag (exantheem, eczeem, dermatitis, **urticaria**, pruritus

Niet bekend: geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend:

overgevoeligheidsreactie met immuno-allergische hepatitis (gekenmerkt door koorts, rash, oedeem, artralgie/myalgie, gestegen leverenzymen) (zie rubriek 4.4)

Bijsluiter

Rubriek 2

Wanneer mag u POTABA-GLENWOOD® niet innemen?

- **U heeft ooit een ernstige huiduitslag of afschilfering van de huid, blaarvorming en/of mondzweren gehad na het innemen van POTABA-GLENWOOD®.**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

U moet extra voorzichtig zijn met dit middel

...

- **als u een van de klachten opmerkt die horen bij de ernstige huidreacties die staan beschreven in rubriek 4, stop dan met het gebruik van POTABA-GLENWOOD® en roep onmiddellijk medische hulp in.**

Rubriek 4

Stop met het gebruik van POTABA-GLENWOOD® en roep onmiddellijk medische hulp in als u een van de volgende klachten opmerkt:

- **Huiduitslag over een groot deel van het lichaam, hoge lichaamstemperatuur en vergrote lymfeklieren (geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen; DRESS-syndroom of geneesmiddelen-overgevoeligheidssyndroom).**
- **Allergische reacties, waaronder ernstige huiduitslag of huiduitslag in combinatie met verhoogde leverenzymen, koorts, zich ziek of niet lekker voelen, vermoeidheid, spierpijn, blaren, wondjes in de mond of een gezwollen huid.**

Soms:

Huiduitslag (waaronder huiduitslag over een groot deel van het lichaam, eczeem, ontsteking van de huid, koude rillingen), jeuk

Niet bekend:

DRESS-syndroom of geneesmiddelen-overgevoeligheidssyndroom

(Staat al in de bijsluiter:

Rubriek 2: *Bij alle patiënten die POTABA-GLENWOOD® innemen, moeten regelmatig leverfunctietests worden uitgevoerd, ten minste eenmaal per maand. Als de leverwaarden in die leverfunctietests verhoogd zijn, moet u onmiddellijk stoppen met het gebruik van POTABA-GLENWOOD®.*

Rubriek 4: *Allergische huiduitslag, gewrichts-/spierpijn, verhoogde leverenzymen tot geelzucht, waarschijnlijk veroorzaakt door een overgevoeligheidsreactie)*

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	10/2020, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	29/11/2020
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	20/01/2021